

JOURNAL
of Biomedicine and Practice

Journal of Biomedicine and Practice

ISSN 2181-9300

DOI 10.26739/2181-9300



Tadqiqot UZ

№2 (2018)

Бош мухаррир

Ризаев Жасур Алимжанович – тиббиёт фанлари доктори, профессор, Тошкент давлат стоматология институти ректори
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Бош мухаррир ўринбосари

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич – тиббиёт фанлари доктори, Стоматология ва юз-жағ жарроҳлик илмий-амалий маркази, Тошкент Давлат стоматология Институти.
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Тахририят кенгаши

Хайтов Рахим Мусаевич – Россия Федерацияси Фанлар академияси академиги, тиббиёт фанлари доктори, профессор, Россия Федерациясида хизмат кўрсатган фан арбоби, Россия ФТБА «Иммунология институти ДИМ» ФДБТ илмий раҳбари

Jin Young Choi – Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва Юз-жағ жарроҳлиги департаменти профессори, Жанубий Кореянинг Юз-жағ ва эстетик жарроҳлик ассоциацияси президенти

Саидов Садамир Аброрович – тиббиёт фанлар доктори, доцент, фармакология ва клиник фармация кафедраси мудири, Тошкент фармацевтика институти
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

Тураев Феруз Фатхуллаевич – тиббиёт фанлари доктори, ортирилган юрак нуқсонлари бўлими, В.Ваҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920

Худайкулова Гулнара Каримовна – тиббиёт фанлар доктори, доцент, Юкумли ва болалар юкумли касалликлар кафедраси, Тошкент тиббиёт академияси
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491

EDITOR IN CHIEF

Rizaev Jasur Alimjanovich – MD, PhD, Professor of Dental Medicine, Rector of the Tashkent State Dental Institute

EDITOR

Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich – MD, PhD, Scientific and Practical Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute

EDITORIAL BOARD

Khaitov Rakhim Musaevich – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, scientific director of the FSBI «NRC Institute of immunology» FMBA of Russia

Главный редактор

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, Ректор Ташкентского государственного стоматологического института
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Заместитель главного редактора

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич - доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-практического центра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Редакционная коллегия

Хайтов Рахим Мусаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Jin Young Choi – профессор департамента оральной и челюстно-лицевой хирургии школы стоматологии Стоматологического госпиталя Сеульского национального университета, Президент Кореянского общества челюстно-лицевой и эстетической хирургии

Саидов Садамир Аброрович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

Тураев Феруз Фатхуллаевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения приобретенных пороков сердца Республиканского специализированного центра хирургии имени академика В.Вахидова
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920

Худайкулова Гулнара Каримовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской Медицинской Академии
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491

Jin Young Choi – Professor Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Dentistry Dental Hospital Seoul National University, President of the Korean Society of Maxillofacial Aesthetic Surgery

Saidamir Saidov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute

Turaev Feruz Fatkhullaevich – MD, PhD, Department of Acquired Heart Diseases, V.Vaëhidov Republican Specialized Center Surgery Khudaykulova Gulnara Karimovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious and Paediatric Infectious Diseases, Tashkent Medical Academy.

Гузаль Багиддиновна ХАЙДАРОВА, Марат Худайкулович ХОДЖИБЕКОВ, & Шухрат Абдужалилович БОЙМУРАДОВ ЧАККА-ПАСТКИ ЖАҒ БЎҒИМИ ОСТЕОАРТРОЗИ ДИАГНОСТИКАСИДА КОМПЮТЕРЛИ ТОМОГРАФИЯ.....	6
Jin-Young СНОI СЕУЛ МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИНИНГ СТОМАТОЛОГИК КЛИНИКАСИДА УЙҚУДАГИ ОБСТРУКТИВ АПНОЭНИ ЖАРРОХЛИК ДАВОЛАШ УСЛУБЛАРИ.....	13
Хамид Якубович КАРИМОВ, Шавкат Рофиевич АЛИЕВ, Лариса Ивановна ШЕВЧЕНКО, & Тимур Рауфович АЛИМОВ Перитонитда янги маҳаллий оксил-туз қон урнини босувчисини таъсир самарадорлигини урганиш.....	20
Зафар Закирович ИБРАГИМОВ, Кодиржон Тухтабаевич БОБОЕВ, & Тимур Рауфович АЛИМОВ COL1A1 ГЕНИНИНГ RS1107946 ПОЛИМОРФИЗМИ ОСТЕОПОРОЗ БИЛАН АССОЦИАЦИЯСИ.....	26
Равшан Азаматович ШАМСИЕВ ТУҒМА ЮКОРИ ЛАБ ВА ТАНГЛАЙ КЕМТИКЛАРИ (адабиётлар шархи).....	32
Гульнора Саггаровна РАХИМБАЕВА, Дилшода Турдиқуловна АКРАМОВА ВАСКУЛЯР ПАРКИНСОНИЗМНИНГ КЛИНИК НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОН ХУСУСИЯТЛАРИ.....	37
Саидамир Аброрович САИДОВ, Эльмира Сергеевна БАГДАСАРОВА, Музаффар Суннатович ИСАДЖАНОВ, Шоир Умарович СОЛИЕВ, & Саидазам САИДОВ ТАБИИЙ ФОЛАТ ШАКЛЛАРИНИ ФАРМАКОЛОГИК ТАДҚИҚ ҚИЛИШ ИСТИҚБОЛЛАРИ.....	42
Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ, Дилшод Хидирназарович ТОҒАЕВ, & Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ПАТОГЕНЕЗИДА ГИПЕРУРИКЕМИЯНИНГ РОЛИ ХАҚИДА ЗАМОНАВИЙ ҒОЯЛАР (адабиётлар шархи).....	47
Барно Журахановна ПУЛАТОВА, Рустам Азимджанович АМАНУЛЛАЕВ, Равшан Хусанович КОДИРОВ, Шухрат Махмудович ХАСАНОВ ЮКОРИ ЛАБ ВА ТАНГЛАЙ ТУҒМА КЕСИБ УТУВЧИ КЕМТИКЛИ БОЛАЛАРДА ЖАРРОХЛИК ДАВОЛАШ САМАРАСИНИ МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ	55

СОДЕРЖАНИЕ

Гузаль Багиддиновна ХАЙДАРОВА, Марат Худайкулович ХОДЖИБЕКОВ, & Шухрат Абдужалилович БОЙМУРАДОВ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОАРТРОЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА.....	6
Jin-Young СНОI ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ СЕУЛЬСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА	13
Хамид Якубович КАРИМОВ, Шавкат Рофиевич АЛИЕВ, Лариса Ивановна ШЕВЧЕНКО, & Тимур Рауфович АЛИМОВ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО БЕЛКОВО-СОЛЕВОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ	20
Зафар Закирович ИБРАГИМОВ, Кодиржон Тухтабаевич БОБОЕВ, & Тимур Рауфович АЛИМОВ АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs1107946 ГЕНА COL1A1 С ОСТЕОПОРОЗОМ.....	26
Равшан Азаматович ШАМСИЕВ ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И/ИЛИ НЕБА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	32
Гульнора Саттаровна РАХИМБАЕВА, Дилшода Турдикуловна АКРАМОВА КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТОГО ПАРКИНСОНИЗМА	37
Саидамир Аброрович САИДОВ, Эльмира Сергеевна БАГДАСАРОВА, Музаффар Суннатович ИСАДЖАНОВ, Шоир Умарович СОЛИЕВ, & Саидазам САИДОВ. ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАТУРАЛЬНЫХ ФОРМ ФОЛАТОВ.....	42
Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ, Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ, & Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГИПЕРУРИКЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	47
Барно Журахановна ПУЛАТОВА, Рустам Азимджанович АМАНУЛЛАЕВ, Равшан Хусанович КОДИРОВ, Шухрат Махмудович ХАСАНОВ РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ СКВОЗНОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА	55

CONTENTS

Guzal Bagiddinovna KHAYDAROVA, Marat Khudaykulovich KHODJIBEKOV, & Shukhrat Abdujalovich BOYMURADOV COMPUTER TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF OSTEOARTHRISIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT	6
Jin-Young CHOI SURGICAL TREATMENTS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN SEOUL NATIONAL UNIVERSITY OF DENTAL HOSPITAL	13
Hamid Yakubovich KARIMOV, Shavkat Rofievich ALIYEV, Larisa Ivanovna SHEVCHENKO, & Timur Raufovich ALIMOV STUDY OF EFFICIENCY OF ACTION OF A NEW DOMESTIC PROTEIN-SALT BLOOD SUBSTITUTE AT THE PERITONITE	20
Zafar Zakirovich IBRAGIMOV, Kodirjon Tukhtabaevich BOBOEV, & Timur Raufovich ALIMOV ASSOCIATION OF POLYMORPHISM RS1107946 GENE COL1A1 WITH OSTEOPOROSIS	26
Ravshan Azamatovich SHAMSIEV CONGENITAL CLEFTS OF THE UPPER LIP AND/OR PALATE (Review)	32
Gulnora Sattarovna RAHIMBAEVA, Dilshoda Turdikulovna AKRAMOVA CLINICAL AND NEUROIMAGING CHARACTERISTICS OF VASCULAR PARKINSONISM	37
Saidamir Abrorovich SAIDOV, Elmira Sergeevna BAGDASAROVA, Muzaffar Sunnatovich ISAJANOV, Shoir Umarovich SOLIYEV, & Saidazam SAIDOV PROSPECTS OF PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF NATURAL FOLATE FORMS	42
Eleonora Negmatovna TASHKENBAEVA, Shukhrat Khudayberdievich ZIYADULLAEV, Dilshod Khidirnazarovich TOGAEV, & Farzona Shuhratovna KADIROVA MODERN IDEAS ABOUT THE ROLE OF HYPERURICEMIA IN THE PATHOGENESIS OF CORONARY HEART DISEASE (Review)	47
Barno Jurahanovna PULATOVA, Rustam Azimjanovich AMANULLAEV, Ravshan Xusanovich KODIROV, Shukhrat Makhmudovich HASANOV DEVELOPMENT OF MATHEMATICAL MODELS FOR ASSESSING EFFECTIVENESS SURGICALLY TREATMENT WITH CONGENITAL PERFORATING CLEFT LIP AND PALATE	55



КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОАРТРОЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Гузаль Багиддиновна ХАЙДАРОВА, Марат Худайкулович ХОДЖИБЕКОВ, & Шухрат Абдужалилович БОЙМУРАДОВ

Кафедра онкологии и лучевой диагностики, кафедра челюстно-лицевой хирургии Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан

Для цитирования: Г.Б. Хайдарова, М.Х. Ходжибеков, & Ш.А. Боймурадов, Компьютерная томография в диагностике остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава. *Journal of Biomedicine and Practice*, 2018, vol. 1, issue.2, pp. 6–12.

Статья поступила в редакцию 2 апреля 2018 г.

Рекомендована в печать 25 мая 2018 г.

Контактная информация: Г.Б. Хайдарова, Ташкентская Медицинская Академия, улица Фаробий 2, Ташкент, Республика Узбекистан, 100109, тел: +99871 150-78-25, E-mail: strelets-1985@bk.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-2-1>

АННОТАЦИЯ

Эта работа рассматривает применение компьютерной томографии (КТ) при диагностике воспалительного и дегенеративного заболевания височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Этот метод является весьма информативным методом визуализации заболевания височно-нижнечелюстного сустава. В конечном итоге добавляются разделы по другим аспектам исследований КТ, связанных с ВНЧС, клиническими решениями и заключительными замечаниями. Несмотря на это, следует подчеркнуть, что полученная диагностическая информация ограничивается морфологией компонентов костного сустава, целостностью кортикальной кости и разрушением. Автор этого исследования изучил частоту радиологических признаков в разных возрастных группах. Также изучалась частота изолированных и комбинированных типов и все более локализованных участков радиологических признаков воспалительных и дегенеративных изменений височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: дегенеративное заболевание суставов, остеоартрит височно-нижнечелюстного сустава, диагностическая визуализация, височно-нижнечелюстные нарушения, боль в суставах, мышечная боль.

Computer tomography in diagnostics of osteoarthritis of the temporomandibular joint.

Guzal Bagiddinova KHAYDAROVA, Marat Khudaykulovich KHODJIBEKOV, & Shukhrat Abdujalovich BOYMURADOV

Department of Oncology and X-ray diagnostics, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: G.B. Khaydarova, Tashkent Medical Academy, 2 Farobiy Street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100109, tel: +998, E-mail: strelets-1985@bk.ru

ANNOTATION

Summary. This work is prescribes to applications of computed tomography (CT) in diagnosis of inflammatory and degenerative disease of temporomandibular joint (TMJ). This method is highly informative method for visualization of disease of temporomandibular joint. Ultimately, sections on other aspects of CT research related to the TMJ, clinical decision-making and concluding remarks are added. Although, it should be emphasized that the diagnostic information obtained is limited to the morphology of the osseous joint components, cortical bone integrity and subcortical bone destruction. Author of this research studied the frequency of radiological signs in different age group. Also there were studied frequency of isolated and combination types and more and less localization sites of radiological signs of inflammatory and degenerative changes of temporo-mandibular joint.

Key words: Degenerative joint disease, temporomandibular joint osteoarthritis, diagnostic

imaging, temporomandibular disorders, joint pain, masticatory muscle pain.

Введение

Остеоартроз (ОА) височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) определяется как дегенеративное состояние сустава, характеризующееся поражением суставных элементов и сопутствующим ремоделированием основной субхондрального слоя суставной головки нижней челюсти [1]. 15 % населения земли страдает от остеоартроза ВНЧС, клинические признаки остеоартроза ВНЧС проявляются у 8-16% людей [4]. Остеоартроз ВНЧС может быть односторонним, двусторонним, больше встречается у женщин (1,3). Остеоартроз связан больше с воспалительным процессом. К факторам риска относятся также возраст, наследственность, травмы, нарушения обмена веществ суставных структур и мышц, системные поражения (системный остеоартроз, инфекции, идиопатические дегенеративные процессы, врожденные и приобретенные патологии). [8]. Механические и метаболические факторы приводят к раннему разрушению хряща. Воспалительные медиаторы, такие как цитокины и хемокины активируют деградирующий фактор хряща и вырабатывают матрикс-металлопротеиназы и простагландин E. Этот процесс распространяется на более глубокий слой хряща, образуя краевую эрозию кости [3]. Кардинальные признаки ОА ВНЧС выявляются клиническими и рентгенологическими методами [4]. Клиническими особенностями являются скованность в области суставов, боль при движении сустава во время открытия рта и боковой экскурсии, сопровождающиеся нередко жестким звуком или крепитацией [4,5]. Рентгенологическими признаками заболевания являются эрозия кортикальной кости, уплощение суставных поверхностей с продуктивными изменениями костей, такими как склероз и остеофиты [6]. Эти признаки ОА ВНЧС представляют собой различные стадии процесса болезни. Эрозивные поражения, субхондральные слои кости и сужение суставного пространства указывают на острые или ранние изменения, тогда как склероз, уплощение, субхондральная киста и остеофит могут указывать на поздние изменения ВНЧС [7]. Для определения ранних изменений суставного диска и изучения строения сустава в разных плоскостях в том числе с 3D реконструкцией, часто используется КТ. Несмотря на облучение пациента, КТ остается методом выбора, так как позволяет определить ранние и поздние признаки заболевания ВНЧС до и после лечения больных. КТ является особо информативным для определения костных изменений, таких как эрозии, травмы, постхирургические деформации, а также изменений височной кости, кондило-короналоидального угла который меняется при патологии ВНЧС. КТ исследования ВНЧС проводили при открывании и закрывании рта с целью определения состояние суставного диска (толщина срезов от 1 до 2.5мм). В настоящей работе изучена частота встречаемости и особенности различных КТ признаков, у больных с ОА ВНЧС в различных возрастных группах.

Материал и методы

Исследования проведены у 56 больных в возрасте от 50 до 80 лет, из них было 36 женщин и 20 мужчин. Все они обследованы по поводу височно-нижнечелюстной дисфункции. Болезненность в ВНЧС и нижней челюсти оценивалась путем двусторонней пальпации преаурикулярной области при открывании и закрывании рта. Скованность в околоуставных мышцах проверялись пальпацией каждой мышцы. Наличие щелка в области ВНЧС проверялось пальпацией боковых сторон сустава вблизи преаурикулярной области или аускультацией преаурикулярной области, причем пациент при этом трижды выполнял открывание и боковые движения в суставе.

Клинические критерии были сформулированы с использованием стандартной анкеты Okeson, которая включает в себя: (1) скованность, присутствующую в преаурикулярной области, (2) скованность в жевательных мышцах, (3) ограничение или отклонение в диапазоне движения нижней челюсти (ограничение открытия рта до 30%) (4) щелчок, или выскакивание, или крепитация [8].

Мультиспиральная компьютерная томография ВНЧС выполнялась на 6 срезовом аппарате (SIEMENS SOMATOM EMOTION, 125 kV, 500 mA), тонкими срезами (толщиной от 1 до 2.5мм). Поспроцессинговый анализ включал получение корональных-косых срезов (параллельно к оси мышелки нижней челюсти), сагиттальных- косых срезов в костном и мягкотканом режимах. Использована также 3 D реконструкция.

Результаты

КТ исследования проведенные у лиц контрольной группы показали, что в норме кортикальный слой мышелкового отростка нижней челюсти имеет гладкие контуры. Мышелки выглядят шире в коронарных плоскостях. Передний и задний рога суставного диска более повышенной плотности чем окружающие мягкие ткани. Биламнарная и срединная зона диска на КТ сканах без контрастирования не визуализировалась.

Результаты исследования показали, что из 112 оцениваемых суставов у 56 больных костные

изменения были представлены в 88 (78%) суставах, либо в мыщелках или в гленоидной ямке (рис 1.) в суставном выступе. Одностороннее поражение отмечено у 24 пациентов, двустороннее поражение у 32 пациентов.

Остеоартроз ВНЧС проявлялся следующими изменениями на КТ изображениях:

1. Сужение суставной щели- уменьшение пространства между мыщелками и гленоидной ямкой во всех направлениях (передняя, верхняя и задняя). Сужением (рис 1А.) считалось уменьшение ширины щели менее 1.5мм, нормальным от 1.5мм до 4.0мм, расширенным больше

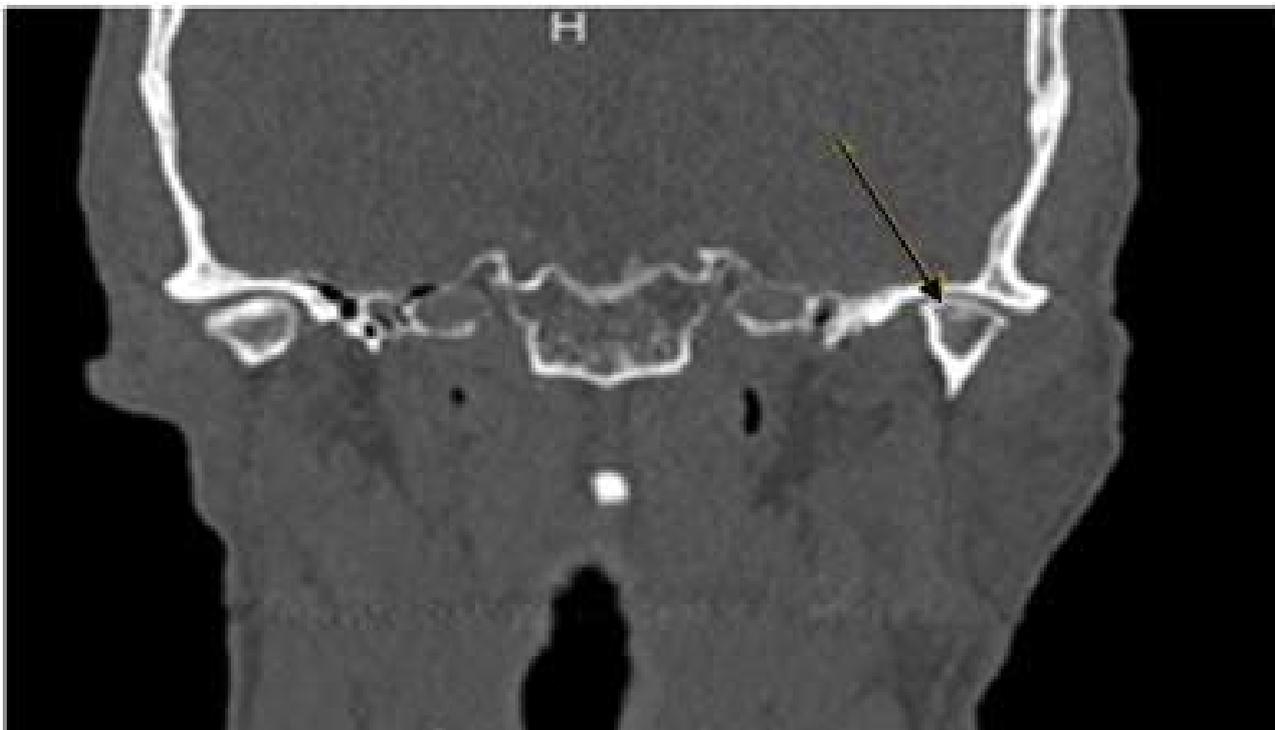


Рис-1А. КТ больного В., 60 лет. Корональный срез ВНЧС. Стрелкой указано сужение суставной щели и умеренная грибовидная деформация головки мыщелкового отростка нижней челюсти слева.



Рис-1Б. КТ того же больного, сагиттальные срез ВНЧС слева. Стрелкой указана небольшая субхондральная киста в передних отделах суставной ямки височной кости.



Рис-2. КТ больного А., 61 лет. (А- корональный срез, Б-сагиттальный срез). Выраженные эрозивные изменения по внутренне-передней поверхности головки мыщелка нижней челюсти слева и деструктивные изменения суставной ямки височной кости.



чем 4.0мм(рис 1 А)

2. Эрозия - прерывание или отсутствие кортикальной кости на суставной поверхности (рис 2.)

3. Остеофиты- краевые разрастания костей (рис 3.)

4. Склероз - повышение плотности кортикальной или субхондральной кости

5. Субхондральная киста- единичные или множественные округлые субхондральные поражения до 2мм в размере, имеющие склеротические края(1Б.)

В большинстве наблюдений на КТ-сканах ОА ВНЧС проявлялся сочетанием различных признаков, т.е. сужение суставной щели могло сочетаться с краевыми костными эрозиями, остеофитами, субхондральным склерозом и др.(таблица 1)

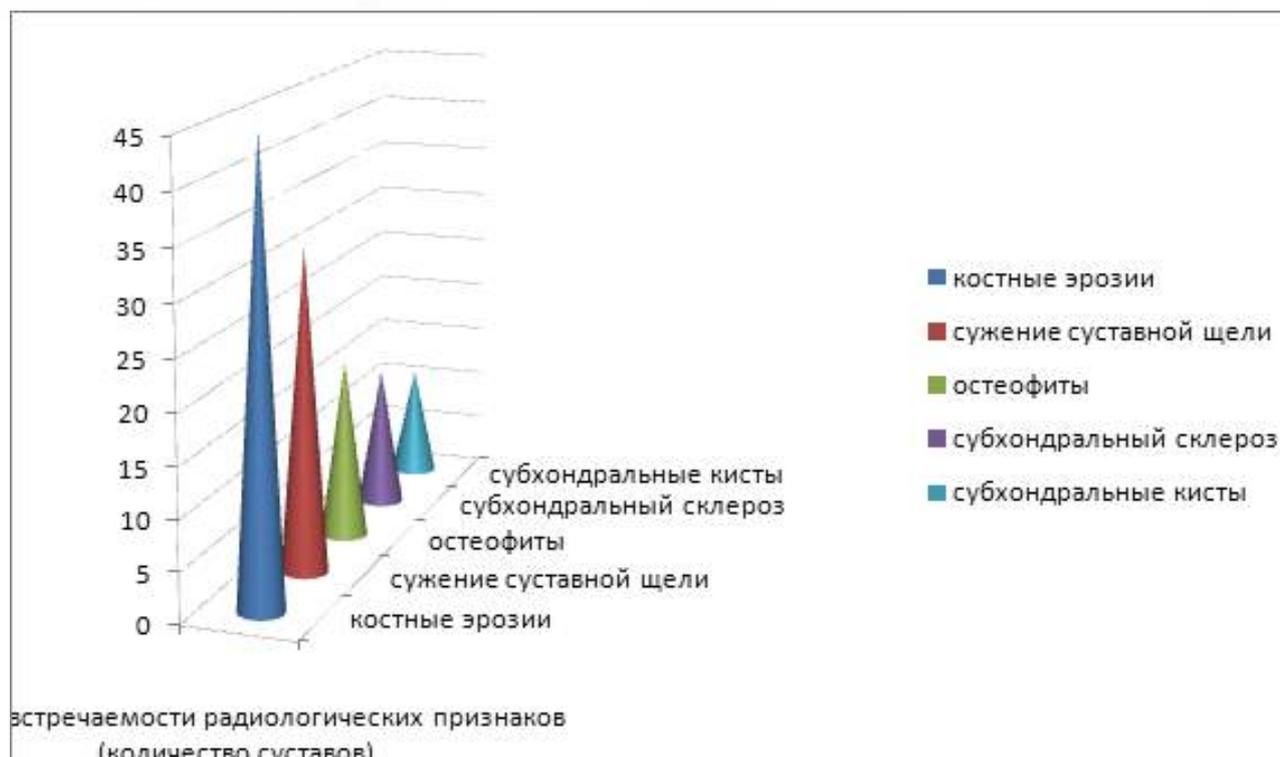


Рис-3. КТ больного Л. 65 лет Сагиттальный срез. По переднему контуру головки мыщелка нижней челюсти слева небольшое краевое приращение из-за костного нароста.

Остеоартроз считался очевидным, если выявлялся даже один из пяти выше названных изменений сустава. Такое имело место только в 8 из 88 пораженных суставов, в остальных суставах визуализировалось сочетание различных признаков поражения суставных структур.

На рис.4 графически представлена частота встречаемости различных КТ-признаков ОА ВНЧС.

Как видно из приведенной диаграммы, наиболее часто выявлялись костные эрозивные

N	Радиологические признаки	Частота встречаемости (количество суставов)	(%)	Возраст (M±m)
1	Единичный признак	8	9	54±4
2	Наличием 2х признаков	36	41	61±4
3	Наличие 3х признаков	31	35	68±3
4	Наличие 4х признаков	13	15	73±3

изменения, которые отмечены в 45 суставах. Сужение суставной щели выявлено в 32, субхондральные кисты в 11, остеофиты в 18, склероз в 14 суставах. Изменения в головке мыщелкового отростка отмечались чаще чем в суставной ямке.

Средний возраст больных ОА ВНЧС различной степенью выраженности изменений в суставе по данным КТ

По данным КТ-исследования у больных ОА ВНЧС преобладало сочетание различных радиологических признаков заболевания (таблица-1.) Чаще наблюдалось сочетание 2-3 различных признаков (сужение суставной щели, эрозия и остеофиты).

В зашедших стадиях преобладали сочетание эрозий и остеофитов с субхондральным склерозом, кистами и ложным расширением суставной щели из-за разрушения мыщелкового отростка и гленоида ямки.

Только в 9% (8суставов) был выявлен всего один признак ОА в изолированном виде, в 41.1% наблюдалось сочетание двухрадиологических признаков, в 35.7% трех признаков, и в 16.1% четырех признаков. При этом выявлена отчетливая тенденция к возрастанию частоты

и множественности сочетания радиологических признаков ОА по мере увеличения возраста (таблица -1).

Обсуждение

Преобладающими КТ признаками ОА ВНЧС было выявление на КТ сканах эрозии суставных поверхностей костей и сужение суставов, тогда как остеофиты, склероз и субхондральные кисты выявлялись реже и представляли более продвинутой стадии заболевания. Следовательно у большинство больных включенных в исследовании КТ демонстрировало относительно ранних стадии заболевания, когда раннее лечение, такое как окклюзионные коррективы, физиотерапия, нестероидные противовоспалительные средства и внутрисуставная инъекция кортикостероидов, может помочь предотвратить прогрессирование заболевания.

Изменения головки мыщелкового отростка наблюдаются чаще чем изменения височной кости, такие как изменения суставной ямки и суставной бугристости.

В нашем исследовании сочетание различных радиологических признаков наблюдалось чаще чем единичные радиологические признаки. С возрастом пациентов сочетанные признаки выявились чаще и становились более множественными, что подтверждало данные других авторов [7], что ОА ВНЧС возрастное заболевание, наблюдаемые в основном у пожилых людей. Отмечается также склонность ОА ВНЧС к женскому полу где он более выраженный по своей природе с поражением множественных суставов. Низкие уровни эстрогенов во время менопаузы оказывают пагубное влияние на свойство материального свойства суставного хряща, вызывая дегенерацию и эрозию. [4,5,7]. В настоящем исследовании из 56 пациентов 20 были мужчинами, 36 женщинами, исследования показывает, что женщины больше склонны к данной патологии.

Заключение

КТ является эффективным методом диагностики ОА ВНЧС, позволяющим дифференцировать относительно ранние и более продвинутой стадии заболевания. Односторонние поражения встречаются реже чем двусторонние. Эрозивные изменения являются самым частым признаком, чем остальные признаки. Прогрессирование изменений суставных структур с возрастом, подчеркивает дегенеративную природу данного заболевания.

Список литературы

1. Yamada, K., Saito, I., Hanada, K., & Hayashi, T. (2004). Observation of three cases of temporomandibular joint osteoarthritis and mandibular morphology during adolescence using helical CT. *Journal of oral rehabilitation*, 31(4), 298-305.
2. Breedveld, F. C. (2004). Osteoarthritis—the impact of a serious disease. *Rheumatology*, 43(suppl 1), i4-i8.
3. Milam, S. B. (2005). Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. *Odontology*, 93(1), 7-15.
4. Ra'ed Al-Sadhan, B. D. S. (2008). The relation between TMJ osteoarthritis and the inadequately supported occlusion. *Egyptian Dental Journal*, 54, 47-54.
5. Emshoff, R., & Rudisch, A. (2001). Validity of clinical diagnostic criteria for temporomandibular disorders: clinical versus magnetic resonance imaging diagnosis of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 91(1), 50-55.
6. Cho BH, Jung YH. Intra- and interobserver agreement of computed tomography in assessment of the mandibular condyle. *Korean J Oral Maxillofac Radiol*. 2007 Dec;37(4):191-195.
7. Wiberg, B., & Wänman, A. (1998). Signs of osteoarthritis of the temporomandibular joints in young patients: a clinical and radiographic study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 86(2), 158-164.
8. Okeson, J. P. (2014). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
9. Bertram, S., Rudisch, A., Innerhofer, K., Pümpel, E., Grub-Wieser, G., & Emshoff, R. (2001). Diagnosing TMJ internal derangement and osteoarthritis with magnetic resonance imaging. *The Journal of the American Dental Association*, 132(6), 753-761.
10. Brooks, S. L., Brand, J. W., Gibbs, S. J., Hollender, L., Lurie, A. G., Omnell, K. A., ... & White, S. C. (1997). Imaging of the temporomandibular joint: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 83(5), 609-618.
11. Gynther, G. W., Tronje, G., & Holmlund, A. B. (1996). Radiographic changes in the temporomandibular joint in patients with generalized osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 81(5), 613-618.
12. Wiese, M., Wenzel, A., Hintze, H., Petersson, A., Knutsson, K., Bakke, M., ... & Svensson,

P. (2008). Osseous changes and condyle position in TMJ tomograms: impact of RDC/TMD clinical diagnoses on agreement between expected and actual findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 106(2), e52-e63.

13. de Leeuw, R., Boering, G., Stegenga, B., & Lambert, G. M. (1995). Radiographic signs of temporomandibular joint osteoarthritis and internal derangement 30 years after nonsurgical treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 79(3), 382-392.

14. Katzberg, R. W. (1989). Temporomandibular joint imaging. *Radiology*, 170(2), 297-307.

15. Tsiklakis, K., Syriopoulos, K., & Stamatakis, H. C. (2004). Radiographic examination of the temporomandibular joint using cone beam computed tomography. *Dentomaxillofacial Radiology*, 33(3), 196-201.

16. Kurita, H., Kojima, Y., Nakatsuka, A., Koike, T., Kobayashi, H., & Kurashina, K. (2004). Relationship between temporomandibular joint (TMJ)-related pain and morphological changes of the TMJ condyle in patients with temporomandibular disorders. *Dentomaxillofacial Radiology*, 33(5), 329-333.

17. Jacobson, L. T. (1996). Definitions of osteoarthritis in the knee and hand. *Annals of the rheumatic diseases*, 55(9), 656.

18. Manek, N. J., & Lane, N. E. (2000). Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *American family physician*, 61(6), 1795-1804.

19. Hussain, A. M., Packota, G., Major, P. W., & Flores-Mir, C. (2008). Role of different imaging modalities in assessment of temporomandibular joint erosions and osteophytes: a systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*, 37(2), 63-71.

20. Cara, A. C. B., Gaia, B. F., Perrella, A., Oliveira, J. X. O., Lopes, P. M. L., & Cavalcanti, M. G. P. (2007). Validity of single-and multislice CT for assessment of mandibular condyle lesions. *Dentomaxillofacial Radiology*, 36(1), 24-27.

21. Yamada, K., Tsuruta, A., Hanada, K., & Hayashi, T. (2004). Morphology of the articular eminence in temporomandibular joints and condylar bone change. *Journal of oral rehabilitation*, 31(5), 438-444.

SURGICAL TREATMENTS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN SEOUL NATIONAL UNIVERSITY OF DENTAL HOSPITAL

Jin-Young CHOI

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Seoul National University

Citation: Jin-Young CHOI, Surgical treatments of obstructive sleep apnea in Seoul National University of Dental Hospital. Journal of Biomedicine and Practice, 2018, vol. 1, issue. 2, pp.13–19.

Received 23 April 2018

Accepted 21 May 2018

Corresponding author: Jin-Young CHOI, Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Seoul National University, 275-1, Yeongun-Dong Chongro-Ku Seoul, 110-768 South Korea, tel: +82-2072-3992, E-mail: jinychoi@snu.ac.kr

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-2-2>

ANNOTATION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder caused by upper airway collapsibility during sleep. This article describes surgical procedures of OSA performed in the Seoul national university of dental hospital (SNUDH). A treatment OSA varies according to the severity of clinical symptom. In SNUDH, we performed surgical procedures used uvulopalatopharyngoplasty and tonsillectomy, genioglossus muscle advancement, maxillomandibular advancement, tongue base reduction, distraction osteogenesis. If surgeons identify and apply indications of OSA patients, surgical approach is the appropriate alternative for the failure of conservative treatments.

Key words: obstructive sleep apnea, surgical treatments.

Хирургические методы лечения обструктивного апноэ сна в стоматологической клинике Сеульского национального университета

Jin-Young CHOI

Департамент оральной и челюстно-лицевой хирургии, Школа стоматологии, Сеульский национальный университет

Контактная информация: Jin-Young CHOI, Департамент оральной и челюстно-лицевой хирургии, Школа стоматологии, Сеульский национальный университет, 275-1, Yeongun-Dong Chongro-Ku Seoul, 110-768 South Korea, тел: +82-2072-3992, E-mail: jinychoi@snu.ac.kr

АННОТАЦИЯ

Обструктивное апноэ сна является распространенным заболеванием, вызванное полным (апноэ) и частичным (гипопноэ) спаданием верхних дыхательных путей во время сна. В этой статье описаны методы хирургического лечения обструктивного апноэ сна (ОАС) проводимые в Стоматологической клинике Сеульского национального университета (СКЧНУ). Лечение ОАС варьируется в зависимости от тяжести клинических симптомов. В СКЧНУ мы проводили хирургические процедуры, применяли увулопалатофарингопластику и тонзилэктомию, подтяжку подбородочно-язычной мышцы, выдвижение верхней и нижней челюсти, уменьшение задней части языка, дистракционный остеогенез. Если хирурги идентифицируют и учитывают индикации пациентов с ОАС, хирургический подход является подходящей альтернативой для отказа от консервативных методов лечения.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, хирургическое лечение.

Сеул миллий университетининг стоматологик клиникасида уйқудаги обструктив апноэни жаррохлик даволаш услублари

Jin-Young CHOI

Стоматология ва юз-жағ жаррохлик департаменти, Стоматология мактаби, Сеул миллий университети.

Мурожаат: Jin-Young CHOI, Стоматология ва юз-жағ жаррохлик департаменти, Стоматология мактаби, Сеул миллий университети, 275-1, Yeongun-Dong Chongro-Ku Seoul,



110-768 South Korea, тел: +82-2072-3992, E-mail: jinychoi@snu.ac.kr

АННОТАЦИЯ

Обструктив уйқу апноэси - юқори нафас йулларининг уйқу пайтида коллапси натижасида пайдо бўладиган кенг тарқалган касаллик. Ушбу мақолада Сеул миллий университети стоматологик шифохонасида обструктив уйқу апноэсида утказиладиган жаррохлик даволаш усуллари тасвирланган. Сеул миллий университети стоматологик шифохонасида қуйидаги жаррохлик усуллари қўлланилди, увулопалатофаринго-пластика ва тонзилэктомия, чин-тилли мушакнинг кўтариш, юқори ва пастки жағни кенгайтириш, тилни орқа қисмини камайтириш, дистракцион остеогенез. Агар жаррохлар обструктив уйқу апноэсини аниқласа ва беморларнинг индикацияларини ҳисобга олсалар, жаррохлик ёндашув консерватив терапияни тўхтатиш учун муқобилдир.

Калит сўзлар: уйқудаги обструктив апноэ, жаррохлик даволаш.

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder caused by upper airway collapsibility during sleep [1]. The common symptoms are snoring and excessive daytime sleepiness. OSA is often associated with compromised upper airway space and increased airway collapsibility [2]. The resulting of hypoxemia provokes fatigue and, excessive daytime sleepiness. Other common features include loud snoring, awakening from gasping or choking, and decrease of cognitive functions [3]. There are additional severely negative consequences including diabetes, heart disease, hypertension, stroke, and a higher risk of motor vehicle accidents from daytime somnolence [4]. In this study, we would like to introduce the surgical procedures applied to the treatment of OSA patients who visit in January 2013 through February 2018 at Seoul National University of Dental Hospital (SNUDH).

Surgical procedures for obstructive sleep apnea

The OSA is a chronic illness at the severe end of the spectrum of sleep-disordered breathing. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the accepted first-line treatment for OSA. However,

Table 1

Indication of each surgical treatments for OSA patients

Surgical treatment	Indication
UPPP + Tonsillectomy	- The degree of snoring is severe
	- The obstruction site is localized in the soft palate
	- Large tonsil.
UPPP + Genioglossus Advancement	- The obstruction site is widely spread to not only soft palate but tongue base.
	- Micrognathia
	- Mild to moderate OSA
Maxillomandibular advancement	- OSA patients who has mandibular retrognathism.
	- Multilevel obstruction
	- Severe OSA
Distraction osteogenesis	- OSA pediatric patients who has micrognathia
	- Growing child or adolescent

30% to 50% of patients are not compliant [3]. Patients who fail treatment with CPAP and other conservative measures should be considered for surgical approach. The following surgical procedures used to management of OSA patients at SNUDH. Treatments varied according to the severity of clinical symptom (Table 1).

Uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) and tonsillectomy

UPPP accompanying with tonsillectomy has the effect of widening posterior airway by removing excessive soft palate by surgical method [5]. Incision was lied on anterior border of the soft palate, continued to dissect laterally to the tonsil. After the tonsillectomy, posterior part of soft palte including musculature was resected and posterior and anterior pillar were sutured with 4-0 vicryl.

In SNUDH, we performed UPPP surgery to 14 patients, tonsillectomy to 13 patients, and accompanying surgery to 12 patients. (Fig.1)



Fig.1: intraoral photo after UPPP

Genioglossus muscle advancement (GA)

GA was reported in 1993 as an option for the surgical treatment of OSA, in the context of phase I of the Stanford University (Powell–Riley) protocol [6]. The rationale for this technique is the placement of tension on the base of the tongue, thus preventing the tongue from falling back into the posterior airway space [7].

An intraoral incision is made in the lower gingivobuccal sulcus between the second premolars bilaterally. The mucosal and submucosal layers are then elevated. The bony incision is made in the mandible with rectangular shape which include Genioglossus muscle. Advancement the cut section of anterior mandible. Then, the genioglossus muscles attached to the genial tubercle are pulled. The authors modified GA into sliding Genioplasty which chin segment include genioglossus muscle.

In SNUDH, we performed GMA surgery to 18 patients, and accompanying with Maxillomandibular advancement to 3 patients. (Fig.2)

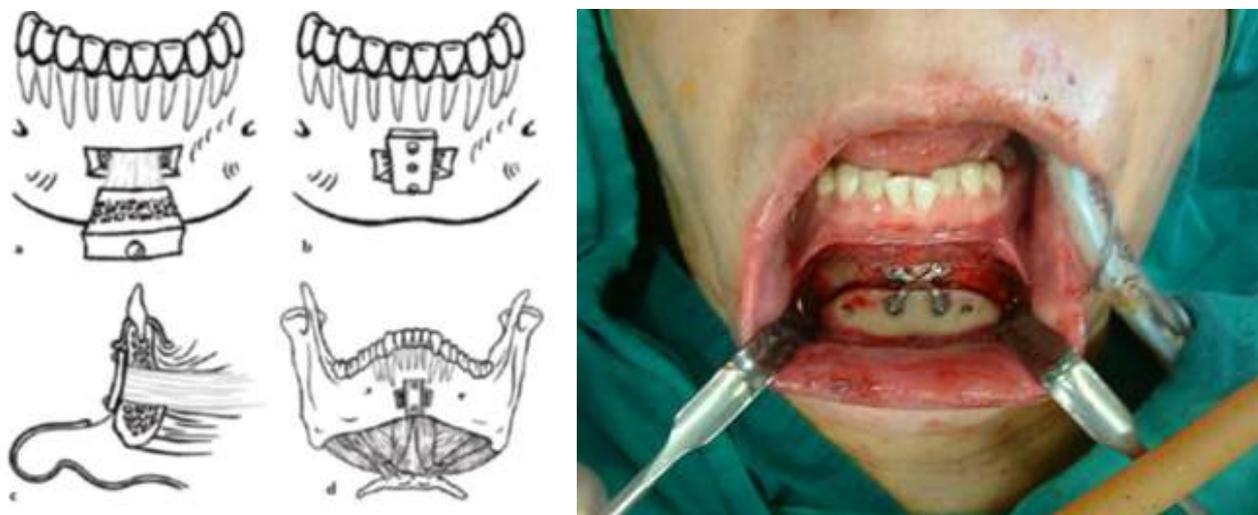


Fig.2: original Genioglossus advancement and modified GA using sliding genioplasty

MaxilloMandibular Advancement (MMA)

MMA has been reported to be the most successful surgical treatment. This procedure results in widening of pharynx and enhances the tension of soft tissue, reducing the collapsibility and obstruction of the pharynx [8]. Conventional orthognathic surgery procedure which is Le fort I osteotomy, bilateral sagittal split osteotomy (BSSO), genioplasty was performed.

In SNUDH, we performed MMA to 14 patients, and accompanying with UPPP surgery to 1 patients. (Fig.3,4)

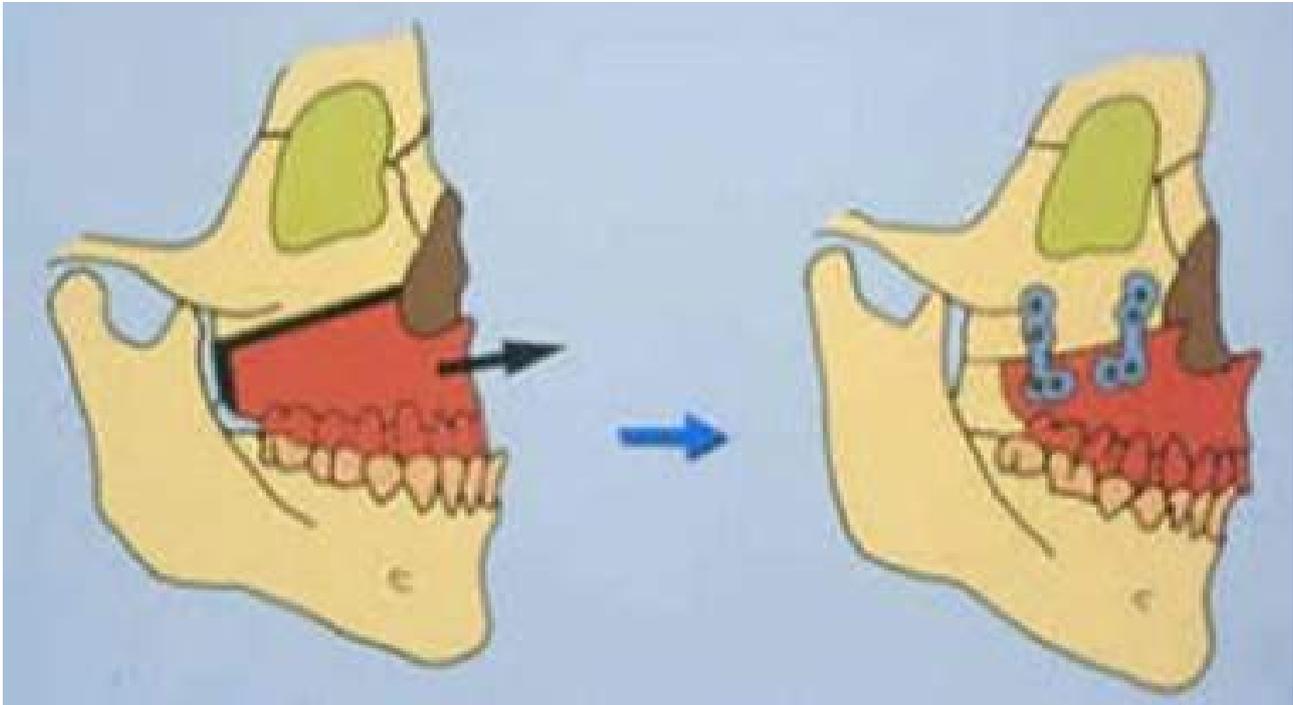


Fig.3: Le Fort I osteotomy for maxilla

Tongue Base reduction

The tongue base can contribute to OSA by collapse into the airway from size alone (macroglossia) or because of hypotonia, retrognathia, or prominent lingual tonsils, or because of combination of all these factors [9].

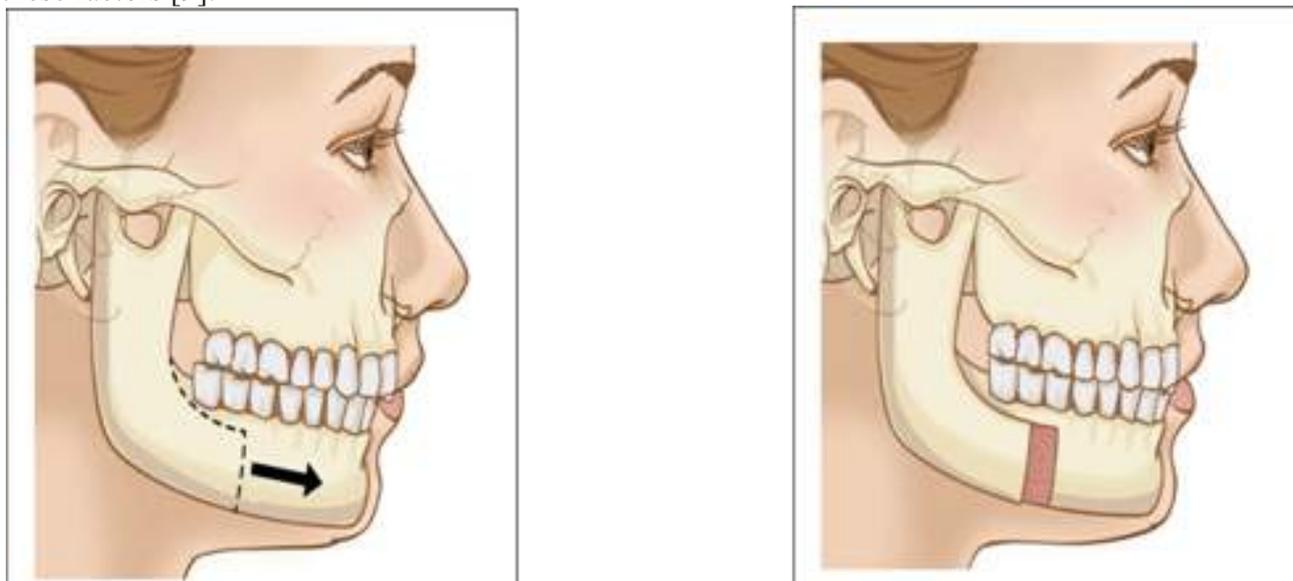


Fig.4 BSSRO(Bilateral Sagittal Split Ramus Osteotomy) for mandible

A midline dorsal tongue incision is made, and flaps are elevated in a submucosal plane to expose the underlying tongue muscle. The tongue muscles are split down to a depth where the transverse muscles meet the genioglossus. After identify the lingual artery and neurovascular bundle, the rest of the lateral tongue musculature is resected little by little.

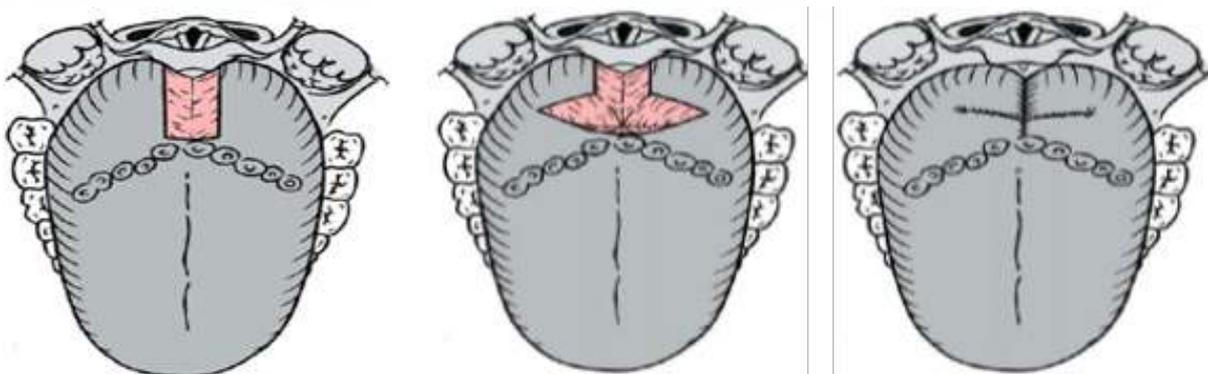


Fig.5: tongue Base reduction

In SNUDH, we performed glossectomy to 2 patients. (Fig.5)

Distraction osteogenesis (DO)

The indications for DO in patients with OSA include infants and children with airway obstruction as a result of congenital micrognathia or midface hypoplasia. These patients may have Treacher Collins or Nager syndromes, craniofacial microsomia, syndromic or nonsyndromic Robin sequence, and syndromic or nonsyndromic midface hypoplasia. They have OSA as a result of severe micrognathia, short posterior face height, malposition of the tongue base [10]. A significant number of these patients are tracheostomy-dependent and they require large advancements (>15 mm) to adequately improve the upper airway [11].

An osteotomy is created and a distraction device is rigidly fixed to the bone. After a latency period of 0 to 7 days to allow regulation of bony metabolism, the device is activated at a rate of 1 mm/ day. After the activation period, consolidation period could be needed for the retention of new born. Bone healing is evaluated by clinical and radiologic examination.

In SNUDH, we performed DO to 2 patients. One of the cases was rigid external distraction osteogenesis device was used and performed tracheostomy. (Fig.6)



Fig.6: Distraction Osteogenesis

Discussion

Several procedures can be achieved the goals of OSA patients. If surgeon identify and apply indications of OSA patients, surgical approach is the appropriate alternative for the failure of conservative treatments.

Multiple variations of UPPP have been described. However, UPPP does not reliably result in apnea hypopnea index (AHI) normalization and is thus not recommended by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) as a single procedure for treating moderate to severe OSA[12]. UPPP can be effective when it accompany with other procedures like tonsillectomy or genioplasty. Patients with a history of palatal surgery should be counseled about the risk of velopharyngeal dysfunction. Consideration also could be given to preoperative speech/swallow assessment for those at high risk of postoperative dysfunction, such as individuals who have undergone previous palatal surgery [13].

GA involves advancement of the genial tubercles and may be accompanied by hyoid suspension. There have been numerous case series with similarly positive results. Riley et al described a 60% success rate out of 223 patients who received both an UPPP and GMA with hyoid suspension for type II upper airway obstruction. "Success" in this study was defined as subjective and objective reports indicating significant improvement equivalent to that seen in patients monitored with nasal CPAP, or if the postoperative respiratory disturbance index was less than 20 with at least a 50% reduction over

the preoperative study [14]. Intraoperative complications of the various GMA procedures include stripping of the genial tubercle from the lingual cortex of the bone segment, osseous segment necrosis, fracture of the labial cortex, fracture of the mandible, violation of tooth roots, and neurosensory changes. The incidence of these complications appears to be very low.

MMA is an alternative therapeutic option that is highly effective for treating patients with OSA. The combination of a Le Fort I osteotomy with a BSSO creates significant enlargement of the pharyngeal airway space [15]. It seems that in approximately 80–90% of OSA cases treated with MMA that AHI was successfully increased after surgery [16]. The most frequently described complication associated with MMA procedures (not specific for OSA) is the loss of neurosensory function in the IAN, with a reported incidence of 0–85% in non OSA patients [17]. Retrospective analysis revealed an increased age was an important factor in manifestations of complications [18].

Tongue base reduction is aiming the reduction of posterior tongue volume and to widen the space of the upper airway. The da Vinci robot has been validated and is now approved by Food and Drug Administration as an adjunct to transoral surgery. The robot has proved useful in transoral resection of oropharyngeal surgery and has also been used in parapharyngeal space surgery [11].

DO was first reported in 1905 by Codivilla [19] and popularized in the 1950s by Ilizarov, a Russian orthopedic surgeon [20]. The first report of mandibular DO for human patients was in 1992 by McCarthy and colleagues [21]. Mandibular lengthening by DO is now a frequently used technique to correct congenital and acquired craniofacial deformities requiring skeletal expansion. DO is a minimally invasive alternative to standard osteotomies and acute bone lengthening. The operation is of lesser magnitude and shorter duration than traditional techniques. Skeletal and soft tissue expansion of great magnitude can be achieved without the use of bone grafts and soft tissue flaps. DO requires precise preoperative planning to ensure that the correct vector of distraction is executed. Patients undergoing this operation must be carefully selected to ensure that they, or their families, are able to adequately activate and care for the appliances [11].

A relatively recent introduced procedure for OSA is hypoglossal nerve stimulation (HGNS). This technical issues have been addressed in a new-generation implantable HGN stimulation (HGNS) therapy system that has recently been developed to explore further this OSA treatment modality. Early clinical trials in Australia and the USA have demonstrated improvements in airway patency and airflow without causing arousals from sleep [22]. The HGNS system consisted of an implantable neurostimulator connected to a unilateral (generally right-sided) stimulation lead and two respiration sensing leads. The respiration sensing leads were tunnelled and placed subcutaneously to monitor respiration from changes in thoracic bioimpedance. A software algorithm controlled the delivery of HGN electrical stimulation so that stimulation began just prior to and continued throughout inspiration.

References

1. Pirklbauer, K., Russmueller, G., Stiebellehner, L., Nell, C., Sinko, K., Millesi, G., & Klug, C. (2011). Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(6), e165-e176.
2. Ryan, C. M., & Bradley, T. D. (2005). Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology*, 99(6), 2440-2450.
3. Force, A. O. S. A. T., & American Academy of Sleep Medicine. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 5(3), 263.
4. Gottsauner-Wolf, S., Laimer, J., & Bruckmoser, E. (2017). Posterior airway changes following orthognathic surgery in obstructive sleep apnea. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.
5. Fairbanks, D. N. (1990). Uvulopalatopharyngoplasty complications and avoidance strategies. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 102(3), 239-245.
6. Riley, R. W., Powell, N. B., & Guilleminault, C. (1993). Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 108(2), 117-125.
7. Rojas, R., Chateau, R., Gaete, C., & Muñoz, C. (2018). Genioglossus muscle advancement and simultaneous sliding genioplasty in the management of sleep apnoea. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 47(5), 638-641.
8. Hochban, W., Conradt, R., Brandenburg, U., Heitmann, J., & Peter, J. H. (1997). Surgical maxillofacial treatment of obstructive sleep apnea. *Plastic and reconstructive surgery*, 99(3), 619-26.
9. Robinson, S., Krishnan, S., Hodge, J. C., & Foreman, A. (2012). Conventional tongue base volumetric reduction for obstructive sleep apnea. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 23(1), 36-44.

10. Steinbacher, D. M., Kaban, L. B., & Troulis, M. J. (2005). Mandibular advancement by distraction osteogenesis for tracheostomy-dependent children with severe micrognathia. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 63(8), 1072-1079.
11. Bouchard, C., Troulis, M. J., & Kaban, L. B. (2009). Management of obstructive sleep apnea: role of distraction osteogenesis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 21(4), 459-475.
12. Aurora, R. N., Casey, K. R., Kristo, D., Auerbach, S., Bista, S. R., Chowdhuri, S., ... & Morgenthaler, T. I. (2010). Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*, 33(10), 1408-1413.
13. Brookes, C. C. D., & Boyd, S. B. (2017). Controversies in Obstructive Sleep Apnea Surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 29(4), 503-513.
14. Vega, J. R. G., de la Plata, M. M., Galindo, N., Navarro, M., Díez, D., & Lánacara, F. (2014). Genioglossus muscle advancement: a modification of the conventional technique. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 42(3), 239-244.
15. Butterfield, K. J., Marks, P. L., McLean, L., & Newton, J. (2015). Linear and volumetric airway changes after maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(6), 1133-1142.
16. Zaghi, S., Holty, J. E. C., Certal, V., Abdullatif, J., Guillemineault, C., Powell, N. B., ... & Camacho, M. (2016). Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 142(1), 58-66.
17. Agbaje, J. O., Salem, A. S., Lambrichts, I., Jacobs, R., & Politis, C. (2015). Systematic review of the incidence of inferior alveolar nerve injury in bilateral sagittal split osteotomy and the assessment of neurosensory disturbances. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44(4), 447-451.
18. de Ruiter, M. H. T., Apperloo, R. C., Milstein, D. M. J., & de Lange, J. (2017). Assessment of obstructive sleep apnoea treatment success or failure after maxillomandibular advancement. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(11), 1357-1362.
19. Codivilla, A. (1905). On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. *JBJS*, 2(4), 353-369.
20. Ilizarov, G. A. (1988). The principles of the Ilizarov method. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases Orthopaedic Institute*, 48(1), 1-11.
21. McCarthy, J. G., Schreiber, J., Karp, N., Thorne, C. H., & Grayson, B. H. (1992). Lengthening the human mandible by gradual distraction.
22. Kezirian, E. J., Goding, G. S., Malhotra, A., O'donoghue, F. J., Zammit, G., Wheatley, J. R., ... & Maddison, K. J. (2014). Hypoglossal nerve stimulation improves obstructive sleep apnea: 12-month outcomes. *Journal of sleep research*, 23(1), 77-83.



ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО БЕЛКОВО-СОЛЕВОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Хамид Якубович КАРИМОВ, Шавкат Рофиевич АЛИЕВ, Лариса Ивановна ШЕВЧЕНКО, & Тимур Рауфович АЛИМОВ

Отдел молекулярной медицины и клеточных технологий, НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз, Узбекистан

Для цитирования: Х.Я. Каримов, Ш.Р. Алиев, Л.И. Шевченко, & Т.Р. Алимов, Изучение эффективности действия нового отечественного белково-солевого кровезаменителя при перитоните. *Journal of Biomedicine and Practice*, 2018, vol. 1, issue. 2, pp.20–25

Статья поступила в редакцию 25 мая 2018 г.

Рекомендована в печать 20 июня 2018 г.

Контактная информация: Т.Р. Алимов, Отдел молекулярной медицины и клеточных технологий, лаборатория медицинской генетики, Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МЗ РУз., Узбекистан, 100097, Ташкент, Бунёдкор 42А, tel.: (+99871)2736339, (+99893)5543103, fax.:(+99871)2736316 e-mail: altirar@rambler.ru.

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-2-3>

АННОТАЦИЯ

В НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз разработан новый оригинальный отечественный полифункциональный кровезаменитель «Янтаропротейн», оказывающий иммуномодулирующее, гемостимулирующее, противовоспалительное, противоопухолевое и антиоксидантное действие, обладающий способностью восстанавливать метаболические процессы на клеточном и тканевом уровнях при критических состояниях. Целью исследования – оценить эффективность действия кровезаменителя «Янтаропротейн» на показатели эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) при экспериментальном перитоните. Эксперименты проведены на 90 крысах массой 180±250 г на модели экспериментального перитонита. Были изучены показатели эндогенной интоксикации, состояние ПОЛ и АОС крови. Новый отечественный кровезаменитель «Янтаропротейн» приводит к нормализации эндогенной интоксикации, ПОЛ и восстановлению АОС, эффективнее, по сравнению с используемым в медицинской практике лактопротеином, что позволяет его рекомендовать в комплексном лечении перитонита.

Ключевые слова: «Янтаропротейн», экспериментальный перитонит, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС).

Перитонитда янги махаллий оксил-туз қон урнини босувчисини таъсир самардорлигини ўрганиш

Хамид Якубович КАРИМОВ, Шавкат Рофиевич АЛИЕВ, Лариса Ивановна ШЕВЧЕНКО, & Тимур Рауфович АЛИМОВ

Мурожаат: Т.Р. Алимов, Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялар бўлими, тиббиёт генетикаси лабораторияси, ЎзР ССВ Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти, Бунёдкор кўчаси 42А, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100097, тел: (+99871)2736339, (+99893)5543103, факс:(+99871)2736316, E-mail: altirar@rambler.ru

АННОТАЦИЯ

Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида қон ўрнини босувчи оригинал полифункционал “Янтаропротейн” – критик ҳолатларда иммуномодуляр, гемостимулловчи, яллиғланишга қарши ва антиоксидант таъсирга эга, шу билан бир қаторга у тўқима ва хужайраларда метаболик жараёнларлар тиклаш хусусиятига эга бўлган препарат чиқарилди.

Тадқиқот ўтказишдан мақсад – экспериментал перитонитда эндоген захарланиш, липид пероксидацияси (ЛПО) ва антиоксидант тизим (АОТ) қўрсаткичлари бўйича қон ўрнини босувчи “Янтаропротейн” препаратни самардорлигини баҳолаш. Экспериментал перитонит моделида 180±250 г оғирликлаги 90 та каламушларда тажрибалар ўтказилди. Қон тизимида ЛПО, АОТ ва эндоген интоксикация таъсири ўрганилди. Махаллий ишлаб чиқарилган “Янтаропротейн” қон ўрнини босувчи янги препаратни эндоген интоксикация ва ЛПО ҳамда

АОТни қайта тиклашда қўлланилганда самарали натижаларни кутилганини инобатга олиб, тиббиёт амалиётида перитонит беморларни комплекс даволаш учун таққосланган ўрганилган “Лактопротеин” препаратининг ўрнига қўллаш тавсия этилади.

Таянч сўзлар: “Янтаропротеин”, экспериментал перитонит, эндоген интоксикация, липидларни пероксид оксидланиши (ЛПО), антиоксидант тизимини (АОТ).

Study of efficiency of action of a new domestic protein-salt blood substitute at the peritonite

Hamid Yakubovich KARIMOV, Shavkat Rofievich ALIYEV, Larisa Ivanovna SHEVCHENKO, & Timur Raufovich ALIMOV

Department of Molecular Medicine and Cell Technologies, Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: T.R. Alimov, Department of Molecular Medicine and Cell Technologies, Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion Ministry of Health of Uzbekistan, Bunyodkor street 42A, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100097, tel: (+99871) 2736339, (+99893) 5543103, fax:(+99871)2736316, E-mail: altirar@rambler.ru

ANNOTATION

A new original domestic multifunctional blood substitute «Yantaroprotein» was developed at the Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. «Yantaroprotein» – providing immunomodulating, gemostimulating, anti-inflammatory, antitumor and antioxidant effect, which has the ability to restore metabolic processes at the cellular and tissue levels in critical conditions. Research objective – The experiments were performed on a model of experimental peritonitis on 90 rats weighing 180 ± 250 grams. The indices of endogenous intoxication, the state of LPO and AOS of blood were studied. This work presents the results of a study of the new blood substitute in peritonitis. Studied parameters of endogenous intoxication state of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant levels. A new blood substitute preparation for infusions of «Yantaroprotein» of local production leads to normalization of endogenous intoxication, LPO and AOS recovery, more effective than the drug «Lactoprotein» used in medical practice, which allows it to be recommended in the complex treatment of peritonitis.

Key words: «Yantaroprotein», endogenous intoxication, lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS).

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в разработке инфузионных средств, до сих пор смертность при критических состояниях остается на достаточно высоком уровне. В связи с этим весьма актуальным является создание более совершенных инфузионных препаратов, способных не только восстанавливать гемодинамику, микроциркуляцию, метаболизм, обладающих дезинтоксикационным действием, но и способствовать усилению пролиферации и дифференцировки кроветворных стволовых клеток, снятию супрессивного влияния блокирующих факторов вызывающих патологические процессы в организме, что представляет практический интерес для современной клинической медицины.

К таким препаратам можно отнести разработанный в НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз кровезаменитель «Янтаропротеин», оказывающий иммуномодулирующее, гемостимулирующее, противовоспалительное, противоопухолевое и антиоксидантное действие, обладающий способностью восстанавливать метаболические процессы на клеточном и тканевом уровнях [1,5]. Цель исследования. Оценить эффективность действия кровезаменителя «Янтаропротеин» на показатели эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) при экспериментальном перитоните.

Материалы и методы.

В данной работе представлены результаты изучения действия нового кровезаменителя при экспериментальном перитоните.

Эксперименты проведены на 90 крысах самцах массой $0,18 \pm 0,25$ кг. Экспериментальный перитонит вызывали внутрибрюшинным введением трёхкомпонентной смеси микробов, включающей аэробные (*E. coli*, *S. aureus*) и анаэробный (*B. fragilis*) виды микроорганизмов в объёме 0,5 мл на 100 г массы тела животного. Исследования проводили на 3-и и 5-е сутки после введения флогогенной взвеси.

Животные были разделены на четыре группы: I группа – интактные, II группа – с экспериментальным перитонитом, III группа – после введения лактопротеина (контрольная), IV группа – после введения янтаропротеина (опытная). Кровезаменители: янтаропротеин и лактопротеин вводили в дозе 40 мл на 1 кг массы тела животного в течение 5 дней.

Также были изучены показатели эндогенной интоксикации: уровень средних молекул (СМ), концентрацию олигопептидов, сорбционную ёмкость эритроцитов (СЕЭ), – исследовали по общепринятому методу М. Я. Малаховой в модификации Т.В. Копытовой (2006), индексы токсемии, индекс интоксикации и коэффициент распределения СМпл./СМэр рассчитывались по формулам [2, 3].

Были изучены изменения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов и диеновых кетонов, состояние антиоксидантной защиты: (АОС) – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы по Королюку М.А. и соавт. (1998), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) по Власовой С.Н. и др., (1990) [4, 6]. Измерения проводили на спектрофотометре UNICO 2800 (United products and instruments, Inc., США).

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи критерия Стьюдента с использованием программ «Microsoft Office Excel» и «Биостатистика 4.03». Критерием статистической достоверности служило $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Результаты исследования показали, что экспериментальный перитонит при многих заболеваниях брюшной полости приводит к нарушению метаболизма и накоплению токсических продуктов в крови, и развитию эндогенной интоксикации, интенсификацией ПОЛ и снижению активности ферментов АОС. Исследование показателей эндогенной интоксикации в крови крыс во II группе при экспериментальном перитоните, показало, что все изучаемые показатели достоверно увеличивались (табл. 1).

Так, на 3-и сутки опыта в плазме отмечено практически трехкратное, статистически значимое повышение уровня СМ и концентрации олигопептидов.

В эритроцитах наблюдалось прогрессивное повышение СМ в 2,3 раза. Такая же динамика была характерна для олигопептидов концентрация которых, увеличивалась в 2,4 раза. Также наблюдалось двукратное повышение СЕЭ. Индекс токсемии в плазме вырос в 9,0 раз, в эритроцитах в 5,4 раза, а индекс интоксикации возрос в 6,6 раза ($P < 0,001$).

При перитоните во II группе наблюдалась активация перекисного окисления липидов: содержание МДА достоверно увеличивалось в 2,7 раза, диеновых кетонов в 2,6 раза и диеновых конъюгатов в 2,2 раза соответственно (табл. 2).

Однако следует отметить, что процессы ПОЛ в крови находятся под контролем активности ферментов системы АОС. При экспериментальном перитоните, причинами избыточного образования кислородных радикалов можно считать гипоксию участка кишечника,

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации при экспериментальном перитоните до и после лечения гемокорректорами ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Группы					
	I интактные	II перитонит	III инфузия лактопротеина		IV инфузия янтаропотеина	
			3-и сутки	5-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
В плазме						
СМ, усл. ед.	9,75±0,3	29,4±1,92*	15,2±0,7*^	14,80±0,61*^	10,0±0,5^\$	9,80±0,6^\$
Концентрация олигопептидов, г/л	0,60±0,05	1,79±0,1*	0,94±0,1*^	0,82±0,1^	0,81±0,07*	0,62±0,1^
Индекс токсемии	5,85±0,2	52,63±1,3*	14,29±1,3*^	12,14±0,06*^	8,10±0,9*^\$	6,08±1,3^\$
Индекс интоксикации	17,34±2,4	114,61±6,1*	39,67±1,5*^#	32,13±1,9*^	22,55±1,3^\$	16,55±4,5^\$
В эритроцитах						
СМ, усл. ед.	16,90±0,56	38,5±1,8*	27,0±0,8*^#	23,8±0,8*^	17,0±0,9^\$	16,9±1,08^\$

К о э ф - фициент распреде- ления, $S_{пл} /$ $S_{эр}$	0,58±0,01	0,76±0,03*	0,56±0,01*^	0,62±0,02^#	0,59±0,01^\$	0,58±0,02^
Концен- трация олигопеп- тидов	0,68±0,09	1,61±0,01*	0,94±0,1^	0,84±0,05^	0,85±0,1^	0,62±0,1^
И н д е к с токсемии	11,49±0,1	61,99±0,1*	25,38±0,07*^#	19,99±0,2*^	14,45±2,5^\$	10,48±0,05*^\$
СЕЭ (%)	27,1±2,1	54,2±1,08*	38,6±1,0^#	34,4±0,8*^	33,2±1,4*^#\$	28,1±1,8^\$

Примечание: * – достоверность ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными; ^ – то же при сравнении с показателями при экспериментальном перитоните; # – то же при сравнении с результатами после лечения соответствующим препаратом на 3-и сутки; \$ - то же при сравнении с результатами после лечения лактопротеином на соответствующем сроке исследования (на 3-и или на 5-х сутках лечения).

Таблица 2

Изменения ПОЛ и АОС при экспериментальном перитоните при интоксикации и после лечения
($M \pm m$)

Группы	сутки	Каталаза,	СОД,	ГПО,	МДА,	Д и е н о в ы е кетоны усл.	Д и е н о в ы е конъюгаты,
		нм/ мл*мкм	усл. ед / мл	усл. ед/ мг _{печ} * мин	нг/ мг _{печ}		
I		23,9±0,89	1160,4±5,59	0,6±0,06	53,5±1,59	37,3±1,39	48,0±0,9
II		9,1±0,77*	503,2±10,30*	1,4±0,35*	144,5±3,34*	96,8±1,60*	105,6±0,7*
III	3-е	16,84±0,15*^	675,40±6,78*^	0,7±0,10	74,2±0,4*^	62,6±0,3*^	75,3±0,9*^
	5-е	21,00±0,57*^#	985,2±5,87*^#	0,5±0,07^	61,6±2,8*^#	44,2±0,81*^#	64,5±1,5*^#
IV	3-е	20,9±0,9*^#\$	862,00±12,31*^\$	0,7±0,09	60,2±3,3^\$	51,9±2,2*^\$	63,8±0,8*^\$
	5-е	24,6±0,51^#\$	1065,6±7,04*^#\$	0,6±0,05^	55,8±4,7^	37,6±2,41^#\$	48,1±1,0^#\$

Примечание: обозначения те же, что и в таблице 1

значительный рост фагоцитоза при воспалении, гиперкатехоламинэмию, обусловленную развитием реактивной фазы, активации процессов ПОЛ и пониженную активность ферментов АОС. Так исследование показало, что во II группе активность каталазы снизилась в 2,6 раза, СОД – в 2,3 раза, а ГПО повысилась в 2,3 раза.

В связи с этим возникает необходимость применения метаболической, антиоксидантной и дезинтоксикационной терапии животных при экспериментальном перитоните. Для этой цели нами было изучено действие янтаропротеина в сравнении с лактопротеином при экспериментальном перитоните.

В III (контрольной) группе после введения лактопротеина отмечалось снижение показателей эндогенной интоксикации. Так в плазме на 3-и и 5-е сутки содержание СМ снижалось в 1,9 и 2,0 раза, а олигопептидов в 1,9 и 2,2 раза соответственно. Сопоставимые изменения были выявлены и в эритроцитах на 3-и и 5-е сутки: содержание СМ понизилось в 1,4 и 1,6 раза, олигопептидов – в 1,7 и 1,9 раза, СЕЭ - в 1,4 и 1,6 раза соответственно. При этом индекс токсемии плазмы на 3-и и 5-е сутки после введения лактопротеина был ниже, чем во II группе в 3,7 и 4,3 раза, индекс токсемии эритроцитов – в 2,4 и 3,1 раза и индекс интоксикации в 2,9 и 3,6 раза соответственно.

После введения янтаропротеина в IV группе изменения перечисленных показателей, по сравнению с их значениями при экспериментальном перитоните во II группе, были более выраженными. Так содержание СМ в плазме на 3-и и 5-е сутки снизилось в 2,9 и 3,0 раза соответственно срокам, что было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, а концентрация олигопептидов плазмы – в 2,2 и 2,9 раза соответственно.

В эритроцитах содержание СМ понизилось как на 3-и, так и на 5-е сутки – в 2,3 раза, а концентрация олигопептидов – в 1,9 и 2,6 раза соответственно. При этом индекс токсемии плазмы в IV группе на 3-и и 5-е сутки после введения янтаропротейна, по сравнению со II группой понизился в 6,5 и 8,7 раза индекс токсемии в эритроцитах снизился в 4,3 и 5,9 раза, индекс интоксикации – в 5,1 и 6,9 раза соответственно, а коэффициент распределения СМпл./СМэр как на 3-и, так и на 5-е сутки исследования был ниже в 1,3 раза. Уровень СЕЭ после применения янтаропротейна снижался в 1,6 и в 1,9 раза соответственно срокам.

В IV группе на 3-и и 5-е сутки после инфузии янтаропротейна показатели эндогенной интоксикации были ниже, чем после введения лактопротейна в III группе на соответствующем сроке: СМ плазмы – на 34,2 и 33,8%, концентрация олигопептидов плазмы на 13,8 и 24,4%, СМ в эритроцитах – на 37,0 и 29,0%, концентрация олигопептидов в эритроцитах на 9,6 и 26,2%, СЕЭ – на 14,0 и 18,3% соответственно. При этом индекс токсемии плазмы в IV группе на 3-и и 5-е сутки был ниже, чем в III группе на 43,3 и 49,9%, индекс токсемии эритроцитов на 43,1 и 47,6%, индекс интоксикации на 43,2 и 48,5% соответственно. Также на 5-е сутки в IV группе, по сравнению с соответствующим сроком III группы отмечалась тенденция к незначительному понижению коэффициента распределения СМпл./СМэр на 6,7%.

Изучение показателей ПОЛ в III группе после инфузии лактопротейна, по сравнению со II группой, показало, что на 3-и сутки уровень МДА снижался в 1,9 раза, а на 5-е сутки – в 2,3 раза, а после применения янтаропротейна в IV группе на 3-и сутки – в 2,4 раза и на 5-е сутки – в 2,6 раза. Концентрация диеновых конъюгатов в опытной IV группе снизилась на 3-и и 5-е сутки в 1,7 и 2,2 раза, а в контрольной III группе на тех же сроках в 1,4 и 1,6 раза соответственно. Такая же динамика была получена при изучении диеновых кетонов, которые снижались после инфузии янтаропротейна в IV группе на 3-и сутки и 5-е сутки в 1,9 раза и в 2,6 раза, а в III группе после инфузии лактопротейна в 1,5 раза на 3-и сутки и в 2,2 раза на 5-е сутки соответственно.

Следует также отметить, что ко всему вышеперечисленному показатели антиоксидантной системы, к которым относятся СОД и каталаза, были достоверно выше после применения янтаропротейна.

После инфузии янтаропротейна в IV группе на 3-и сутки, по сравнению со II группой, наблюдается активация СОД и каталазы в 1,7 и 2,3, и нормализация активности ГПО в контрольной группе, а в III группе после инфузии лактопротейна на 3-и сутки активность СОД и каталазы повысилась в 1,3 и в 1,9 раза, а ГПО соответственно нормализовывалась, но была ниже сравнению с опытной группой. На 5-е сутки после применения янтаропротейна в IV группе, относительно значений II группы, активность СОД и каталазы повышалась в 2,1 и 2,7 раза, а после инфузии лактопротейна на 3-и сутки в III группе те же показатели были выше в 2,0 и 2,3 раза соответственно.

В IV группе на 3-и сутки после инфузии янтаропротейна содержание МДА, диеновых конъюгатов и диеновых кетонов было ниже, чем после введения лактопротейна на соответствующем сроке на 18,9%, на 17,1% и на 15,3% соответственно, а на 5-е сутки содержание диеновых кетонов было ниже на 14,9% и диеновых конъюгатов – на 25,4% соответственно.

При этом, анализ изменений в III и IV группах показал, что после инфузии янтаропротейна активность СОД и каталазы на 3-и сутки была выше, чем после инфузии лактопротейна на соответствующем сроке на 21,6% и 19,4%, а на 5-е сутки – на 7,5% и 14,6% соответственно, что свидетельствует о более полном восстановлении, активности ферментов АОС после применения янтаропротейна.

Анализ полученных результатов показал, что после применения янтаропротейна показатели эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов снижались и были достоверными ($P < 0,05$) по сравнению с применением лактопротейна.

Таким образом, янтаропротейн при экспериментальном перитоните обладает выраженным дезинтоксикационным и антиоксидантным действием, эффективнее снижает показатели эндогенной интоксикации и ПОЛ в крови повышает активность ферментов АОС по сравнению с широко используемым в медицинской практике лактопротейном.

Закключение:

1. Установлено, что при экспериментальном перитоните наблюдается выраженная эндогенная интоксикация, активация перекисного окисления липидов и снижение активности ферментов АОС.

2. Дана оценка эффективности действия янтаропротейна, по сравнению с лактопротейном, в нормализации эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов, восстановлении АОС, что позволяет его рекомендовать его в комплексном лечении перитонита.

Благодарность:

Выражаю благодарность своему научному руководителю – д.м.н. профессору Хамид Якубовичу Каримову и коллективу Отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови МЗ РУз.

Список литературы:

1. Aliev R. H., Karimov H. Ja., & Shevchenko L.I. (2011). Vlijanie novogo otechestvennogo krovezamenitelja jantaroproteina na belkovej i azotistyj obmen pri belkovom golodanii. [Influence of a new domestic blood-substituting infusion drug «Yantaroprotein» on protein and nitrogen metabolism in protein starvation]. 70 let NII gematologii i perelivaniya krovi MZ RUz «Sovremennye metody diagnostiki, lechenija zabojevanij sistemy krovi i problemy transfuziologii» 27-28 oktjabrja – Tashkent. Sb. nauch.tr., 88-89.
2. Goncharenko M. S., Semko G. A., & Gladkaja E.A. (2011). Optimizacija obsledovanija zdorov'ja shkol'nikov putem ispol'zovanija diagnostiki jendogenogo toksikoza i antioksidantnoj zashhity [Optimization of the survey of schoolchildren's health by using the diagnosis of endogenous toxicosis and antioxidant protection]. Valeologija, (3), 11-14.
3. Kopytova T. V, Dmitrieva O. N., Himkina L. N., & Panteleeva G. A.. (2009). Okislitel'naja modifikacija belkov i oligopeptidov u bol'nyh hronicheskimi dermatozami s sindromom jendogennoj intoksikacii [Oxidative modification of proteins and oligopeptides in patients with chronic dermatoses with the syndrome of endogenous intoxication]. Fundamental'nye issledovanija, (6), 25-29.
4. Men'shhikova E. B., Zenkov N. K., Lankin V. Z., Bondar' I. A., & Trufakin V. A. (2008). Okislitel'nyj stress: Patologicheskie sostojanija i zabojevanija [Oxidative stress: Pathological conditions and diseases]. Novosibirsk «APTA», 284.
5. Shevchenko L. I., Karimov H. Ja., & Memetov F. Ju. (2010). Sostav krovezamenitelja «Jantaroproteina» [Composition of the blood substitute «Yantaroprotein»]. Agentstvo po intellektual'noj sobstvennosti Respubliki Uzbekistan. Zajavka № IAP 20100433. 08.09.2010 g.
6. Kusano C., Ferrari B. (2008). Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. – J. Cell. Mol. Biol., 7(1), 1-15.



АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs1107946 ГЕНА COL1A1 С ОСТЕОПОРОЗОМ

Зафар Закирович ИБРАГИМОВ, Кодиржон Тухтабаевич БОБОЕВ, & Тимур Рауфович АЛИМОВ

Отдел молекулярной медицины и клеточных технологий, лаборатория медицинской генетики, НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз, Республика Узбекистан

Для цитирования: З.З. Ибрагимов, К.Т. Бобоев, & Т.Р. Алимов, Ассоциация полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 с остеопорозом. *Journal of Biomedicine and Practice*, 2018, vol. 1, issue, 2, pp.26–32

Статья поступила в редакцию 16 апреля 2018 г.

Рекомендована в печать 11 мая 2018 г.

Контактная информация: Т.Р. Алимов, Отдел молекулярной медицины и клеточных технологий, лаборатория медицинской генетики, Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МЗ РУз, улица Бунёдкор 42А, Ташкент, Республика Узбекистан, 100097, тел: (+99871)2736339, (+99893)5543103, факс:(+99871)2736316, e-mail: altirar@rambler.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-2-4>

АННОТАЦИЯ

Результаты генетического анализа показали, что в основной группе ассоциация полиморфизма rs1107946 гена альфа-1 цепи коллагена 1-го типа (COL1A1) играет важную роль в риске развития остеопороза. Присутствие аллеля А и генотипов С/А и А/А данного полиморфизма значительно увеличивает, а протективного аллеля С и генотипа С/С снижает риск возникновения остеопороза в Узбекистане.

Ключевые слова: полиморфизм rs1107946, COL1A1, аллель, генотип, остеопороз.

Association of polymorphism rs1107946 gene COL1A1 with osteoporosis

Zafar Zakirovich IBRAGIMOV, Kodirjon Tukhtabaevich BOBOEV, & Timur Raufovich ALIMOV

Department of Molecular Medicine and Cell Technologies, Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: T.R. Alimov, Department of Molecular Medicine and Cell Technologies, Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion Ministry of Health of Uzbekistan, Bunyodkor street 42A, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100097, tel: (+99871) 2736339, (+99893) 5543103, fax:(+99871)2736316, E-mail: altirar@rambler.ru

ANNOTATION

The results of the genetic analysis showed that the frequency of alpha-1 of the collagen chain of the first type (COL1A1) gene alleles studied in patients and controls was significantly different. It was revealed that in the basic group the association of polymorphism rs1107946 COL1A1 gene plays an important role in the osteoporosis. The presence of an allele A and C/A and A/A genotypes of this polymorphism significantly increases and carrier allele genotype C and C/C lowers the risk of osteoporosis in Uzbekistan.

Key words: polymorphism rs1107946, COL1A1, allele, genotype, osteoporosis.

COL1A1 генининг rs1107946 полиморфизми остеопороз билан ассоциацияси

Зафар Закирович ИБРАГИМОВ, Кодиржон Тухтабаевич БОБОЕВ, & Тимур Рауфович АЛИМОВ

Мурожаат: Т.Р. Алимов, Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялар бўлими, тиббиёт генетикаси лабораторияси, ЎзР ССВ Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти, Бунёдкор кўчаси 42А, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100097, тел: (+99871)2736339, (+99893)5543103, факс:(+99871)2736316, E-mail: altirar@rambler.ru

АННОТАЦИЯ

Ушбу мақолада остеопороз патогенезида иштирок этадиган, коллаген 1-типнинг 1-альфа занжири (COL1A1) генинг rs1107946 полиморфизми текширилган. Тадқиқот натижалар шуни кўрсатадики, остеопороз хавфи ривожланишида COL1A1 ахамияти даражада бўлиб, бу остеопороз ривожланишида иштироки борлигини кўрсатади. Аллел А, гетерозиготали С/А ҳамда гомозиготали А/А генотипларининг мавжудлиги Ўзбекистонда остеопороз хавфини статистик жиҳатдан сезиларли равишда оширади, аксинча, С аллели ва С/С генотиби остеопороз хавфи ривожланишини камайтиради.

Калит сўзлар: полиморфизм rs1107946, COL1A1, аллель, генотип, остеопороз

Введение

Остеопороз (ОП) – системное метаболическое заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования. Значительная вариабельность распространенности ОП до конца не изучена и объясняется в различных источниках как наследственным характером, региональными особенностями питания, так и размерами и массой скелета, а также уровнем физической активности [1,3]. Одной из актуальных проблем современной фундаментальной науки и практической медицины является прогнозирование развития ОП.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что патогенез ОП на 15-25% обусловлен воздействием факторов окружающей среды и на 75-85% генетической предрасположенностью [4,10,11,12,13]. В настоящее время эти гены объединены в локальные и интегральные генные сети, регулирующие процесс остеогенеза и костного ремоделирования [1,7]. В последнее время наиболее интенсивные исследования генетической предрасположенности ОП затрагивают, в том, числе и ключевые гены матрикса костной ткани, в частности, ген альфа-1 цепи коллагена I типа (COL1A1) полиморфизм которого по данным исследователей ассоциирован с уменьшением МПКТ различной степени. Коллаген типа I является наиболее распространенным белком в соединительной ткани и необходим для нормальной костной функции. Тройная спираль коллагена I состоит из двух цепей $\alpha 1$ (I) и одной цепи $\alpha 2$ (I), кодируемой генами COL1A1 и COL1A2 соответственно. Генетические варианты этих двух генов могут вызывать нормальное изменение МПКТ и прочности кости [2,8]. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 на риск развития остеопороза в Узбекистане.

Материалы и методы исследования.

Обследуемая группа состояла из 272 человек, проживающих на территории Узбекистана. Группу условно-здоровых лиц, не имеющих в анамнезе переломов, составило 137 человек в возрасте 36-75 лет (средний возраст $61,0 \pm 7,8$ год). В основную группу вошли 135 пациентов в возрасте 40-65 лет (средний возраст $53,3 \pm 6,4$ года), из которых 98 больных ОП и 37 пациентов с остеопенией (ОСП).

Выделение ДНК производили при помощи набора для выделения ДНК «Ампли Прайм Рибо-преп» (ООО «Некст Био», Россия) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Определение концентрации полученного препарата нуклеиновых кислот в пробах проводили спектрофотометрически на приборе NanoDrop-2000 (NanoDrop Technologies, США). Тестирование полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 проводили на ПЦР-амплификаторе Rotor Gene 6000 (Corbett, Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол» (Россия), согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерного пакета статистических программ «WINPEPI 2016, Version 11.65» и «EpiCalc 2000 Version 1.02».

Результаты и обсуждение.

В узбекской популяции частота аллеля А полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 составила 18%, что по данным литературы соответствует показателям его распространения среди европеоидов (табл. 1) [14, 15]. Распределение генотипов в контрольной и основной группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (РХВ). Для популяционной группы было показано относительно низкое генное разнообразие: уровень ожидаемой гетерозиготности, H_{exp} , соответствует 0,298, где $0,2 < H_{exp} < 0,3$. Коэффициент D^* принимает отрицательные значения, что говорит о недостатке гетерозигот, уровень которого соответствует оптимальным значениям ($D^* = -0,070$).

Частота распределения аллелей С и А гена COL1A1 в основной группе составила: 70,7% и 29,3% (69,9% и 30,1% – в группе с ОП и 73,0 и 27,0% в группе с ОСП, соответственно) и в контрольной группе – 81,8% и 18,2%, соответственно. В обеих исследованных группах генотип С/С оказался преобладающим, его частота в исследованных группах больных и контроля колебалась от 50,0% – до 67,9%, соответственно, генотип С/А встречается в основной группе с

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах пациентов и контроля

№	Группы	n	Частота распределения:									
			аллели				генотипы					
			C		A		C/C		C/A		A/A	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа	135	191	70,7	79	29,3	68	50,4	55	40,7	12	8,9
a	Остеопороз	98	137	69,9	59	30,1	49	50	39	39,8	10	10,2
b	Остеопения	37	54	73,0	20	27,0	19	51,4	16	43,2	2	5,4
2	Контрольная группа	137	224	81,8	50	18,2	93	67,9	38	27,7	6	4,4

частотой 40,7%. При этом частоты встречаемости данного генотипа в исследованных подгруппах больных с ОП и ОСП составляли 39,8% и 43,2%, соответственно. В ходе исследования было выявлено статистически незначимое отличие частот гомозигот A/A в изучаемых группах: в контроле – 4,4%, в основной группе – в 2 раза больше. При этом, частоты генотипа AA почти в 2 раза отличаются в подгруппах с ОП и ОСП и составляют 10,2 и 5,4%, соответственно.

Для оценки ассоциативной связи полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 с риском развития ОП проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей в исследованных группах больных и контроля (табл. 2).

В основной группе по сравнению с популяционной выборкой показано статистически значимое уменьшение частоты аллеля C, т.е. данный аллель оказывает протективный эффект ($\chi^2=9,11$; $p<0,01$; RR=0,75; 95% CI: 0,63–0,89). Соответственно, для дикого гомозиготного C/C генотипа также показана статистически значимая обратная связь с формированием ОП и ОСП (RR=0,70; 95% CI: 0,55–0,89, $\chi^2=8,63$; $p<0,01$). Для аллеля A было показано наличие прямой, статистически значимой связи с заболеванием, RR=1,33 (95% CI: 1,12–1,58). Гетерозиготный генотип C/A встречается чаще в основной группе – в 1,4 раза (RR=1,40; 95% CI: 1,09–1,79;

Таблица 2.

Ассоциативная связь между полиморфизмом rs1107946 гена COL1A1 и риском развития ОП и ОСП

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие					
		Относительный риск		Отношение шансов		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=135)	C	0,75	0,63–0,89	0,54	0,36–0,81	9,11	0,0025
	A	1,33	1,12–1,58	1,85	1,24–2,77		
	C/C	0,70	0,55–0,89	0,48	0,29–0,79	8,63	0,0033
	C/A	1,40	1,09–1,79	1,98	1,18–3,32	6,74	0,0094
	A/A	1,58	1,09–2,29	2,74	0,98–7,65	3,91	0,048
	C/A+A/A	1,43	1,13–1,81	2,08	1,27–3,41	8,63	0,0033

ОП (n=98)	C	0,70	0,56–0,87	0,52	0,34–0,80	9,01	0,0027
	A	1,43	1,15–1,77	1,93	1,25–2,97		
	C/C	0,65	0,49–0,88	0,47	0,28–0,81	7,64	0,0057
	C/A	1,47	1,07–2,01	1,95	1,11–3,43	5,41	0,019
	A/A	1,81	1,16–2,82	3,16	1,09–9,22	4,82	0,028
	C/A+A/A	1,53	1,13–2,06	2,11	1,24–3,61	7,64	0,0057
ОСП (n=37)	C	0,68	0,44–1,06	0,60	0,33–1,10	2,79	0,095
	A	1,47	0,95–2,29	1,66	0,91–3,02		
	C/C	0,58	0,33–1,03	0,50	0,24–1,04	3,47	0,095
	C/A	1,75	0,98–3,12	2,06	0,96–4,43	3,51	0,061
	A/A	1,47	0,41–5,24	1,63	0,31–8,71	0,33	0,56
	C/A+A/A	1,71	0,97–3,01	2,00	0,96–4,19	3,47	0,095

$\chi^2=6,74$; $p<0,01$), а при гомозиготном генотипе A/A – более чем в 1,5 раза (RR=1,58; 95% CI: 1,09–2,29; $\chi^2=3,91$; $p<0,05$), при сочетании неблагоприятных генотипов C/A+A/A – в 1,43 раза (RR=1,43; 95% CI: 1,13–1,81; $\chi^2=8,63$; $p<0,01$).

Дальнейшее исследование связи изучаемого полиморфизма гена COL1A1 с ОСП и ОП в основной группе показало, что шанс обнаружить C аллель статистически значимо ниже в основной группе пациентов, по сравнению с условно-здоровыми лицами (OR=0,54; 95% CI: 0,36–0,81; $\chi^2=9,11$; $p<0,01$). При этом, шанс обнаружения A аллеля в этой группе повышается почти в 2 раза, по сравнению контролем (OR=1,85; 95% CI: 1,24–2,77), что позволяет связывать с наличием данного аллеля предрасположенность к развитию ОП.

Гомозиготный C/C генотип имел защитный эффект по отношению к заболеванию, т.к., шанс выявить данный генотип статистически значимо ниже в выборке больных по сравнению с условно-здоровыми лицами (OR=0,48; 95% CI: 0,29–0,79; $\chi^2=8,63$; $p<0,01$). Встречаемость гетерозиготного генотипа C/A среди больных в основной группе почти в 2 раза превышает его значения в контрольной группе (OR=1,98; 95% CI: 1,18–3,32; $\chi^2=6,74$; $p<0,05$), гомозиготного генотипа A/A – более чем в 2,7 раза (OR=2,74; 95% CI: 0,98–7,65; $\chi^2=3,91$; $p<0,05$), а комбинация

Таблица 3.

Оценка прогностической значимости генотипов полиморфизма C/A гена COL1A1 в развитии ОП

Генотипы	Se, % (95% CI)	Sp, % (95% CI)	AUC	OR, (95% CI)	χ^2	P
AA	17 (9–29)	94 (87–98)	0,550	3,2 (1,1–9,2)	4,82	0,028
CA + AA	50 (40–60)	68 (59–75)	0,590	2,1 (1,2–3,6)	7,64	0,006

неблагоприятных генотипов C/A+A/A – в 2 раза (OR=2,08; 95% CI:1,27–3,41; $\chi^2=8,63$; $p<0,05$) соответственно.

Исследование связи полиморфизма гена COL1A1 в подгруппах больных показало сохранение данной тенденции только в подгруппе с ОП, тогда как в подгруппе с ОСП выявлены статистически незначимые показатели для генотипов C/A и A/A ($p>0,05$).

Для изучения прогностической значимости исследуемых полиморфизмов в качестве самостоятельных генетических маркеров для прогнозирования риска развития ОСП и ОП были определены следующие показатели: чувствительность - Se, специфичность - Sp и прогностическая эффективность маркера – AUC (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, при исследовании полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в подгруппе больных с ОП для генотипа A/A - Se =17, 95% CI: 9–29, для генотипов C/A+AA – Se=50; 95% CI:40–60. Однако, отмечены высокие значения специфичности для генотипа A/A (Sp=94%; 95% CI: 87–98%). Показатели AUC для рисков генотипов не превышают 0,6.

Дальнейшее изучение ассоциативной связи полиморфного варианта rs1107946 гена COL1A1 в узбекской популяции показало наличие повышенного риска ОСП (RR=1,33; 95%CI: 1,12-1,58; OR=1,85; 95%CI: 1,24-2,77) и ОП (RR=1,43; 95%CI: 1,15-1,77; OR=1,93; 95%CI: 1,25-2,97), при носительстве неблагоприятного А аллеля. Возможным механизмом данной связи является изменения в структуре коллагеновых волокон, связанных с заменой цепи $\alpha 2$ в коллагене I типа на цепь $\alpha 1$. В итоге формируется волокно, состоящее из трех цепей $\alpha 1$ из-за повышенной секреции данной цепи, вызванной полиморфизмом rs1107946 в промоторной области гена COL1A1(Garcia-Giralt N. et al 2002, 2005). Такие изменения в основном волокне матрикса костной ткани могут быть причиной постепенного снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), что проявляется как ОСП, так и ОП, приводящие к переломам старческого возраста. Однако, последующие исследования в различных этнических группах показали противоречивые результаты относительно наличия ассоциации данного полиморфизма с изменением МПКТ [5, 6, 9, 14, 16].

Заключение:

1. В Узбекистане частота встречаемости полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 минорного А аллеля составила 18%.

2. Наличие аллеля А и C/A и A/A генотипов rs1107946 полиморфизма гена COL1A1 достоверно повышает, а носительство аллеля С и генотипа C/C понижает риск развития остеопороза.

3. Прогностическая эффективность полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 прогнозирования риска развития остеопороза составила 0,59.

Благодарность:

Выражаю благодарность руководителю Отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз – Хамиду Якубовичу Каримову.

Также выражаю благодарность коллективу и директору Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии МЗ РУз Азизову Мирхакиму Жавхаровичу и за помощь в организации сбора необходимого для проведения исследований материала.

Список литературы:

1. Baranov V. S. i dr. (red.). (2009). Geneticheskiy passport – osnova individualnoy i prediktivnoy meditsinyi. [Genetic passport - the basis of individual and predictive medicine]. SPb.: Izd-vo N-L.; 528s.

2. Maylyan E. A. (2017). Rol polimorfizma-1997 C>A gena COL1A1 v razvitii osteoporoza razlichnyih uchastkov skeleta u zhenshin v postmenopauzalnom vozraste [Role of polymorphism-1997 C>A gene COL1A1 in the development of osteoporosis of various parts of the skeleton in postmenopausal women]. Vestnik Smolenskooy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii, 16 (1), 105-110.

3. Pasieshvili L. M., Bobro L. N. (2008). Rol zabolevaniy pischevaritelnogo kanala v formirovanii i progressirovanii vtorichnogo osteoporoza [The role of digestive canal diseases in the formation and progression of secondary osteoporosis]. Suchasna gastroenterologiya, (4), 12-18.

4. Emaus, N., Wilsgaard, T., & Ahmed, L. A. (2014). Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: the Tromsø study. Journal of Bone and Mineral Research, 29(9), 2080-2089.

5. Falcón-Ramírez, E., Hidalgo-Bravo, A., Barredo-Prieto, B. A., Pineda-Gómez, E., & Valdés-Flores, M. (2016). Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip. Aging clinical and experimental research, 28(3), 567-571.

6. Gonzalez-Bofill, N., Husted, L. B., Harsløf, T., Tofteng, C. L., Abrahamsen, B., Eiken, P., ... &

- Langdahl, B. L. (2011). Effects of COL1A1 polymorphisms and haplotypes on perimenopausal bone mass, postmenopausal bone loss and fracture risk. *Osteoporosis International*, 22(4), 1145-1156.
7. Jin H, Ralston SH. Analysis of transcriptional regulation in bone cells. *Methods Molecular Biology*, (816), 233-247.
 8. Linjawi, S. A., Tork, S. E., & Shabiah, R. M. (2016). Genetic association of the COL1A1 gene promoter? 1997 G/T (rs1107946) and Sp1+ 1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46(2), 414-423.
 9. Majchrzycki, M., Bartkowiak-Wieczorek, J., Wolski, H., Drews, K., Bogacz, A., Czerny, B., ... & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2015). Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekologia polska*, 86(12), 907-914.
 10. Ralston, S. H., & Uitterlinden, A. G. (2010). Genetics of osteoporosis. *Endocrine reviews*, 31(5), 629-662.
 11. Richards, J. B., Kavvoura, F. K., Rivadeneira, F., Stykárssdóttir, U., Estrada, K., Halldórsson, B. V., ... & Amin, N. (2009). Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Annals of internal medicine*, 151(8), 528-537.
 12. Richards, J. B., Rivadeneira, F., Inouye, M., Pastinen, T. M., Soranzo, N., Wilson, S. G., ... & Valdes, A. M. (2008). Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *The Lancet*, 371(9623), 1505-1512.
 13. Urano, T., & Inoue, S. (2014). Genetics of osteoporosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 452(2), 287-293.
 14. Xie, P., Liu, B., Zhang, L., Chen, R., Yang, B., Dong, J., & Rong, L. (2015). Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: a meta-analysis of clinical studies. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(9), 14764-14781.
 15. Yu, K. H., Tang, J., Dai, C. Q., Yu, Y., & Hong, J. J. (2015). COL1A1 gene-1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genetics and molecular research: GMR*, 14(3), 10991-10998.
 16. Zhang, L. Q., Liu, H., & Huang, X. F. (2014). Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(10), 7142-7147.



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА

(Обзор литературы)

Равшан Азаматович ШАМСИЕВ

Кафедра челюстно-лицевой хирургии, Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан

Для цитирования: Р.А. Шамсиев, Врожденные расщелины верхней губы и/или нёба (обзор литературы). *Journal of Biomedicine and Practice*, 2018, vol. 1, issue, 2, pp.32–36.

Статья поступила в редакцию 10 мая 2018 г.

Рекомендована в печать 25 мая 2018 г.

Контактная информация: Р.А. Шамсиев, Самаркандский государственный медицинский институт, улица А. Темура 18, Самарканд, Республика Узбекистан, 140100, тел: +998662330766, E-mail: samgmi@umail.uz

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-2-5>

АННОТАЦИЯ

В литературном обзоре приведены современные данные о частоте рождаемости детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба (ВРГН), об особенностях сопутствующих патологических процессов. Обобщены литературные данные по рациональному ведению диспансерного наблюдения детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба.

Ключевые слова: Врожденные расщелины верхней губы и/или нёба, сопутствующие патологические процессы, диспансерное наблюдение.

Features of the course of diseases in children with congenital clefts of the upper lip and palate (Review).

Ravshan Azamatovich SHAMSIEV

Department of Maxillofacial Surgery, Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: R.A. Shamsiev, Samarkand State Medical Institute, 18 A. Temur Street, Samarkand, Republic of Uzbekistan, 140100. tel: +998662330766, E-mail: samgmi@umail.uz

ANNOTATION

In the literature review, the current data on the frequency of births of children with congenital clefts of the upper lip and palate, on the characteristics of concomitant pathological processes are presented. The literature data on the rational conduct of dispensary observation of children with congenital clefts of the upper lip and palate are summarized.

Key words: Congenital clefts of the upper lip and/or palate, concomitant pathological processes, dispensary observation.

Туғма юқори лаб ва танглай нуқсонлари бор болаларда касалликни кечиш хусусиятлари (адабиётлар шархи).

Равшан Азаматович ШАМСИЕВ

Юз-жағ жаррохлиги кафедраси, Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси

Мурожаат: Р.А. Шамсиев, Самарканд давлат медицина институти, А.Темур кўчаси 18 уй, Самарканд, Ўзбекистон Республикаси, 140100, тел: +998662330766, E-mail: samgmi@umail.uz

АННОТАЦИЯ

Адабиётлар шарҳида, юқори лаб ва танглайнинг туғма кемтиклари бўлган болалар туғилиш частотаси, уларда хамрох патологик жараёнларнинг кечиш хусусиятлари бўйича замонавий маълумотлар келтирилган. Юқори лаб ва танглайнинг туғма кемтиклари бўлган болаларни диспансер кузатувини оқилона ташкиллаштириш бўйича адабиётлардан маълумотлар умумлаштирилган.

Калит сўзлар: юқори лаб ва/ёки танглайнинг туғма кемтиклари, хамрох патологик жараёнлар, диспансер кузатув

Врожденные расщелины верхней губы и/или нёба (ВРГН) являются тяжелыми пороками развития чело-века и сопровождаются сложными анатомо-функциональными нарушениями

организма [2,4,6]. Статистические данные указывают, что распространенность врожденной расщелины губы и неба колеблется от 1:1000 до 5,38:1000 [5,32,33,35,36,37]. В нашей Республике частота рождаемости детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба остается на высоком уровне: 1 случай на 745 новорожденных [3].

У детей с врожденной челюстно-лицевой патологией регистрируется высокая распространенность соматических заболеваний [23]. Лечение и реабилитация таких пациентов является комплексной медико-социально-педагогическую проблему для семьи и общества [12,20,24,33].

У лиц с ВРГН наблюдаются различные сопутствующие патологические процессы:

- проблемы, связанные с ЛОР-заболеваниями (49,4%). Среди заболеваний, сопутствующих ВРГН, преобладают воспалительные процессы носовой полости, придаточных пазух носа и задней стенки глотки, искривление носовой перегородки, деформация кончика и крыльев носа, увеличенные аденоиды, гипертрофия миндалин и хронические гнойные отиты [1];

- с врожденной патологией опорно-двигательной системы (31,9%). У пациентов с ВРГН наблюдаются различные виды патологических биомеханических изменений позвоночника и таза, что сопровождается мышечным дисбалансом [18,28].

- с нарушением слуха (18,0%);

- зрения (21,0%);

- коммуникационные (71,0-75,0%) и языковые (до 90-95%) проблемы.

Также, ВРГН могут сочетаться:

- с врожденными пороками сердца (15,2%). По большей части преобладают пороки развития перегородок сердца [29];

- с патологией центральной нервной системы (до 64,5% случаев) [5].

Также, можно отметить, что у детей с ВРГН часто наблюдаются бронхиты и пневмонии [22]. По данным ряда авторов, выявлены многочисленные случаи изменений в желудочно-кишечном тракте [26].

Считается установленным, что для больных с ВРГН и неба свойственны различные деформации зубочелюстной системы, которые выявляются с первых дней жизни ребенка и усугубляются при отсутствии своевременного ортодонтического лечения. При врожденных расщелинах губы и неба наблюдается патология прикуса, обусловленная недоразвитием верхней челюсти в процессе эмбриогенеза, а также нарушение функционального равновесия между мышцами-антагонистами вследствие расщепления альвеолярного отростка и неба [13].

Изучение особенностей клинического развития кариеса зубов у детей с ВРГН свидетельствует о том, что распространенность кариеса составляет от 80% до 98%±1% [51,59,60,125,142,166]. При этом интенсивность данного заболевания колеблется от 6±0,3 до 7,3±0,6 [7,8,9,10].

Необходимо отметить, что кариес является многофакторным заболеванием. Частота поражения кариесом зубов с ВРГН зависит от вида расщелины [16,27]. Так, при самых тяжелых формах расщелин неба (двусторонние сквозные) кариозное поражение зубов достигает 100%, а интенсивность кариеса зубов возрастает до 10,39±1,33, при односторонних полных и неполных расщелинах последний показатель не превышает 5,92.

Одной из основных причин, способствующих росту количества стоматологических заболеваний у детей с врожденной челюстно-лицевой патологией, является неудовлетворительная гигиена полости рта [11,13]. Так, существует прямая зависимость между уровнем гигиены полости рта и поражаемостью кариесом зубов – чем хуже гигиеническое состояние полости рта, тем выше распространенность и интенсивность кариеса [21]. Высокую распространенность кариеса связывают с состоянием микрофлоры полости рта [13,31]. Развитие кариеса зубов зависит от от количественного и качественного состава микроорганизмов полости рта.

У лиц с ВРГН с самых первых дней жизни формируется атипичная аутофлора ороназофарингеальной области с преобладанием условно-патогенных штаммов. Связано это с затрудненным вскармливанием и с отсутствием естественного анатомического препятствия между оральной и назальной полостями. Ребенок с расщелиной губы и неба не способен создавать внутриротовое, отрицательное давление, он не может полноценно кормиться грудью. При затрудненной глотании происходит выброс пищи через нос, воздух не увлажняется, не согревается, не очищается и как следствие, присоединяется вторичная инфекция.

Отмечается корреляция местного иммунитета полости рта и распространенности стоматологических заболеваний у детей [17,34]. Состояние местного иммунитета у больных с врожденной челюстно-лицевой патологией описано в литературе [25]. В литературе представлен количественный и качественный состав микроорганизмов, с идентификацией штаммов стафилококков, стрептококков, лактобактерий, кишечных палочек, дрожжеподобных грибов кандиды.

Иммунная система оказывает влияние на развитие кариеса зубов у детей с врожденной челюстно-лицевой патологией [20]. Одной из причин, способствующих росту стоматологических заболеваний у детей с врожденной челюстно-лицевой патологией, является неудовлетворительная гигиена полости рта, при этом констатируется прямая зависимость поражаемости зубов кариесом [14].

Исследования, проведенные М.З. Дустьмухамедовым [16], показали, что у детей с неосложненным течением раневого процесса ГИ в среднем равен $2,53 \pm 0,1$, а с осложнениями - $3,25 \pm 0,1$, что указывает на неудовлетворительное состояние гигиены полости рта.

Однако уровень санитарно-гигиенических знаний, как у детей, так и у их родителей остается низким [19].

Самым прогрессивным методом работы детских стоматологов с пациентами с ВРГН является диспансеризация [15]. Диспансеризация предусматривает обязательную плановую санацию полости рта, профилактику кариеса зубов и аномалий прикуса у детей во всех возрастных группах. Система диспансерного наблюдения создает благоприятные условия для формирования и созревания тканей зубов, пародонта, зубочелюстной системы, воспитывает правильные гигиенические навыки у пациентов [5].

Список литературы

1. Al Mankal M.B., Garyuk G.I. (1993). Sostoyanie LOR-organov posle uranoplastiki pri vrozhdennom nezarahshchenii guby i neba. [The condition of the ENT organs after uranoplasty with congenital non-spreading of the lips and palate]. Jurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej, (1), 32-33
2. Alimova, M. YA., Makeeva, M. K., & Alimova, A. V. (2006). Stomatologicheskaya pomoshch' pacientam s vrozhdennymi nesrashcheniyami verhnjej guby, al'veolyarnogo otrostka i neba [Dental care for patients with congenital nonsense of the upper lip, alveolar process and palate]. Annaly hirurgii, (4), 43-46.
3. Amanullaev R.A. (2004). Sovremennye dannye chastoty i rasprostranyonnosti vrozhdyonnyh rasshchelin verhnjej guby i neba [Modern data on the frequency and prevalence of congenital clefts of the upper lip and palate]. Vestn. vracha obshchej prakt. (2), 27-29.
4. Anurova, A. E. (2010). Kliniko-mikrobiologicheskie paralleli stomatologicheskogo zdorov'ya materi i rebenka s vrozhdennoj rasshchelinoj guby i neba [Clinical and microbiological parallels between dental health of mother and child with congenital cleft lip and palate]. (Doctoral dissertation, 03.02.03/AE Anurova).
5. Blohina S.I., Leonov A.G., Ershova O.Y. (2009). Specializirovannaya dispanserizaciya detej s vrozhdennoj chelyustno-licevoj patologiej: modeli i ehffekty [Specialized prophylactic medical examination of children with congenital maxillofacial pathology: models and effects] Vrozhdennaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detej: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya: materialy II Vseros. nauch.-prakt. konf. – Moskva : MGMSU, 50-53.
6. Terekhova, T. N., Mel'nikova, E. I., & Borovaya, M. L. (2010). Opyt lecheniya apikal'nogo periodontita postoyannyh zubov s nezakonchennym formirovaniem kornej [Experience in the treatment of permanent apical periodontitis of teeth with incomplete root formation]. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika, 9(1), 20-25.
7. Bulekova, O. V. (2007). Predely ortodonticheskogo vmeshatel'stva pri lechenii anomalij zubocheyustnoj sistemy [Limits of orthodontic intervention in the treatment of anomalies of the maxillofacial system]. (Doctoral dissertation, OV Bulekova).
8. Vasil'ev, V. G., & Matveeva, E. A. (2009). Vzaimosvyaz' kariesa, prezhdevremennogo udaleniya vremennyh zubov i zubocheyustnyh anomalij u detej 6-11 let g. Chity [Interrelation of caries, premature removal of temporary teeth and dentoalveolar anomalies in children 6-11 years of age in Chita.]. Sibirskij medicinskij jurnal (Irkutsk), 86(3).
9. Vissarionov, V. A., & Mustafaev, M. SH. (2016). Kompleksnyj podhod k organizacii mediko-pedagogicheskoy pomoshchi detyam s vrozhdennoj chelyustno-licevoj patologiej v sovremennyh usloviyah [Complex approach to the organization of medical and pedagogical assistance to children with congenital maxillofacial pathology in modern conditions]. Metamorfozy, (14), 70-74.
10. Davydov, B. N., Gavrilova, O. A., Maksimova, V. V., & Zernov, A. V. (2000). Sostoyanie polosti rta i kompleksnoe lechenie bol'nyh s rasshcheliniami lica [Condition of the oral cavity and complex treatment of patients with clefts of the face]. Detskaya stomatologiya, (3-4), 53-56.
11. Glyavina I.A., Parshikova S.A., Slesareva O.A. (2012). Ocenka rezul'tatov lecheniya i reabilitacii detej s vrozhdennymi rasshcheliniami neba v Nizhegorodskoj oblasti [Evaluation of the results of treatment and rehabilitation of children with congenital cleft palate in the Nizhny Novgorod region]. Vrozhdennaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detej: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya: materialy IV Vseros. nauch.-prakt. konf. – Moskva: MGMSU, 90-92
12. Davletshin, N. A. (2009). Reabilitaciya detej s vrozhdennoj rasshchelinoj verhnjej guby i neba

- v respublikе Bashkortostan [Rehabilitation of children with congenital cleft lip and palate in the Republic of Bashkortostan]. dis.... d-ra med. nauk/Davletshin HA–M.
13. Davydov, B.N., Gavrilova, O.A. (2006). Biocenoz polosti rta u detej s vrozhdennoj patologiej chelyustno-licevoj oblasti [Biocenosis of the oral cavity in children with congenital pathology of the maxillofacial region]. Vrozhdannaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detej: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya: materialy II Vseros. nauch.-prakt. konf. – Moskva: MGMSU, 73-74.
 14. Dimitrova, M., & Kukleva, M. (2008). Model' ocenki riska poyavleniya kariesa v rannem detstve [A model for assessing the risk of caries in early childhood]. Stomatologiya, 87(4), 30-33.
 15. D'yakova, S.V., Yakovlev, S.V., Pershina, M.A. (2006). Sovremennyy podhod k dispanserizacii detej s vrozhdennoj patologiej chelyustno-licevoj oblasti [The modern approach to the medical examination of children with congenital pathology of the maxillofacial area]. Vrozhdannaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detej: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya: materialy II Vseros. nauch.-prakt. konf. – Moskva: MGMSU, 85-88.
 16. Dusmuhamedov, M. Z. (2006). Kompleksnoe lechenie detej s vrozhdennoj rasshchelinoj neba, prognozirovaniye i profilaktika posleoperacionnyh oslozhnenij [Complex treatment of children with congenital cleft palate, prognosis and prevention of postoperative complications]: Dis... d-ra med. nauk. Tashkent, 2006.—256 s.
 17. Elizarova, V. M., Shcheglova, V. D., Anurova, A. E., & Boyarkina, E. S. (2006). Stomatologicheskoe zdorov'e detej s vrozhdannymi rasshcheliniami guby i neba [Dental health of children with congenital cleft lip and palate]. In Vrozhdannaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detej: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya: Materialy II Vseros. nauch.–prakt. konf.–M.: MGMSU (pp. 207-209).
 18. El'kina, M.M., Mazhejko, L.I. (1993). Nekotorye aspekty vertebro-nevrologicheskikh narushenij u detej s vrozhdennoj chelyustno-licevoj patologiej [Some aspects of vertebro-neurologic disorders in children with congenital maxillofacial pathology]. Aktual'nye voprosy rehabilitacii detej s vrozhdannymi porokami razvitiya cherepno-licevoj oblasti. Tez. – Chita, 71-72
 19. Efanova, O. I., & Zhoglikova, T. A. (2011). Psihologicheskie aspekty motivacii roditelej kak osnova sohraneniya stomatologicheskogo zdorov'ya detej [Psychological aspects of parents' motivation as a basis for maintaining dental health of children]. In Sbornik trudov VIII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, 164.
 20. Isakov, L. O. (2009). Kompleksnaya rehabilitaciya detej s vrozhdannymi rasshcheliniami verhnjej guby, neba i profilaktika ih razvitiya v Respublike Saha (Yakutiya) [Complex rehabilitation of children with congenital clefts of the upper lip and palate and prevention of their development in the Republic of Sakha (Yakutia)]. Avtoref. diss.... k-ta med. nauk.
 21. Kisel'nikova, L. P., Zueva, T. E., Kruzhalova, O. A., Kirillova, E. V., Ozhghina, N. V., & Hoshchevskaya, I. A. (2007). Karies vremennyh zubov u detej rannego vozrasta: obosnovanie ehtiotopatogeneticheskikh podhodov k profilakticheskomu lecheniyu [Caries of temporary teeth in infants: rationale for etiopathogenetic approaches to preventive treatment]. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika, 6(2), 19-22.
 22. Kuznecova, N.S. (1982). Rol' pediatra v kompleksnom lechenii detej s vrozhdennoj rasshchelinoj lica i neba i nekotorye funkcional'nye sistemy organov dyhaniya, krovoobrashcheniya u detej s dannoj patologiej [The role of the pediatrician in the complex treatment of children with congenital cleft palate and the palate and some functional systems of the respiratory and circulatory system in children with this pathology]. Avtoref. Dis... kand. med. nauk. - Sverdlovsk, 22
 23. Kuznecova, S.T. Bobrovich, T.N., Sabitova, T.F., Permyakova, N.F. (1994). Reabilitaciya detej s vrozhdannymi porazheniyami chelyustno-licevoj oblasti i soputstvuyushchey somaticheskoy patologiej [Rehabilitation of children with congenital lesions of the maxillofacial region and concomitant somatic pathology]. «Sem'ya – 94 v sisteme reabilitacionnyh centrov: Sb. tez. Ch.2. – Ekaterinburg, 90-91.
 24. Mamedov, Ad. A. (2002). Algoritm rehabilitacii detej s vrozhdennoj rasshchelinoj verhnjej guby i/ili neba [Algorithm for the rehabilitation of children with congenital cleft lip and/or palate]. Vrozhdannaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detej: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya: materialy I Vseros. nauch.-prakt. konf. – Moskva: MGMSU, 11-17.
 25. Maksimova, V.V., Gavrilova, O.A., Belyaev, V.V. (2006). Nekotorye patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya karioznogo porazheniya tverdyh tkanej zubov u detej s vrozhdyonnoj patologiej chelyustno-licevoj oblasti [Some pathogenetic mechanisms of the development of carious lesions of hard tooth tissues in children with congenital pathology of the maxillofacial region]. Vrozhdannaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detej: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya: materialy II Vseros. nauch.-prakt. konf. – Moskva: MGMSU, 115-116.
 26. Mahkamov, E.U., Murtazaev, S.M., Komarin, A.S., Azizov, S.S., Halilov, I.H. (1987).

Vsasyvanie v kishechnike u detey s vrozhdennoy rasshchelinoj guby i neba [Absorption in the intestines of children with congenital cleft lip and palate]. *Stomatologiya* (4), 58-59.

27. Mahkamov, M.E. (2002). *Differencial'naya lechebno-profilakticheskaya taktika pri lechenii detej s vrozhdennoj rasshchelinoj guby i neba* [Differential therapeutic and prophylactic tactics in the treatment of children with congenital cleft lip and palate]: Diss. ... d-ra med. nauk. – Tashkent, 76-82

28. Mageyko, L.I. (1993). *Kliniko-rentgenologicheskaya harakteristika pozvonochnika u detej s vrozhdennymi rasshcheliniami lica i neba* [Clinical and X-ray characterization of the spine in children with congenital cleft palate and palate]. *Aktual'nye voprosy reabilitacii detej s vrozhdennymi porokami razvitiya cherepno-licevoj oblasti. Tez.* – Chita, 69-70.

29. Oranskiy, I.E., Aleksina, M.A. (1993). *Funkcional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoj sistemy u detej s chelyustno-licevoj patologiej* [Functional state of the cardiovascular system in children with maxillofacial pathology]. *Aktual'nye voprosy reabilitacii detej s vrozhdennymi porokami razvitiya chelyustno-licevoj oblasti.* – Chita, 75-77.

30. Petrov, K.B. (1994). *Nekotorye nespecificheskie sindromy pri patologii oporno-dvigatel'nogo apparata* [Some nonspecific syndromes in the pathology of the musculoskeletal system]. *Manual'naya medicina*, (6), 10-16.

31. Popruzhenko, T.V., & Terekhova, T.N. (2009). *Profilaktika osnovnyh stomatologicheskikh zabolevaniy* [Prevention of major dental diseases].

32. Chuykin, S.V., Persin, L.S., & Davletshin, N.A. (2008). *Vrozhdannaya rasshchelina verhnej guby i neba* [Congenital cleft of upper lip and palate]. *Izdatel'stvo» Medicinskoe informacionnoe agentstvo».*

33. Chuykin S.V., Davletshin N.A. (2012). *Reabilitaciya detej s vrozhdennoj rasshchelinoj verhnej guby i neba v Respublike Bashkortostan* [Rehabilitation of children with congenital cleft lip and palate in the Republic of Bashkortostan]. *Vrozhdannaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detey: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya: materialy IV Vseros. nauch.-prakt. konf.* – Moskva: MGMSU, 369-381.

34. Fomenko, I. V. (2011). *Effektivnost' sovremennyh metodov diagnostiki i lecheniya v kompleksnoj reabilitacii pacientov s vrozhdennoj odnostoronnej polnoy rasshchelinoj verhney guby i neba* [Effectiveness of modern diagnostics and treatment methods in complex rehabilitation of patients with congenital one-sided full crops of upper lip and palate]. (Doctoral dissertation, avtoref. dis.... d-ra med. nauk).

35. Dixon, M. J., Marazita, M. L., Beaty, T. H., & Murray, J. C. (2011). Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature Reviews Genetics*, 12(3), 167.

36. Mossey, P., & Little, J. (2009). Addressing the challenges of cleft lip and palate research in India. *Indian Journal of Plastic Surgery: Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 42(Suppl), S9.

37. Millard, T., & Richman, L. C. (2001). Different cleft conditions, facial appearance, and speech: relationship to psychological variables. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 38(1), 68-75.

ВАСКУЛЯР ПАРКИНСОНИЗМНИНГ КЛИНИК НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОН ХУСУСИЯТЛАРИ

Гульнора Саттаровна РАХИМБАЕВА, Дилшода Турдикуловна АКРАМОВА
Неврология кафедраси, Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси

Ихтибослик учун: Г.С. Рахимбаева, Д.Т. Акрамова, Васкуляр паркинсонизмнинг клиник нейровизуализацион хусусиятлари. *Journal of Biomedicine and Practice*, 2018, vol. 1, issue 2, pp. 37–42.

Мақола 2018 йил 7 майда қабул қилинди.

Чоп этиш учун 2018 йил 29 майда тавсия этилди.

Мурожаат учун: Акрамова Д.Т., Тошкент Тиббиёт Академияси, Форобий кўчаси 2 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100109, тел: +998974118589, E-mail: dilshoda-akramova@mail.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-2-6>

АННОТАЦИЯ

Мақола бугунги кун неврологиясининг долзарб масалаларидан бири бўлган Паркинсон касаллиги ва Васкуляр паркинсонизм мавзусига доир бўлиб, Васкуляр паркинсонизм, унинг кечиши, турлари ва асосан дифференциал диагностика муаммоларига эътибор қаратилади. Мақолада паркинсон касаллиги ва Васкуляр паркинсонизмнинг эътиборга лойик нейровизуализацион хусусиятлари баён қилинган.

Калит сўзлар: Паркинсон касаллиги, Васкуляр паркинсонизм, Стриар васкуляр паркинсонизм, Фронтостриар васкуляр паркинсонизм, Мезенцефалик васкуляр паркинсонизм, Таламик васкуляр паркинсонизм

Клинические и нейровизуализационные особенности сосудистого паркинсонизма.

Гульнора Саттаровна РАХИМБАЕВА, Дилшода Турдикуловна АКРАМОВА

Контактная информация: Д.Т. Акрамова, Ташкентская Медицинская Академия, улица Форобий 2, Ташкент, Республика Узбекистан, 100109, тел: +998974118589, E-mail: dilshoda-akramova@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена актуальной теме современной неврологии - болезни Паркинсона и Сосудистого паркинсонизма. Рассматриваются особенности клинического течения, определяющие различные типы, особенности проведения дифференциальной диагностики. В статье излагаются характеристики нейровизуализации болезни Паркинсона и Сосудистого паркинсонизма.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, Сосудистый паркинсонизм, Стриарный паркинсонизм, Фронтостриарный паркинсонизм, Мезенцефальный паркинсонизм, Таламический паркинсонизм.

Clinical and neuroimaging characteristics of vascular parkinsonism.

Gulnora Sattarovna RAHIMBAEVA, Dilshoda Turdikulovna AKRAMOVA

Department of Neurology, Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: D.T. Akramova, Tashkent Medical Academy, 2 Farobiy Street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100109, tel: +998974118589, E-mail: dilshoda-akramova@mail.ru

ANNOTATION

The article is devoted to the actual topic of modern neurology - Parkinson's disease and vascular Parkinsonism. The peculiarities of the clinical course that determine the different types and characteristics of differential diagnosis are considered. The article describes the characteristics of neuroimaging of Parkinson's disease and Vascular Parkinsonism.

Key words: Parkinson's Disease, Vascular Parkinsonism, Stryo-pallidar Parkinsonism, Frontostriary Parkinsonism, Mesencephalic Parkinsonism, Talamic Parkinsonism.

Кириш

Васкуляр паркинсонизм (ВП) церебрал қон томирлар патологияси туфайли ривожланувчи паркинсонизм бўлиб, унинг асосий генези бош мия ярим шарларида кузатиладиган инсультлар, кўп холларда пўстлоқости инсультлари, Транзиториешикемика атаклар (ТИА), медиалгеморагиялар



ва дисциркулятор энцефалопатия (ДЭ) [21]. Кўпгина холларда ВПни Паркинсон касаллигидан (ПК) диагностика қилиш мушкул. ВП синдромида кўлда титроқлар майда бўлиб, танга санаш типдаги титроқлар унчалик характерли эмас, мушаклар ригидлиги ПКдан кўра кучлироқ намоён бўлиб, “Паркинсоник букилган поза” уюқори даражада кузатилмаслиги, гиперсаливация ПКдан кўра камроқ кузатилиб, эмоционал сфера ҳам камроқ зарарланади, ВПнинг асосий қиёсий фарқларидан яна бири шуки, кўндаланг тарғил тана зараланишидан ташқари, рангли шар, қора модда, базал ядролар, кўрув дўмбоғи сингари мия структураларининг зараланиши: психик ўзгаришлар, пирамида ва псевдобульбар симптомлар кузатилади. Анамнезида мияда қон айланишининг бузилишлари ва миядан ташқари атеросклерозлар (Юрак ишемик касаллиги, ўтиб кетувчи оксоқлик ва б.) паркинсонизм ташхисини янада аниқлаштиради. Шунини айтиб ўтиш керакки, паркинсонизм ва церебрал атеросклерознинг биргаликда келиши ташхисни ВП деган фикрни ҳам бермайди. ВП да ПК дан фарқли томонларидан яна бири шуки, купроқ каттароқ ёшдагилар хасталаниши, икки томонлама симптоматиканинг устунлик қилиши ва симметрик кечуви, юқори темпда кечиши, мушак ригидлигининг устунлик қилиши, акинетик бузилишлар ва ривожланган когнитив бузилишлар характерлидир. ВП аввало пирамидал бузилишлар билан бошланиб, бу бузилишлар гемипарез ёки монопарез кўринишида кечуви кузатилади, сезги бузилишлари гемиянестезия ёки моноанестезия шаклида кузатилиб, бу патологиялардан ташқари нейропсихологик ўзгаришлар: афазия, апраксия, агнозия кузатилиши мумкин [2]. Баъзи холларда бульбар фалажлик белгилари ва координатор бузилишлар ҳам юзага келади. ВП белгилари эса кечроқ шаклланади. Клиник белгилари ўткир шаклида инсульт ёки ТИА кўринишида, сурункули кечувида эса ДЭ кўринишида ривожланади [13].

Пўстлоқ ости инсультларида паркинсонизм белгилари касалликнинг дастлабки босқичларидан шаклланиши мумкин. Аммо бир қатор симптомлар дарров регрессга учрайди [4]. Ангио ва невровизуализацион текширувларда бош мияни қон билан таъминловчи артериялар патологияси ва мия тўқимасида турли хажмдаги инфарктлар аниқланилади [15]. Касаллик ремиссиялар билан кечиб, турли хил гипертоник кризлар, паркинсонизм белгиларини кучайтириб юбориши мумкин. Васкуляр паркинсонизм Паркинсон касаллигидан кўра камроқ учрайди [6].

Клиник хусусиятлари:

Белгиларнинг икки томонламалиги ва паркинсоник синдром хусусиятлари: Белгиларнинг икки томонлама бошланиши ва нисбатан симметриянинг мавжудлиги; Тинч холатда треморнинг бўлмаслиги; Дофаминэргик воситаларга эффективликнинг пастлиги эрта юзага чиқиши; Симптомларнинг аксиал қисмлар ва дистал учларда устунлик қилиши; Постурал бузилишлар [асосан ретропульсиянинг] ва юришдаги ўзгаришларнинг эрта юзага чиқиши [17].

Ёндош синдромлар: Пирамида синдроми; Нейроген сийдик ажралиши бузилишининг эрта юзага чиқиши; Когнитив бузилишлар ва деменциянинг эрта юзага чиқиши; Пешона белгилари (Ушлаб олиш рефлекси, паратония); Мияча атаксияси; Экстрапирамида етишмовчилиги (гемидистония) [8].

ВП бир ёки бир нечта инсультларнинг ёки ТИАдан сўнг ривожланиши кўп холларда кузатилади, бундай холатларда экстрапирамида етишмовчилиги инсультнинг ўткир босқичида ёки бир қанча ойлар ўтганидан сўнг юзага чиқиши мумкин, базан пирамида системаси регресси фонида паркинсоник белгилар юзага чиқади. Васкуляр паркинсонизм босқичма- босқич ривожланиб, дисциркулятор энцефалопатия билан бирга ривожланиб боради [19].

ВПда қайси мия тузилмасини зарарланишига кўра қуйидаги турлари фарқланади:

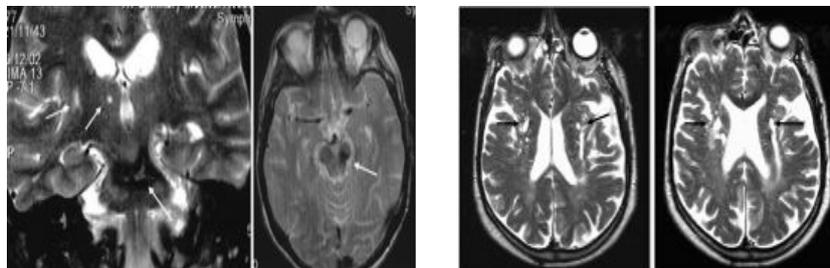


Расм. 1. Васкуляр паркинсонизмда невровизуализацион ўзгаришлар.

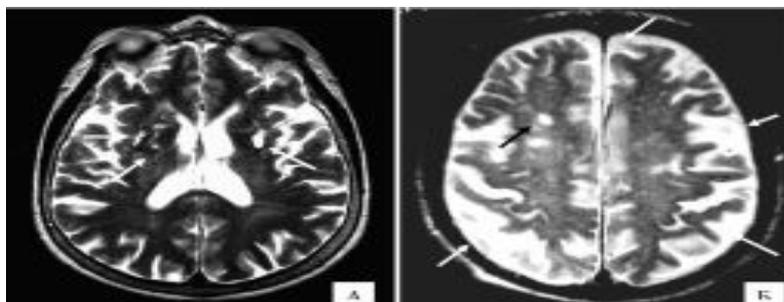
1. Стриар васкуля паркинсонизм
2. Фронтостриар васкуля паркинсонизм
3. Мезенцефалик васкуля паркинсонизм
4. Таламик васкуля паркинсонизм.

Расм. 1. Васкуля паркинсонизмда нейровизуализацион ўзгаришлар.

Оқ модданинг катта икки томонлама зарарланиши (субкортикал кўшилган ёки қисмли қисман кўшилган лейкоареоз, ноаниқ чегарали тарқалган паравентрикулр лейкоареоз) [10].



Расм. 2. Васкуля паркинсонизм. Стриопалидар варианты. Базал ядроларда Икки томонлама кўплаб лакуналар.



Мия ярим шарлари, мия асоси, базал ганглийдаги икки томонлама кўплаб лакунар инфарктлар; Периваскуля бўшлиқларнинг диффуз кенгайиши; Пўстлоқ ости базал тугунлар, таламус инфаркти; Пешона бўлаги икки томонлама инфаркти; Ярим шарлар ва ўрта миядаги чуқур қисмидаги геморрагик ўчоқлар; Қоринча системасининг кенгайиши [1];

Расм. 3. Васкуля паркинсонизм. Фронтостриар варианты. Ярим шарлар яққол конвекситал

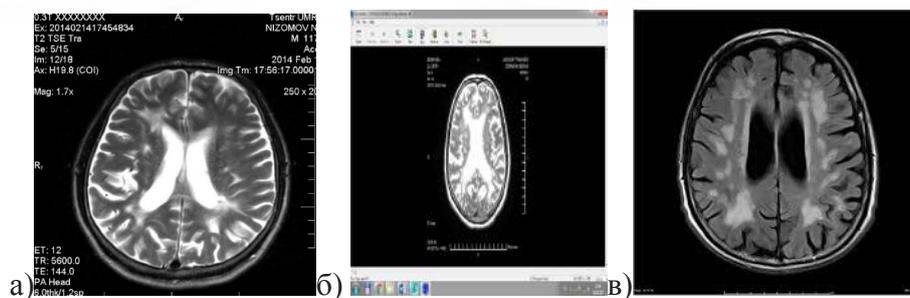


атрофия, чап томонда скорлупада жойлашган лакунар инфарктлар, ўнгда ва рангпар шарда, субкортикал сохаларда лакунар инфарктлар.

МРТда васкуля ўзгаришларнинг бўлмаслиги (КТ оқ модда патологиясига камроқ сезувчан) васкуля паркинсонизм диагнозини аниқлаштиради [12].

Расм. 4. Бош мия КТси васкуля паркинсонизм билан Васкуля паркинсонизмда МРТда ўзига хос хусусиятлари:

Васкуля паркинсонизм ва паркинсонизм билан кечмайдиган бош мия сурункали

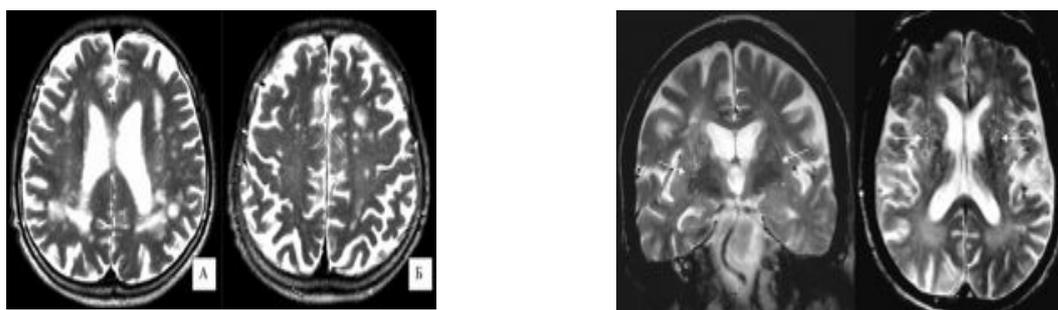


ишемиялари МРТда статистик сезиларли ўзгаришларни кўрсатмади, уларнинг барчасида бир хил территориал ва лакунар ўчоқлар, перивентрикуляр ва субкортикал тарқалган лейкоареозлар кўзга ташланди.

Расм. 5. а –1-гурух: нейродегенератив атрофик жараён туфайли шаклланган гидроцефалия кўриниши, бемор Н., 56 ёшда; б –2- гурух: ягона ўчоқли ўзгаришларва энса бўлақларидаги перивентрикуляр оқ моддада ўзгаришлар, бемор О., 72 ёшда; в –3-гурух: суправентрикуляр лейкоареоз ва майда ишемик ўчоқлар, бемор М., 70 ёшда.

МРТда васкуляр патологиянинг топилиши васкуляр паркинсонизм ташхисини белгилаб бермайди ва цереброваскуляр касаллик билан аниқ боғланишини билдирмайди [13]. Кейинчалик вазиятнинг мураккаблашуви ва биргина томирли зарарланиш билан ҳам кечиши мумкин, баъзи ҳолларда эса бундай кечмаслиги ҳам мумкин. Бундай чекланишларга қарамай МРТда васкуляр касалликга хос фактларнинг топилиши жуда муҳим [3].

Бош мия МРТси бундай ҳолатларда иккиламчи паркинсонизмнинг бошқа сабабларини ҳам аниқлашга ёрдам беради (масалан нормотензив гипертензия ва б.) [15]. Солиштирма



Расм. 6. T2 режимида олинган бош мия МРТ картинаси. Паркинсон касаллиги.

МРТ теширувларида васкуляр паркинсонизм тахмин қилинган беморларда гипертензия ёки Паркинсон касаллиги бор беморларга қараганда субкортикал томирли ўчоқли ўзгаришлар сезиларли даражада ошган бўлади [16].

Бир гурух олимлар таъкидлашича ВП билан хаста беморларда базал ганглийлар инфаркти, лакунар инфаркт ёки томир бўшлиқлари кенгайиши кам учрайди [18].

Бошқа бир тадқиқотлар натижаларига кўра эса базал ганглийларнинг лакунар инфаркти МРТ текширувида аниқланган беморларни 38% паркинсон касаллиги билан хасталанган [9].

Мия жароҳатланган тўқимасининг ҳажми 0.6% га тенг бўлган бемор ВП билан касалланган беморлар ва паркинсон касаллиги билан хаста беморлар орасидаги фарқни аниқ кўрсатиб беради [20].

Бош миянинг КТ ёки МРТ текширувлари фақат касаллик этиологиясини аниқлашда ёрдам беради ва улар паркинсонизм учун хос специфик белгиларни кўрсатиб бера олмайди. Ушбу текширув натижалари клиник текширув натижаларини тўлдиради ва бирламчи паркинсонизмни иккиламчи паркинсонизмдан фарқлаш учун ёрдам беради. Масалан, экстрапирамидал ядролар соҳасидаги лакунар инсульт белгилари, ўсмалар, гидроцефалия каби патологик ҳолатлар ва касалликлар, яъни паркинсонизм сабабларини аниқлашда КТ ёки МРТ текширувларидан фойдаланилади [21].

Базал ядроларда дофамин алмашинувининг бузилиши позитрон эмиссион томография [ПЭТ] орқали текшириб янада аниқроқ ташхислаш мумкин. Бу мақсадда ДОФА сақловчи контраст юборилади ва унинг базал ядроларда кам миқдорда тўпланилишига қараб Васкуляр Паркинсонизм ташхиси аниқланилади [22].

Адабиётлар рўйхати:

1. Agnoli, A., Baldassarre, M., Stucchi, R., Ruggieri, S., Meyer, J. S., Lechner, H., ... & Ott, E. D. (1987). Can cerebrovascular disease be responsible for extrapyramidal disorders and the question of arteriosclerotic parkinsonism. *Cerebrovascular Disease*, 6, 25-27.
2. Chu, M. P., Alagiakrishnan, K., & Sadowski, C. (2010). The cure of ageing: vitamin D—magic or myth?. *Postgraduate medical journal*, 86(1020), 608-616.
3. Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, 117(4), 859-876.
4. Bonuccelli, U., Antonio, P. D., Deldotto, P., Dellagnello, G., & Padolecchia, R. (1995, April). The elusive vascular parkinsonism. In *Neurology* (Vol. 45, No. 4, pp. A339-A339). 34 Beacon Street, Boston, MA 02108-1493: Little Brown CO.
5. De La Fuente Fernandez, R., Lopez, J., del Corral, P. R., & De La Iglesia Martinez, F. (1994). Peduncular hallucinosis and right hemiparkinsonism caused by left mesencephalic infarction. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 57(7), 870.
6. Fitzgerald, P. M., & Jankovic, J. (1989). Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Movement Disorders*, 4(3), 249-260.
7. Chang, C. M., Yu, Y. L., Ng, H. K., Leung, S. Y., & Fong, K. Y. (1992). Vascular pseudoparkinsonism. *Acta neurologica scandinavica*, 86(6), 588-592.
8. Hageman, A. T. M., & Horstink, M. W. I. M. (1994). Parkinsonism due to a subdural hematoma. *Movement disorders*, 9(1), 107-108.
9. Ikeda, K., Kotabe, T., Kanbashi, S., & Kinoshita, M. (1996). Parkinsonism in lacunar infarcts of the basal ganglia. *European neurology*, 36(4), 248-249.
10. Jellinger, K. A. (2007). The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta neuropathologica*, 113(4), 349-388.
11. Murrow, R. W., Schweiger, G. D., Kepes, J. J., & Roller, W. C. (1990). Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state Clinicopathologic correlation. *Neurology*, 40(6), 897-897.
12. Parkes, J. D., Marsden, C. D., Rees, J. E., Curzon, G., Kantamaneni, B. D., Knill-Jones, R., ... & Kataria, M. (1974). Parkinson's disease, cerebral arteriosclerosis, and senile dementia: clinical features and response to levodopa. *QJM: An International Journal of Medicine*, 43(1), 49-61.
13. Pullicino, P., Lichter, D., & Benedict, R. (1994). Micrographia with cognitive dysfunction: "minimal" sequelae of a putaminal infarct. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 9(3), 371-373.
14. Reider-Groswasser, I., Bornstein, N. M., & Korczyn, A. D. (1995). Parkinsonism in patients with lacunar infarcts of the basal ganglia. *European neurology*, 35(1), 46-49.
15. Schmidtke, K., & Hüll, M. (2005). Cerebral small vessel disease: how does it progress?. *Journal of the neurological sciences*, 229, 13-20.
16. Straussberg, R., Shahar, E., Gat, R., & Brand, N. (1993). Delayed parkinsonism Associated with Hypotension in a Child Undergoing Open heart Surgery. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 35(11), 1011-1014.
17. Thompson, P. D., & Marsden, C. D. (1987). Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Movement Disorders*, 2(1), 1-8.
18. van Zagten, M., Lodder, J., & Kessels, F. (1998). Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Movement disorders*, 13(1), 89-95.
19. Winikates, J., & Jankovic, J. (1994). Vascular progressive supranuclear palsy. In *Progressive Supranuclear Palsy: Diagnosis, Pathology, and Therapy* (pp. 189-201). Springer, Vienna.
20. Zijlmans, J. C. M., Thijssen, H. O. M., Vogels, O. J. M., Kremer, H. M. P., Poels, P. J. E., Schoonderwaldt, H. C., ... & Horstink, M. W. I. M. (1995). MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. *Neurology*, 45(12), 2183-2188.
21. Hupperts, R. M. M., Lodder, J., Heuts-van Raak, E. P. M., & Kessels, F. (1994). Infarcts in the anterior choroidal artery territory: anatomical distribution, clinical syndromes, presumed pathogenesis and early outcome. *Brain*, 117(4), 825-834.
22. Golubev, V. L., Levin, YA. I., & Vejn, A. M. (1999). Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma [Parkinson's disease and Parkinson's syndrome]. M.: MEDpress.
23. Levin, O. S. (2012). Rezistentnost' k lecheniyu levodopoj bol'nyh parkinsonizmom: prichiny, metodologiya ocenki i vozmozhnosti preodoleniya [Resistance to levodopa treatment in patients with Parkinsonism: causes, assessment methodology and coping options]. *Sovremennaya terapiya v psihiatrii i nevrologii*, (3).

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАТУРАЛЬНЫХ ФОРМ ФОЛАТОВ

Саидамир Аброрович САИДОВ¹, Эльмира Сергеевна БАГДАСАРОВА¹, Музаффар Суннатович ИСАДЖАНОВ¹, Шоир Умарович СОЛИЕВ¹, & Саидазам САИДОВ².

¹Кафедра фармакологии и клинической фармации, Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан

²Факультет промышленной фармации, Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан

Для цитирования: Саидамир Аброрович Саидов, Эльмира Сергеевна Багдасарова, Музаффар Суннатович Исаджанов, Шоир Умарович Солиев, & Саидазам Саидов. Перспективы фармакологических исследований натуральных форм фолатов. Journal of Biomedicine and Practice, 2018, vol. 1, issue 1, pp. 42–46

Статья поступила в редакцию 31 марта 2018 г.

Рекомендована в печать 15 апреля 2018 г.

Контактная информация: Саидамир Аброрович Саидов, Ташкентский фармацевтический институт, улица Айбек 45, Ташкент, Республика Узбекистан, 100015, тел: +998903738050, факс: +998712564504, E-mail: ssaidamir@yandex.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-2-7>

АННОТАЦИЯ

Фолаты (витамин В9) – группа органических соединений - водорастворимый витамин группы В. Включает в себя фолиевую кислоту и ее производные (диглутаматы, триглутаматы, полиглутаматы). Фолиевая кислота – одна из (синтетических) форм фолатов (витамина В9), полученная путем его окисления. Она входит в состав многих мультивитаминных лекарственных препаратов, ею широко обогащаются продукты питания, зерновые продукты и др. Однако, последние исследования показывают, что в качестве ресурса витамина В9 эффективнее использовать натуральный фолат, к примеру, в виде фолат-содержащих продуктов питания, которые чаще всего находится в виде 5-метилтетрагидрофолата (L-5-methyltetrahydrofolate). Для профилактики заболеваний, связанных с дефицитом фолатов, можно принимать лекарственный препарат с активным компонентом 5-метилтетрагидрофолата, связанную с молекулой кальция (Ca-L5-methyltetrahydrofolate), в качестве источника данного витамина. В Узбекистане, существуют огромные перспективы для изучения витаминов группы В: многие растения и их плоды являются их комплексными источниками.

Ключевые слова: витамин В9, фолиевая кислота, 5-метилтетрагидрофолат, мегалобластная анемия, дефекты нервной трубки.

Prospects of pharmacological research of natural folate forms

Saidamir Abrorovich SAIDOV¹, Elmira Sergeevna BAGDASAROVA¹, Muzaffar Sunnatovich ISAJANOV¹, Shoir Umarovich SOLIYEV¹, & Saidazam SAIDOV².

¹Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Republic of Uzbekistan

²Faculty of Industrial Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: Saidamir Abrorovich Saidov, Tashkent Pharmaceutical Institute, 45 Aybek street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100015, tel: +998903738050, fax: +998712564504, E-mail: ssaidamir@yandex.ru

ANNOTATION

Folates (vitamin B9) - a group of organic compounds - a water-soluble vitamin of group B. It includes folic acid and its derivatives (diglutamates, triglutamates, polyglutamates). Folic acid is one of the (synthetic) forms of folate (vitamin B9), obtained by its oxidation. It is a part of many multivitamin medicines, it enriches food products, grain products, etc. However, recent studies show that it is more effective to use natural folate as a resource of vitamin B9, for example, in the form of folate-containing foods, which are more often total is in the form of 5-methyltetrahydrofolate (L-5-methyltetrahydrofolate). To prevent diseases associated with folate deficiency, it is possible to take the drug with the active component of 5-methyltetrahydrofolate, bound to the calcium molecule (Ca-L5-methyltetrahydrofolate), as the source of this vitamin. In Uzbekistan, there are great prospects for

studying B vitamins: many plants and their fruits are their complex sources.

Keywords: vitamin B9, folic acid, 5-methyltetrahydrofolate, megaloblastic anemia, neural tube defects.

Табиий фолат шакллари ни фармакологик тадқиқ қилиш истиқболлари
Саидамир Аброрович САИДОВ¹, Эльмира Сергеевна БАГДАСАРОВА¹, Музаффар
Суннатович ИСАДЖАНОВ¹, Шоир Умарович СОЛИЕВ¹, & Саидазам САИДОВ².

¹Фармакология ва клиник фармация кафедраси, Тошкент фармацевтика институти, Ўзбекистон Республикаси

²Саноат фармацияси факултети, Тошкент фармацевтика институти, Ўзбекистон Республикаси

Мурожаат: Саидамир Аброрович Саидов, Тошкент фармацевтика институти, Ойбек кўчаси 45 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100015, тел: +998903738050, факс: +998712564504, E-mail: ssaidamir@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Фолатлар (B9 витамини) - органик бирикмалар гуруҳи - сувда эрувчан витамин В гуруҳи. Фолий кислота ва унинг хосилаларини (диглутаматлар, триглутаматлар, полиглутаматлар) ўз ичига олади. Фолий кислота оксидланиш йўли билан олинган фолат (B9 витамини) нинг (синтетик) шакллари дан биридир. У жуда кўп миқдордаги мултивитаминли дориларнинг бир қисмидир, у озик-овқат махсулотлари, дон махсулотлари ва бошқаларни бойитади. Шу билан бирга, яқинда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, табиий фолатни B9 витамини, масалан, 5-метилтетрагидрофолат (L-5-methyltetrahydrofolate) шаклида топилган фолат ўз ичига олган озик-овқатлар шаклида, фойдаланиш учун фойдали бўлади. Фолат етишмовчилиги билан боғлиқ касалликларнинг олдини олиш учун препаратни витамин манбаи сифатида калций молекуласига (Ca-L5-methyltetrahydrofolate) боғланган 5-метилтетрагидрофолат фаол моддаси билан олиш мумкин. Ўзбекистонда В витаминини ўрганиш учун катта истиқбол мавжуд: кўплаб ўсимликлар ва уларнинг мевалари - уларнинг мураккаб манбаларидир.

Калит сўзлар: B9 витамини, фолий кислотаси, 5-метилтетрагидрофолат, мегалобластик анемия, нерв найи нуқсонлари.

Введение

Фолаты (витамин B9) – группа органических соединений - водорастворимый витамин группы В. Включает в себя фолиевую кислоту и ее производные (диглутаматы, триглутаматы, полиглутаматы). В природе встречаются в таких продуктах, как листовые овощи, бобовые растения, яичные желтки, печень и некоторые цитрусовые [1]. Этот витамин чрезвычайно важен для нормального роста и клеточного деления [2]. Дефицит фолата и витамина B12 признан наиболее распространенной причиной макроцитарной анемии [3]. Кроме того, нехватка фолата в организме имеет и другие отрицательные последствия: например, отсутствие фолата в организме матери связано с отслойкой плаценты, преэклампсией, спонтанным абортom, мертворождением, преждевременными родами, низкой массой при рождении ребенка [4] и такие серьезные врожденные пороки развития головного и спинного мозгов, как дефекты нервной трубки плода [5].

Диагностика

На фоне растущего осознания серьезных последствий дефицита фолата для здоровья - растет потребность в точных методах диагностики для широкомасштабной оценки содержания фолиевой кислоты. Методы лабораторного измерения фолатного статуса были впервые разработаны в 1950-х годах [6] и по-прежнему служат основой для современных методов оценки. Не смотря на то что фолаты накапливаются в основном в печени, содержание фолата может быть определено в составе мочи, сыворотки, плазмы или форменных элементов, при использовании ряда различных методов, включая микробиологический, радиоизотопный метод конкурентного связывания и ферментативный или хемилюминесцентный анализ [7]. Считается, что присутствие фолата в сыворотке - указывает на его недавний прием (введение в организм) [8], и однократное измерение не позволяет оценить общий фолатный статус организма. Однако, низкие значения фолата в сыворотке, повторяющиеся в течении месяца, указывают на низкий уровень фолата или истощение фолата в организме [9]. Однако, напротив, концентрация фолата в красных кровяных клетках изменяется относительно медленно, так как эритроциты (стоит заметить их среднюю продолжительность жизни - 120 дней) накапливают фолаты только в процессе эритропоэза [10]. Таким образом, концентрация фолата в эритроцитах является полезным показателем долгосрочного фолатного статуса [11].

Фолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолат

Синтетическая фолиевая кислота (далее - ФК) – форма фолата (витамина В9), полученная путем его окисления. Она входит в состав многих мультивитаминных лекарственных препаратов [12], ею широко обогащаются переработанные продукты питания (в том числе мука), полусырые зерновые продукты, завтраки быстрого приготовления и др. До недавних научных открытий предполагалось, что ФК усваивается эффективнее, чем другие (натуральные) фолаты [13]. Сейчас мы имеем иное представление:

ФК преобразовывается в L-5-methyltetrahydrofolate не в пределах пищеварительного тракта, а в клетках других тканей (чаще всего печени) при катализе dihydrofolatereductase; следовательно, прием ФК приводит к появлению (увеличению) в крови неметаболизированной ФК, что является причиной возникновения ряда проблем со здоровьем (в том числе к повышению риска заболевания раком), однако не все точные последствия такого рода состояния были изучены [14].

В качестве ресурса активного компонента витамина В9 (L-5-methyl-tetrahydrofolate) эффективнее использовать натуральный фолат в виде фолат-содержащих продуктов питания. Данное умозаключение можно подтвердить нижеуказанными знаниями:

Большая часть натуральных фолатов преобразовываются в L-5-methyltetrahydrofolate еще не поступив в кровь (в слизистой кишечника) [15];

Организм получает совокупность различных групп витаминов в их естественном виде (наиболее эффективное действие, витамины группы В, оказывают на организм при совокупном поступлении) [16];

Большая часть фолат-содержащих продуктов – источники макро-, микроэлементов и других питательных веществ [17].

В качестве ресурса метаболита витамина В9 -5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ или 5-МТНФ) эффективнее использовать натуральный фолат, к примеру, в виде фолат-содержащих продуктов питания. Для дозированного приема субстанции при профилактики заболеваний, связанных с дефицитом фолатов, можно принимать лекарственный препарат с активным компонентом 5-МТГФ, связанный с кальцием, в качестве источника метаболита данного вещества.

Дефицит

Фолиевая кислота рекомендована для приема в количестве 400 мкг/сут [18, 19]. Федеральное правительство США обязало обогащать этим витамином продукты питания, основами которых являются зерна (хлеб, хлопья для завтрака, макаронные изделия и т.д.) [20]. Другими источниками, богатыми фолиевой кислотой, являются листовые овощи (лат. folium - лист), дрожжи и печень [21]. Существует положительная корреляция между заболеваемостью дефектами нервной трубки (например, расщелиной позвоночника, анэнцефалией) у новорожденных и нехваткой фолатов в организме матери. По оценкам, более 75% таких врожденных дефектов могут быть предотвращены своевременным приемом фолатов (чаще всего в форме ФК). Для женщин, которые намерены забеременеть, суточная доза должна составлять не менее 600 мкг/день. Причем, данная доза, должна регулярно поступать в организм женщины в процессе планирования беременности (рекомендовано за 6 месяцев до зачатия) и на протяжении I-го триместра непосредственной беременности [22].

Также, недостаток фолата имеет другие недавно изученные биологические эффекты, в том числе аномально высокий уровень урацила в ДНК [27]. Последнее, как указано выше, является следствием предела биосинтеза тиминового нуклеотидов. Это явление приводит к хромосомному пробою, что в значительной степени приводит к дефекту нервной трубки во время эмбриогенеза [28]. Появление таких врожденных пороков развития, как расщепление позвоночника и анэнцефалия, патогенно связано с дефицитом фолатов [29]. Их профилактика, как показывает мировой опыт, достигается за счет назначения фолиевой кислоты (либо других форм фолатов) на протяжении всего периода беременности в дозе не менее 400 мкг в день [31].

Источники в виде продуктов питания

Витамин обилен в листовых овощах, например, в шпинате. Он содержится в салате, капусте, помидоре, соломённых ягодах. Фолатами особо богаты печень, мясо и яичный желток [23]. Минимальная рекомендуемая доза составляет 150-200 мкг в день; терапевтическая доза составляет до 2 мг в день [24].

Особое значение имеет достаточный запас фолиевой кислоты на ранних стадиях беременности: на второй неделе (начало развития головного мозга) [25] даже кратковременный дефицит этого витамина может привести к появлению врожденных пороков развития, нарушение физического и умственного развития новорожденного [26].

Заключение

Использование фолатов более эффективно при использовании натурального соединения, а не окисленного (фолиевая кислота).

Для профилактики заболеваний, связанных с дефицитом фолатов, возможно применение лекарственной формы соединения 5-метилтетрагидрофолата с кальцием в качестве источника фолата.

В Узбекистане, существуют огромные перспективы для изучения витаминов группы В: многие растения и их плоды являются их комплексными источниками.

Есть огромные возможности для исследования соединений растений для подготовки новых фармацевтических продуктов. Следует отметить, что это только в теории, и есть перспективы для проведения практических исследований.

Список литературы:

1. Gregory III, J. F., Bhandari, S. D., Bailey, L. B., Toth, J. P., Baumgartner, T. G., & Cerda, J. J. (1992). Relative bioavailability of deuterium-labeled monoglutamyl tetrahydrofolates and folic acid in human subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 55(6), 1147-1153.
2. Lucock, M., & Yates, Z. (2009). Folic acid fortification: a double-edged sword. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12(6), 555-564.
3. Aiso, K., & Tamura, T. (1998). Trienzyme treatment for food folate analysis: Optimal pH and incubation time for α -amylase and protease treatments. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 44(3), 361-370.
4. Zetterberg, H. (2004). Methylene tetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion: biological and clinical implications. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2(1), 7.
5. Konings, E. J. (1999). A validated liquid chromatographic method for determining folates in vegetables, milk powder, liver, and flour. *Journal of AOAC International*, 82(1), 119-127.
6. Anwar, F., Latif, S., Ashraf, M., & Gilani, A. H. (2007). *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytotherapy research*, 21(1), 17-25.
7. Chandler, C. J., Wang, T. T., & Halsted, C. H. (1986). Pteroylpolyglutamate hydrolase from human jejunal brush borders. Purification and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 261(2), 928-933.
8. Clifford, A. J., Heid, M. K., Müller, H. G., & Bills, N. D. (1990). Tissue distribution and prediction of total body folate of rats. *The Journal of nutrition*, 120(12), 1633-1639.
9. Endoh, K., Fenech, M., & Umegaki, K. (2013). Green tea is a poor contributor to tissue folate in a Folate Depletion-Repletion Rat Model. *Food and Nutrition Sciences*, 4(02), 136.
10. Clifford, A. J., Wilson, D. S., & Bills, N. D. (1989). Repletion of Folate-Depleted Rats with an Amino Acid—Based Diet Supplemented with Folic Acid. *The Journal of nutrition*, 119(12), 1956-1961.
11. Coppin, J. P., Xu, Y., Chen, H., Pan, M. H., Ho, C. T., Juliani, R., ... & Wu, Q. (2013). Determination of flavonoids by LC/MS and anti-inflammatory activity in *Moringa oleifera*. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1892-1899.
12. De Brouwer, V., Storozhenko, S., Stove, C. P., Van Daele, J., Van Der Straeten, D., & Lambert, W. E. (2010). Ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (UPLC–MS/MS) for the sensitive determination of folates in rice. *Journal of Chromatography B*, 878(3-4), 509-513.
13. Babu, S., & Lakshmaiah, N. (1987). Availability of food folate by liver folate repletion in rats. *Nutrition reports international (USA)*.
14. Singh, R. G., Negi, P. S., & Radha, C. (2013). Phenolic composition, antioxidant and antimicrobial activities of free and bound phenolic extracts of *Moringa oleifera* seed flour. *Journal of functional foods*, 5(4), 1883-1891.
15. Grossowicz, N., Waxman, S., & Schreiber, C. (1981). Cryoprotected *Lactobacillus casei*: an approach to standardization of microbiological assay of folic acid in serum. *Clinical chemistry*, 27(5), 745-747.
16. Martínez-Chantar, M. L., Vázquez-Chantada, M., Ariz, U., Martínez, N., Varela, M., Luka, Z., ... & Yang, H. (2008). Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology*, 47(4), 1191-1199.
17. Hannon-Fletcher, M. P., Armstrong, N. C., Scott, J. M., Pentieva, K., Bradbury, I., Ward, M., ... & McNulty, H. (2004). Determining bioavailability of food folates in a controlled intervention study. *The American journal of clinical nutrition*, 80(4), 911-918.
18. Jastrebova, J., Witthöft, C., Grahn, A., Svensson, U., & Jägerstad, M. (2003). HPLC determination of folates in raw and processed beetroots. *Food Chemistry*, 80(4), 579-588.
19. Kushwaha, S., Chawla, P., & Kochhar, A. (2014). Effect of supplementation of drumstick (*Moringa oleifera*) and amaranth (*Amaranthus tricolor*) leaves powder on antioxidant profile and oxidative status among postmenopausal women. *Journal of food science and technology*, 51(11), 3464-3469.

20. Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. *methods*, 25(4), 402-408.
21. Saini, R. K., Shetty, N. P., Prakash, M., & Giridhar, P. (2014). Effect of dehydration methods on retention of carotenoids, tocopherols, ascorbic acid and antioxidant activity in *Moringa oleifera* leaves and preparation of a RTE product. *Journal of food science and technology*, 51(9), 2176-2182.
22. Maharaj, P. P., Prasad, S., Devi, R., & Gopalan, R. (2015). Folate content and retention in commonly consumed vegetables in the South Pacific. *Food chemistry*, 182, 327-332.
23. Saini, R. K., Shetty, N. P., Giridhar, P., & Ravishankar, G. A. (2012). Rapid in vitro regeneration method for *Moringa oleifera* and performance evaluation of field grown nutritionally enriched tissue cultured plants. *3 Biotech*, 2(3), 187-192.
24. Abad, A. R., & Gregory III, J. F. (1987). Determination of folate bioavailability with a rat bioassay. *The Journal of nutrition*, 117(5), 866-873.
25. Scotti, M., Stella, L., Shearer, E. J., & Stover, P. J. (2013). Modeling cellular compartmentation in one-carbon metabolism. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 5(3), 343-365.
26. Ortiz-Escobar, T. B., Valverde-González, M. E., & Paredes-López, O. (2010). Determination of the folate content in cladodes of nopal (*Opuntia ficus indica*) by microbiological assay utilizing *Lactobacillus casei* (ATCC 7469) and enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(10), 6472-6475.
27. Takusagawa, F., Ogawa, H., & Fujioka, M. (1999). Glycine N-methyltransferase, a tetrameric enzyme. In *S-Adenosylmethionine-dependent Methyltransferases: Structures and Functions* (pp. 93-122).
28. Teucher, Olivares, & Cori. (2004). Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *International journal for vitamin and nutrition research*, 74(6), 403-419.
29. Wagner, C., Briggs, W. T., & Cook, R. J. (1985). Inhibition of glycine N-methyltransferase activity by folate derivatives: implications for regulation of methyl group metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*, 127(3), 746-752.
30. Saidov, S. A. (2006). Metabolic syndrome in modeling on rabbits. *Likars'ka Sprava Vrachebnoe Delo*, 3, 58.
31. Williams, J., Mai, C. T., Mulinare, J., Isenburg, J., Flood, T. J., Ethen, M., ... & Kirby, R. S. (2015). Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification-United States, 1995-2011. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(1), 1-5.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГИПЕРУРИКЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

(Обзор литературы)

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА¹, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ², Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ¹, & Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА¹

¹Кафедра внутренних болезней №2, Самаркандский Государственный Медицинский Институт, Республика Узбекистан

²Научно-практический центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

Для цитирования: Э.Н. Ташкенбаева, Современные представления о роли гиперурикемии в патогенезе ишемической болезни сердца. Journal of Biomedicine and Practice, 2018, vol. 1, issue. 2, pp.47-54

Статья поступила в редакцию 26 мая 2018 г.

Рекомендована в печать 15 июня 2018 г.

Контактная информация: Элеонора Негматовна Ташкенбаева, Самаркандский государственный медицинский институт, улица А. Темура 18, Самарканд, Республика Узбекистан, 140100, тел: +998974111880, E-mail: eleonora_88@mail.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-2-8>

АННОТАЦИЯ

Представленный обзор посвящен очень важной и широко обсуждаемой в последнее время в кардиологическом сообществе теме - бессимптомная гиперурикемия как самостоятельный предиктор и патогенетический фактор развития ишемической болезни сердца. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о целесообразности разработки методов коррекции бессимптомной гиперурикемии у больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, бессимптомная гиперурикемия

Modern ideas about the role of hyperuricemia in the pathogenesis of coronary heart disease (Review).

Eleonora Negmatovna TASHKENBAEVA¹, Shukhrat Khudayberdievich ZIYADULLAEV², Dilshod Khidirnazarovich TOGAEV¹, & Farzona Shuhratovna KADIROVA¹

¹Department of Internal Medicine №2, Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan

²Scientific and Practical Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: Eleonora Negmatovna Tashkenbaeva, Samarkand State Medical Institute, 18 A.Temur Street, Samarkand, Republic of Uzbekistan, 140100. tel: +998974111880, E-mail: eleonora_88@mail.ru

ANNOTATION

The presented review is devoted to a very important and widely discussed recently in the cardiological community topic - asymptomatic hyperuricemia as an independent predictor and pathogenetic factor of the development of coronary heart disease. The data presented in the review testify to the advisability of developing methods for correcting asymptomatic hyperuricemia in patients with ischemic heart disease.

Key words: ischemic heart disease, asymptomatic hyperuricemia

Юрак ишемик касаллиги патогенезида гиперурикемиянинг роли хақида замонавий ғоялар (адабиётлар шархи).

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА¹, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ², Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ¹, & Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА¹

¹2-сон ички касалликлар кафедраси, Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси

²Стоматология ва юз-жағ жарроҳлик илмий-амалий маркази, Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси



Мурожаат: Элеонора Негматовна Ташкенбаева, Самарканд давлат медицина институти, А.Темур кўчаси 18 уй, Самарканд, Ўзбекистон Республикаси, 140100, тел: +998974111880, E-mail: eleonora_88@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Такдим етилган адабиётлар шархи кардиологлар хамжамиятида охирги вақтларда кенг муҳокама қилинадиган ва ўта муҳим мавзуга бағишланган - асимптоматик гиперурикемия юрак ишемик касаллиги ривожланишининг мустақил предиктори ва патогенетик омили. Тадқиқотда келтирилган маълумотлар ишемик юрак касаллиги билан оғриган беморларда асимптоматик гиперурикемияни коррекция усуллари ишлаб чиқишни мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, симптомсиз гиперурикемия

В настоящее время многочисленными исследованиями подтверждается роль бессимптомной гиперурикемии как мощного, независимого и модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистой (СС) заболеваемости и смертности [8,10,11,27]. По данным разных исследований, гиперурикемия наблюдается у 2% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% – Испании, 19,3% – России [19,32]. За период с 1950 по 1980 г. в европейской популяции средний уровень МК в сыворотке крови повысился с 5 до 6 мг/дл [15,30]. По данным некоторых авторов такое состояние в Беларуси и РФ наблюдается у каждого пятого [19]. Другие исследователи, бессимптомное увеличение уровня МК зарегистрировали у 5–8% в общей популяции [7].

В последнее время накапливается все больше данных о роли мочевой кислоты (МК) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимой с другими метаболическими факторами риска. Исследованиями доказывается роль гиперурикемии как независимого предиктора кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у больных ишемической болезнью сердца, хронической и острой сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и предгипертензией и метаболическим синдромом [1,2,10,15,16,22].

12-летнее проспективное исследование The Chicago Industry Heart Study включало исследование исходного уровня мочевой кислоты. При оценке, кроме мочевой кислоты, также и других факторов риска, было обнаружено, что уровня мочевой кислоты независимо связан с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но только у женщин. Подобная тенденция наблюдалась и у мужчин, однако учет других важных факторов риска сделал эту связь незначимой [23].

Первым исследованием подобного рода среди американской популяции было National Health and Nutrition Epidemiologic Study (NHANES). 14000 пациентов, случайно выбранных с 1970 по 1971 год, представляющих внутреннюю американскую популяцию, наблюдались с момента включения в исследование до летального исхода. Первые результаты, опубликованные в 1984 году, выявили связь между исходным уровнем МК и сердечно-сосудистыми исходами, но связь была независимо значимой только у женщин [11]. Эти исследования показали, что в целом у лиц с возросшим уровнем мочевой кислоты в популяциях кардиоваскулярная смертность была почти в 2 раза выше, которое доказывает ее роль как независимого фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [27].

10 лет спустя Michael H. Alderman et al. перепроверили эти результаты, наблюдая этих пациентов до 1992 года. За это время показатель смертности увеличился более чем в 2 раза (1593 случая). С большей уверенностью теперь можно было говорить о достоверной связи УМК с сердечно-сосудистыми событиями. Ранее выявленная только у женщин положительная связь мочевой кислоты с сердечно-сосудистой заболеваемостью была обнаружена и у мужчин. Более того, разделение наблюдаемых на расы показало, что мочевой кислоты у черных и женщин был выше, чем у белых и мужчин. Фактически риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у черных мужчин увеличивался только в 2 раза, в то время как у черных женщин – в 8 раз. Более высокий показатель наблюдался у женщин старше 45 лет. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Honolulu Heart Study [2].

Gertler et al. еще в 1951 году сообщили о связи между уровнем мочевой кислоты и инфарктом миокарда. С тех пор проведенные большие эпидемиологические исследования подтвердили положительную связь между повышением уровня мочевой кислоты и риском коронарных заболеваний как в общей популяции [17], так и среди гипертензивных пациентов. Вопрос о том, является ли высокие значения мочевой кислоты независимым фактором риска развития коронарных заболеваний, случайным повышением или маркером дегенеративных сосудистых заболеваний, еще пока не решен. Возможным механизмом, посредством которого мочевая кислота может влиять на коронарный риск, является увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, антиоксидантной способности и образования свободных радикалов, оксидантный стресс и поражение почек при артериальной гипертензии [16], однако точный механизм пока не установлен [29].

Несмотря на то, что многочисленные исследования выявили, что связь между уровнем мочевой кислоты и коронарной заболеваемостью обусловлена гипертонией, использованием диуретиков, гиперлипидемией или ранее существующими коронарными заболеваниями, в некоторых исследованиях обнаружена независимая от этих факторов связь. Finnish Study выявило независимую связь и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин без заболеваний сердца в период с 5 по 12 год наблюдения, а не в первые 5 лет. Подобная связь у мужчин не наблюдалась. Chicago Heart Association Detection in Industry Study выявило также независимую связь и риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, у мужчин аналогичной связи обнаружено не было. В дальнейшем исследовании, включившем более 6000 женщин в возрасте 35–64 лет, независимая связь между МК и коронарной заболеваемостью наблюдалась в основном у женщин от 55 до 64 лет (то есть в постменопаузе), которую предположительно объяснили гормональным влиянием. Причины половых различий пока не ясны. Считается, что определенную роль играют половые гормоны. Женщины, которые принимают препараты эстрогена и прогестерона, имеют значительно более низкий уровень МК, чем те, которые их никогда не принимали. Женщины в постменопаузе имеют более высокий уровень МК, чем остальные [23].

В исследовании ARIC не было выявлено связи между содержанием мочевой кислоты и ранними проявлениями атеросклероза (толщина интимы-медии сонной артерии при ультрасонографии) у мужчин и женщин после установления всех факторов риска. Учитывая различные результаты при исследовании частоты сердечно-сосудистых заболеваний и их непостоянство в различных популяционных исследованиях и различных возрастных группах, можно сказать, что независимая роль МК в развитии коронарной заболеваемости у женщин очень мала [35].

Наиболее впечатляющие результаты были получены в исследованиях Anker et al. в Великобритании у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Первоначально при наблюдении 112 пациентов было выявлено, что уровень мочевой кислоты – наиболее сильный предиктор не только выживания, но и частоты госпитализаций. Позже эти результаты были подтверждены при наблюдении отдельной группы из 182 пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Фактически оказалось, что МК – более сильный предиктор исходов, чем фракция выброса или потребление кислорода. В зависимости от показателя МК (>или< 565 ммоль/л (9,7 мг/дл)) и показателя VO_2 (>или< 14 мл/кг/мин) всех пациентов с застойной сердечной недостаточностью можно разделить на 4 группы по прогнозу 3-х летней ожидаемой смертности, которая может колебаться от 6% до 77% [3].

Несколько проспективных исследований показали связь МК с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с артериальной гипертонией. Два недавно завершившихся длительных эпидемиологических исследования, в которые включались пациенты с артериальной гипертонией, выявили сильную независимую связь исходного уровня МК с сердечной заболеваемостью и смертностью. Эта связь значительно усиливалась на фоне лечения. Первое проспективное исследование включало 7978 пациентов, которым проводилось системное лечение гипертонии [2]. Было зарегистрировано 548 случаев заболеваемости и смертности. Стратификационный анализ показал, что связь между уровнем МК и сердечно-сосудистой заболеваемостью имела во всех подгруппах, включая пациентов с/без признаков болезней почек, получающих терапию диуретиками, и тех, кто такой терапии не получал. Основываясь на ценности МК и контроле всех известных факторов риска, можно говорить о сильной независимой связи с сердечно-сосудистой заболеваемостью. Фактически, различие в 1,45 мг/дл (0,086 ммоль/л) связано с 22% различий в событиях. Этот показатель можно представить лучше, если сравнить МК с другими известными факторами риска. При мультивариантном анализе увеличение уровня МК на 1 мг/дл увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий на 10% у пациентов с артериальной гипертонией, что равноценно повышению САД на 10 мм рт.ст. или повышению уровня холестерина на 20 мг/дл. Анализ этих данных показал взаимосвязь между использованием диуретиков, уровня МК и сердечными событиями: у пациентов на диуретической терапии с повышением уровня МК развитие сердечно-сосудистых событий встречается значительно чаще [1].

Дальнейшие исследования в этой области проводились Franse et al., которые наблюдали за уровнем МК среди участников SHEP исследования, получающих антигипертензивную терапию диуретиками [13]. В этом плацебо-контролируемом исследовании экспериментальным препаратом был диуретик. К концу 1 года наблюдения только у 50% пациентов, получающих активную терапию, уровень МК увеличился, по крайней мере, на 1 мг/дл. Затем все пациенты были разделены на 2 группы: тех, у кого уровень МК повышался по сравнению с плацебо группой, и тех, у кого он не изменился. В этом исследовании было отмечено положительное влияние лечения на уменьшение частоты развития инфаркта миокарда, но только у тех

пациентов, у кого уровень МК не поднимался выше 1 мг/дл. Пациенты с увеличением МК >0,06 ммоль/л имели такой же показатель сердечно-сосудистой заболеваемости, как в плацебо группе (относительный риск 0,96; 95% CI, 0,67–1,39). Пациенты с повышением МК <0,06 ммоль/л имели значимо меньший риск по сравнению с группой плацебо (относительный риск 0,56; 95% CI, 0,37–0,85) [2].

Ряд исследований подчеркивали роль инсулинорезистентности и ожирения. Инсулинорезистентность определенно может повышать АД, увеличивая тубулярную реабсорбцию натрия или повышая активность симпатической нервной системы. В некоторых популяционных исследованиях наблюдалась связь гиперурикемии с САД и ДАД. После установления ИМТ эта связь значительно ослабилась, что может свидетельствовать о большой роли ожирения в данных взаимоотношениях [20].

Связь между МК и сердечно-сосудистой заболеваемостью наблюдалась, по крайней мере, в 20 эпидемиологических и клинических исследованиях, включающих свыше 100000 пациентов. Детальный обзор показывает, что по результатам связь между МК и частотой коронарных заболеваний, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от любых причин является спорной. Более чем в половине исследований (11 из 20, 55%) найдена значимая независимая связь между уровнем МК и клиническими событиями в большинстве подгрупп (у женщин). Остальные исследования привели к выводу, что вышеуказанная связь не может быть объяснена взаимодействием между мочевой кислотой и другими факторами риска. Это противоречие может быть объяснено комплексом взаимосвязей между МК, сердечно-сосудистыми факторами риска, различным дизайном популяционных исследований и анализом результатов, что может быть проиллюстрировано на примере Фрамингемского исследования [8]. Это общепопуляционное исследование не выявило какой-либо связи между МК с сердечно-сосудистыми событиями после стабилизации наиболее меняющихся факторов. Только 1/3 мужчин и 30% женщин страдали артериальной гипертонией, 5% мужчин и 10% женщин принимали диуретики во время исследования уровня МК, а функция почек вообще не принималась в расчет. В противоположность, Verdecchia et al. [34] обнаружили, что повышение МК у белых пациентов с нелеченной артериальной гипертонией предсказывает повышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от любых причин. Уровень сывороточных уратов $\geq 6,2$ мг/дл у мужчин и $\geq 4,6$ мг/дл у женщин связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (1,73; 95% CI, 1,02–3,79) и смертности от любых причин (1,63; 95% CI, 1,02–2,57). Так как в это исследование включались только нелеченные пациенты, информации о прогностическом значении и изменении значений МК на фоне антигипертензивного лечения нет [26].

С повышением УМК растет риск развития подагры и нефролитиаза, однако лечить бессимптомную гиперурикемию нецелесообразно. В Hypertension Detection and Follow-up Program частота подагрических атак составляла 2,7% за 5-летний период [12]. Более того, не было связи между повышенным уровнем МК и уровнем креатинина крови, что говорит о том, что ни исходные значения МК, ни его изменения не вызывались повреждением почек на фоне лечения. Предполагалось, что МК крови будет увеличиваться в результате того, что на последней фазе пуринового метаболизма образуются реактивные кислородные радикалы, которые играют важную роль в повреждении тканей, и их количество повышается у пациентов с артериальной гипертонией. Мочевая кислота может также влиять на атеросклеротический процесс путем влияния на выработку цитокинов. Способствует ли назначение аллопуринола, ингибирующего ксантиноксидазу и снижающего синтез мочевой кислоты, в дополнение к антигипертензивной терапии максимальному положительному влиянию на сердечно-сосудистую систему, остается пока областью для дальнейших исследований [18].

Механизм, объясняющий повышение МК, пока полностью не ясен. Основываясь на предыдущих исследованиях, предполагают, что повышение МК у пациентов с артериальной гипертонией возникает вследствие нарушения почечной экскреции, а именно уменьшения канальцевой секреции мочевой кислоты [25]. Такое снижение секреции может быть связано с повышением канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином. Селективная инсулинорезистентность характерна для пациентов с артериальной гипертонией, а инсулин обладает сильным натрийудерживающим эффектом, который сопровождается снижением почечной экскреции мочевой кислоты. Гиперинсулинемия также способна повышать активность симпатической нервной системы, которая может способствовать повышению МК в крови. Мнение о том, что гиперурикемия может являться показателем инсулинорезистентности, недавно подтвердилось 8-летним исследованием, доказавшим связь между уровнем МК и инсулинорезистентностью [18]. Таким образом, гиперурикемия у пациентов с артериальной гипертонией может свидетельствовать об инсулинорезистентности, которая определенно связана с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости.

Существует несколько потенциальных механизмов, благодаря которым уровень МК может играть патогенетическую роль в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у пациентов с установленным атеросклерозом, но ни один из них пока не подтвержден. Очевидно, что повышенные значения МК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности и способствует липидной пероксигенации. Повышенный уровень МК связан с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и повышение оксигенации липопротеидов низкой плотности в стенке артерий может играть роль в прогрессировании атеросклероза. Мочевая кислота может быть вовлечена в адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это породило гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями [4].

Предполагают, что повышение МК отражает повреждение эндотелия [36]. Эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением эндотелий-зависимой сосудистой релаксации в результате действия NO, обычно для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией и играет роль в развитии атеросклероза. В эндотелиальных клетках присутствует ксантин-оксид, который является генератором свободных кислородных радикалов. МК и ксантин-оксид определяются гораздо в большей концентрации в сосудах, пораженных атеросклерозом, чем в здоровой сосудистой ткани. Если этот механизм верен, то повышение МК может быть точным маркером биологического феномена, тесно связанного с прогрессированием атеросклероза, не являясь непосредственно причиной развития процесса сосудистого повреждения, в котором может быть виновен ксантин-оксид [21].

Во многих исследованиях обнаружено, что уровень МК связан с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией. Более сильная связь была выявлена именно с триглицеридами, а не с холестерином, что привело к предположению, что триглицериды являются промежуточным звеном между повышением МК и повышением уровня холестерина. Была отмечена слабая связь между уровнем МК и липопротеидами высокой плотности. Не ясно, почему гиперурикемия связана с группой факторов риска, но предполагают, что МК вместе с увеличением липопротеидов низкой плотности может быть частью синдрома инсулинорезистентности, который ведет к коронарной заболеваемости. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут снижать почечную экскрецию МК независимо от ожирения и клиренса креатинина. Вероятно, инсулин увеличивает канальцевую реабсорбцию натрия, что сопровождается увеличением реабсорбции МК. Инсулинорезистентность связывает гипертензию, гипертриглицеридемию и гиперурикемию. Однако МК связана с триглицеридами независимо от уровня инсулина натощак и ожирения, показывая, что механизм, лежащий в основе данной связи, только частично относится к инсулинорезистентности и ожирению [10].

При проведении корреляционного анализа зависимости концентрации мочевой кислоты в плазме крови с компонентами метаболического синдрома было установлено, что достоверная прямая корреляция имела место между величиной концентрации мочевой кислоты, с одной стороны, и показателями, отражающими степень ожирения, с другой, – ИМТ, ОТ/ОБ ($p < 0,01$). Кроме того, концентрация мочевой кислоты плазмы крови достоверно прямо коррелировала с ТГ ($p < 0,001$), уровнем гликемии ($p < 0,01$), базального инсулина ($p < 0,01$), ХС ЛПНП ($p < 0,05$) и артериальной гипертензией ($p < 0,05$). Зависимость степени гиперурикемии от показателей индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и ХС ЛПВП не носила достоверного характера [9].

Мочевая кислота является провоспалительным веществом в отношении сердечно-сосудистой системы, стимулируя выделение провоспалительных цитокинов. Предполагают, что существует несколько потенциальных механизмов, благодаря которым мочевая кислота может играть патогенетическую роль в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у пациентов с установленным атеросклерозом, но ни один из них пока не подтвержден [5].

Очевидно, что повышенный уровень мочевой кислоты усиливает окисление липопротеидов низкой плотности и способствует липидной пероксигенации, а также связан с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и повышение оксигенации липопротеидов низкой плотности в стенке артерий может играть роль в прогрессировании атеросклероза. Мочевая кислота может быть вовлечена в адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это породило гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями [16].

В свою очередь, при постоянной гиперурикемии развитие артериальной гипертензии связано с развитием прегломерулярной артериопатии и тубулоинтерстициальным поражением. Повышение уровня мочевой кислоты стимулирует активацию ренин-ангиотензиновой системы и усугубляет дисфункцию эндотелия. Кроме того, в условиях ишемии происходит

превращение фермента ксантиноксидоредуктазы в ксантиноксидазу, что приводит к изменению метаболизма ксантинов, превращению мочевой кислоты из антиоксиданта в прооксидант и стимулированию оксидативного стресса. Гиперурикемия приводит к эндотелиальной дисфункции за счет угнетения синтеза NO. Этот эффект мочевой кислоты обусловлен ее прооксидантными свойствами в условиях измененного метаболизма [24].

Мочевая кислота также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации ростовых факторов, вазоконстрикторных и провоспалительных молекул. Таким образом, мочевая кислота является не только маркером, но и активным компонентом развития артериальной гипертензии. Связь между гиперурикемией (повышенным уровнем мочевой кислоты) и риском развития сердечно-сосудистых болезней установлена в ходе крупных эпидемиологических исследований. Доказана взаимосвязь высокого уровня мочевой кислоты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, ожирением и обусловленными атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями [4].

В исследовании NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey) выявлена независимая связь между гиперурикемией и ростом сердечно-сосудистой летальности [28]. С повышением уровня МК риск смерти от ИБС возрастал на 77% у мужчин и на 300% у женщин. Увеличение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось со значительным увеличением летальности как среди мужчин, так и среди женщин. 12-летнее исследование (PIUMA), в котором участвовало более 1500 ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией, также продемонстрировало, что уровень мочевой сыворотки – сильный предиктор кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [34].

Изучение больных сахарным диабетом 2 типа показало значительное повышение частоты инсульта при росте уровня мочевой кислоты. При этом связь оставалась значимой даже после исключения других кардиоваскулярных факторов риска [31]. Гиперурикемия была обнаружена у почти 90% лиц с впервые диагностированной артериальной гипертензией. Результаты исследований свидетельствуют, что коррекция гиперурикемии может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф [34]. Показано, что не только кристаллы моноурата натрия, но и растворимая мочевая кислота при бессимптомной ГУ может приводить к увеличению уровня воспалительных медиаторов и индуцировать пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro*. Многие из этих «провоспалительных» медиаторов имеют фундаментальное значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [6].

Таким образом, проведенный обзор современной литературы свидетельствует о том, что гиперурикемия - сильный, независимый и, главное, модифицируемый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Соответственно, необходима разработка методов коррекции бессимптомной гиперурикемии и доказательство их эффективности в рандомизированных проспективных исследованиях.

Список литературы

1. Alderman, M. H. (2001). Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. *Current hypertension reports*, 3(3), 184-189.
2. Alderman, M. H., Cohen, H., Madhavan, S., & Kivlighn, S. (1999). Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*, 34(1), 144-150.
3. Anker, S. D., Doehner, W., Rauchhaus, M., Sharma, R., Francis, D., Knosalla, C., ... & Segal, R. (2003). Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*, 107(15), 1991-1997.
4. Baker, J. F., Krishnan, E., Chen, L., & Schumacher, H. R. (2005). Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us?. *The American journal of medicine*, 118(8), 816-826.
5. Brown, A. A., & Hu, F. B. (2001). Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease-. *The American journal of clinical nutrition*, 73(4), 673-686.
6. Busso N. Mechanisms of inflammation in gout / N. Busso, A. So // *Arthritis Research and Therapy*. — 2010. — Vol. 12 (2). — P. 206–214.
7. Champion, E. W., Glynn, R. J., & Delabry, L. O. (1987). Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *The American journal of medicine*, 82(3), 421-426.
8. Cullerton, B. F., Larson, M. G., Kannel, W. B., & Levy, D. (1999). Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine*, 131(1), 7-13.
9. Djanashiy, P. H., & Didenko, V. A. (2017). YAvlyaetsya li giperurikemiya komponentom metabolicheskogo sindroma? [is hyperuricemia a component of the metabolic syndrome?]. *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal*, (1), 29-34.
10. Tashkenbaeva, E.N., Alavi, A.L., Togaev D.K. (2014). Bessimptomnaya giperurikemiya: patogeneticheskie aspekti, klinika, prognozirovanie, korrekciya [Asymptomatic hyperuricemia:

pathogenetic aspects, clinic, predict, correction]. Tashkent. Fan.176

11. Fang, J., & Alderman, M. H. (2000). Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *Jama*, 283(18), 2404-2410.

12. Follow-Up Program Cooperative Group. (1979). Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *Jama*, 242, 2562-2571.

13. Franse, L. V., Pahor, M., Di Bari, M., Shorr, R. I., Wan, J. Y., Somes, G. W., & Applegate, W. B. (2000). Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Journal of hypertension*, 18(8), 1149-1154.

14. Il'ina, A. E., Barskova, V. G., & Nasonov, E. L. (2008). Bessimptomnaya giperurikemiya-pol'za ili vred? [Asymptomatic hyperuricemia-benefit or harm?]. *RMJ*, 16(24), 1619-1621.

15. Il'ina, A. E., Barskova, V. G., & Nasonov, E. L. (2009). Podagra, giperurikemiya i kardiovaskulyarnyj risk [Gout, hyperuricemia and cardiovascular risk]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, (1).

16. Johnson, R. J., Kang, D. H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S., ... & Mazzali, M. (2003). Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*, 41(6), 1183-1190.

17. Johnson, R. J., Kivlighn, S. D., Kim, Y. G., Suga, S., & Fogo, A. B. (1999). Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *American journal of kidney diseases*, 33(2), 225-234.

18. Kerkalainen, P., Sarlund, H., & Laakso, M. (1999). Long-term association of cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*, 39, 144-150.

19. Kobalava, ZH. D., Tolkacheva, V. V., & Karaulova, YU. L. (2002). Mochevaya kislota-marker i/ili novyj faktor riska razvitiya serdechno-sosudistyh oslozhneniy [Uric acid marker and / or a new risk factor for cardiovascular events]. *Rus. med. jurn*, 10(10), 431-437.

20. Kutzing, M. K., & Firestein, B. L. (2008). Altered uric acid levels and disease states. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(1), 1-7.

21. Lebedeva, M. V., Stahova, T. YU., Minakova, E. G., Zajceva, L. I., Severova, M. M., & Pulin, A. A. (2010). Funkciya ehndoteliya u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej i narusheniem obmena mochevoy kisloti [Endothelial function in patients with arterial hypertension and impaired uric acid metabolism]. *Vestnik Rossijskoy akademii medicinskih nauk*, (12), 44-46.

22. Leyva, F., Anker, S. D., Godsland, I. F., Teixeira, M., Hellewell, P. G., Kox, W. J., ... & Coats, A. J. S. (1998). Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *European heart journal*, 19(12), 1814-1822.

23. Lowe, L. P., Liu, K., Greenland, P., Metzger, B. E., Dyer, A. R., & Stamler, J. (1997). Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care*, 20(2), 163-169.

24. Madar, Z., Kalet-Litman, S., & Stark, A. H. (2005). Inducible nitric oxide synthase activity and expression in liver and hepatocytes of diabetic rats. *Pharmacology*, 73(2), 106-112.

25. Mazzali, M., Kanellis, J., Han, L., Feng, L., Xia, Y. Y., Chen, Q., ... & Lan, H. Y. (2002). Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 282(6), F991-F997.

26. Messerli, F. H. (1996). : Left ventricular hypertrophy and its regression. Ed. FH Messerli.

27. Mitsuhashi, H., Yatsuya, H., Matsushita, K., Zhang, H., Otsuka, R., Muramatsu, T., ... & Toyoshima, H. (2009). Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circulation Journal*, 73(4), 667-672.

28. Morris, M. S. (2001). National health and nutrition examination survey. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Clin Nutr*, 73, 927-933.

29. Nakagawa, T., Hu, H., Zharikov, S., Tuttle, K. R., Short, R. A., Glushakova, O., ... & Patel, J. M. (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(3), F625-F631.

30. Neogi, T. (2008). Asymptomatic hyperuricemia: perhaps not so benign?. *The Journal of rheumatology*, 35(5), 734-737.

31. Reaven, G. (2002). Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 106(3), 286-288.

32. Ruilope, L. M., & Garcia-Puig, J. (2001). Hyperuricemia and renal function. *Current hypertension reports*, 3(3), 197-202.

33. Verdecchia, P., Porcellati, C., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Battistelli, M., ... & Santucci, C. (1994). Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*, 24(6), 793-801.

34. Verdecchia, P., Schillaci, G., Reboldi, G., Santeusanio, F., Porcellati, C., & Brunetti, P. (2000). Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension*, 36(6), 1072-1078.

35. Wannamethee, S. G. (2001). Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Current Hypertension Reports*, 3(3), 190-196.

36. Waring, W. S., McKnight, J. A., Webb, D. J., & Maxwell, S. R. J. (2007). Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(12), 2572-2579.

Разработка математических моделей оценки эффективности хирургического лечения детей с врожденной сквозной расщелиной верхней губы и неба

Барно Журахановна ПУЛАТОВА¹, Рустам Азимджанович АМАНУЛЛАЕВ¹, Равшан Хусанович КОДИРОВ², Шухрат Махмудович ХАСАНОВ²

¹Кафедра детской челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский Государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

²Научно-практический центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

Для цитирования: Б.Ж. Пулатова, Разработка математических моделей оценки эффективности хирургического лечения детей с врожденной сквозной расщелиной верхней губы и неба. *Journal of Biomedicine and Practice*, 2018, vol. 1, issue 2, pp. 55–60

Статья поступила в редакцию 10 июня 2018 г.

Рекомендована в печать 20 июня 2018 г.

Контактная информация: Б.Ж. Пулатова, Ташкентский государственный стоматологический институт, улица Махтумкули 103, Ташкент, Республика Узбекистан, 100047, тел: +998901758540, факс: +998712304799, E-mail: tdsi2016@mail.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-2-9>

АННОТАЦИЯ

Разработка математических интегральных характеристик, позволяющих адекватно оценить эффективность хирургического лечения по антропометрическим и клинико-лабораторным показателям у мальчиков дошкольного возраста с врожденной расщелиной верхней губы и неба, а также гарантированный положительный исход того или иного хирургического метода при данной патологии в данном конкретном клиническом случае позволяет не только существенно повысить эффективность лечебного процесса, но и сокращает сроки лечения и реабилитацию больных, уменьшает нахождение больных в стационаре снижается показатель койко-дней, что в свою очередь экономит денежные средства семьи и стационара.

Ключевые слова: расщелина верхней губы и неба, хирургическое лечение, математические модели

Development of mathematical models for assessing effectiveness surgically treatment with congenital perforating cleft lip and palate

Barno Jurahanovna PULATOVA¹, Rustam Azimjanovich AMANULLAEV¹, Ravshan Xusanovich KODIROV², Shukhrat Makhmudovich HASANOV²

¹Department of Pediatric Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

²Scientific and Practical Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: B.J. Pulatova, Tashkent State Dental Institute, 103 Makhtumkuli Street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100047, tel: +998901758540, Fax: +998712304799, E-mail: tdsi2016@mail.ru

ANNOTATION

The development of mathematical integral characteristics allowing to adequately assess the effectiveness of primary cheiloplasty in anthropometric and clinical laboratory indicators in boys of pre-school age with congenital cleft lip and palate and a guaranteed positive outcome of a surgical method in this pathology in this particular clinical The case allows not only to significantly increase the efficiency of the treatment process, but also shortens the terms of treatment and rehabilitation of patients, creases to find patients in the hospital is reduced rate of patient days, which in turn saves money family and hospital.

Key words: cleft of upper lip and palate, surgical treatment, mathematical models

Юқори лаб ва танглай туғма кесиб утувчи кемтикли болаларда жаррохлик даволаш самарасини математик моделларни ишлаб чиқиш

Барно Журахановна ПУЛАТОВА¹, Рустам Азимджанович АМАНУЛЛАЕВ¹, Равшан



Хусанович КОДИРОВ², Шухрат Махмудович ХАСАНОВ²¹*Болалар юз-жаг жаррохлик кафедраси, Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси*²*Стоматология ва юз-жаг жаррохлик илмий амалий маркази, Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси***Мурожаат:** Б.Ж. Пулатова, Тошкент Давлат стоматология институти, Махтумкули кўчаси 103 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100047, тел: +998901758540, факс: +998712304799, E-mail: tdsi2016@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Юқори лаб ва танглай туғма кемтикли мактаб олди даврдаги болаларда математик интеграл характеристикасини ишлаб чиқиш, антропометрик ва клиник-лаборатор кўрсаткичлар асосида жаррохлик даволаш самарасини баҳолашини имкон берди. Бу патологияни даволашда ҳар хил жаррохлик усулда ижобий натижа бериши кафолатланади ва конкрет клиник ҳолатида нафакат даволаш жараини самарасини ошириши, балким даволаш ва реабилитация муддатларни қисқартиришига беморларни шифохонада етиши камайиришига, бу ўз навбатида койко-кун қисқартирилишига олиб келади, бола оиласига ва стационар маблағ тежамлашга катта имкон яратади.

Калит сўзлар: юқори лаб ва танглайнинг туғма кемтиги, жаррохлик даволаш, математик моделлаштириш.

Ведение

В структуре детской заболеваемости и инвалидности врожденной расщелине верхней губы и нёба отведено одно из ведущих мест, поскольку эта патология представляет важнейшую медико-социальную проблему. Дети с врожденными пороками развития составляют от 1 до 12 % всех здоровых новорожденных [1,2]. По данным стоматологических наблюдений частота пороков развития лица и шеи, сочетание их с другими пороками развития человеческого тела колеблется в широких пределах от 10% до 50 % [3]. Распространенность врожденных расщелин верхней губы и нёба составляет: в Европе (в зависимости от страны) – 1 случай на 500-1000 новорожденных; в США - 1:600; в Японии - 1:588 [4]. По данным USBС (United States Bureau of the Census) среднее значение рождения детей с врожденной челюстно-лицевой аномалией в мире составляет 1:600 или каждые 2,5 минут рождается ребенок с данной патологией. В Узбекистане, как и в других частях планеты, увеличивается частота рождения детей с врожденной расщелиной губы и неба (ВРГН). Она составляет от 0,1 до 5 на 1000 новорожденных. В зоне Аральского моря наблюдается 1:540 живорожденных. И в настоящее время пока не удастся в 100% случаев предотвратить рождение ребенка с данным пороком челюстно-лицевой области, научно-практические разработки в этом направлении будут актуальны [4].

С самого рождения такого ребенка сопровождается не только косметическим дефектом, но и тяжелыми функциональными нарушениями. В зависимости от тяжести деформации у ребенка может наблюдаться патологическое функционирование таких жизненно важных систем организма как системы дыхания, питания (в том числе и сосания) и глотания, а в дальнейшем и речи, что приводит к социальной изоляции таких детей. С возрастом также присоединяется нарушения органа слуха. Кроме того, наличие расщелины губы и неба обуславливает ряд соматических расстройств, приводящих к нарушению роста и развития детского организма в целом. Большое внимание к первичным и вторичным деформациям средней зоны лица и верхней челюсти в частности, обусловлено именно прямой взаимосвязанностью между ростом и состоянием верхней челюсти и этапами хирургического и ортопедического лечения [5].

Отсутствие своевременной стоматологической помощи, невозможность получать ортодонтическое лечение по месту жительства, неверно выбранная тактика хирургического вмешательства приводят к нарушению роста и развития лицевого скелета и усугублению патологии речевого аппарата [8].

Реабилитация больных с врожденной расщелиной верхней губы и неба (ВРГН) - одна из сложных задач медицины. Завершение реабилитационной программы в подростковом возрасте - это окончательная стадия становления пациента, как личности. В отечественной и зарубежной литературе постоянно дискутируются вопросы ранней, эффективной, предоперационной ортодонтической подготовки и самого хирургического лечения таких детей. Своевременная оперативная и точная оценка эффективности хейлопластики и уранопластики при врожденной расщелине верхней губы и неба у детей, а также гарантированный положительный исход того или иного хирургического метода при данной патологии в данном конкретном клиническом случае позволяет не только существенно повысить эффективность лечебного процесса, но и сокращает сроки лечения и реабилитацию больных, уменьшает нахождение больных

в стационаре снижается показатель койко-дней, что в свою очередь экономит денежные средства семьи и стационара. Цель исследования: разработка математических интегральных характеристик, позволяющих адекватно оценить эффективность хирургического лечения по антропометрическим и клинико-лабораторным показателям у мальчиков дошкольного возраста с врожденной расщелиной верхней губы и неба.

Материал и методы

Для решения этой задачи был сформирован массив клинических данных 40 мальчиков в возрасте от 1 до 7 лет с диагнозом врожденная сквозная расщелина верхней губы и неба, прошедших лечение в клинике Ташкентского государственного стоматологического института. Для оценки качественных показателей была разработана специальная кодировочная карта обследования больных, в которую вошли клинические показатели, имеющие отношение к исходу оперативного вмешательства. Об эффективности оперативного вмешательства мы судили по значению койко-дней больного, проведенных в клинике после операции.

Результаты исследования

Построение математической модели прогноза койко-дней производилось по методу наименьших квадратов [2] в виде

$$\Psi(x) = \sum_{i=1}^9 a_i x_i + a_0 \quad (1)$$

где $\Psi(x)$ – прогноз значений параметра «койко-дни»;

a_i – весовые коэффициенты признаков;

x_i – клинико-лабораторные признаки;

a_0 – свободный член.

Построение математической модели производилось с учетом следующего критерия минимизации [3]:

$$E[\Psi(x) - S]^2 \rightarrow \min \quad (2)$$

где E – оператор математического ожидания;

S – койко-дни, проведенные в клинике после операции.

$$KD(a) = -0.006x(2) - 0.263x(7) + 4.885x(9) + 3.651x(12) + 25.409x(13) + 0.051x(1)x(7) - 0.155x(1)x(8) + 0.661x(1)x(9) + 1.568x(1)x(12) - 2.632x(1)x(13) + 0.0003x(2)x(8) + 0.001x(2)x(9) + 0.002x(7)x(8) + 0,04260x(7)x(9) - 0.356x(8)x(9) + 0.058x(8)x(11) - 5.645x(9)x(13) - 6.572x(12)x(13)$$

(3)

где

x(1)	ребенок по счету		
x(2)	вес при рождении (в граммах)		
x(7)	возраст (мес)		
x(8)	вес (в граммах)		
x(9)	группа крови		
x(11)	степень деформации	0 – нет 2 – средняя	1 - легкая 3 - тяжелая

x(12)	сторона поражения губы	0 – левая 2 – двусторонняя	1 – правая
x(13)	сторона поражения неба	0 – левая 2 - двусторонняя	1 – правая

на основе биохимических показателей

$$KD(b) = -14.529 + 1.975k(2) - 2.541k(5) + 4.106k(15) - 0.032k(2)k(4) + 0.115k(2)k(5) - 0.008k(2)k(12) - 0.171k(2)k(15) + 0.054k(2)k(19) - 0.037k(3)k(11) + 0.005k(3)k(12) - 0.017k(3)k(17) - 0.196k(3)k(19) - 0.195k(4)k(9) - 3.908k(9)k(10) + 0.087k(10)k(12) + 0.254k(11)k(19) + 0.055k(13)k(17) - 0.005k(14)k(18) \quad (4)$$

где

k(2)	АЛТ (г/л.ч)
k(3)	АСТ (г/л.ч)
k(4)	Общий билирубин(мкМ/л)
k(5)	Прямой билирубин(мкМ/л)
k(9)	Эритроциты(10 ¹² л)
k(10)	Цвет.Показатель
k(11)	Лейкоциты(10 ³ л)
k(12)	Тромбоциты (10 ³ л)
k(13)	ПалЯд (% 10 ³ л)
k(14)	СегментЯдер(10 ³ л)
k(15)	Эозиноф(10 ³ л)
k(17)	Моноциты(10 ³ л)
k(18)	СОЭ (мм/ч)
k(19)	Сверт крови(сек)

на основе показателей местного статуса

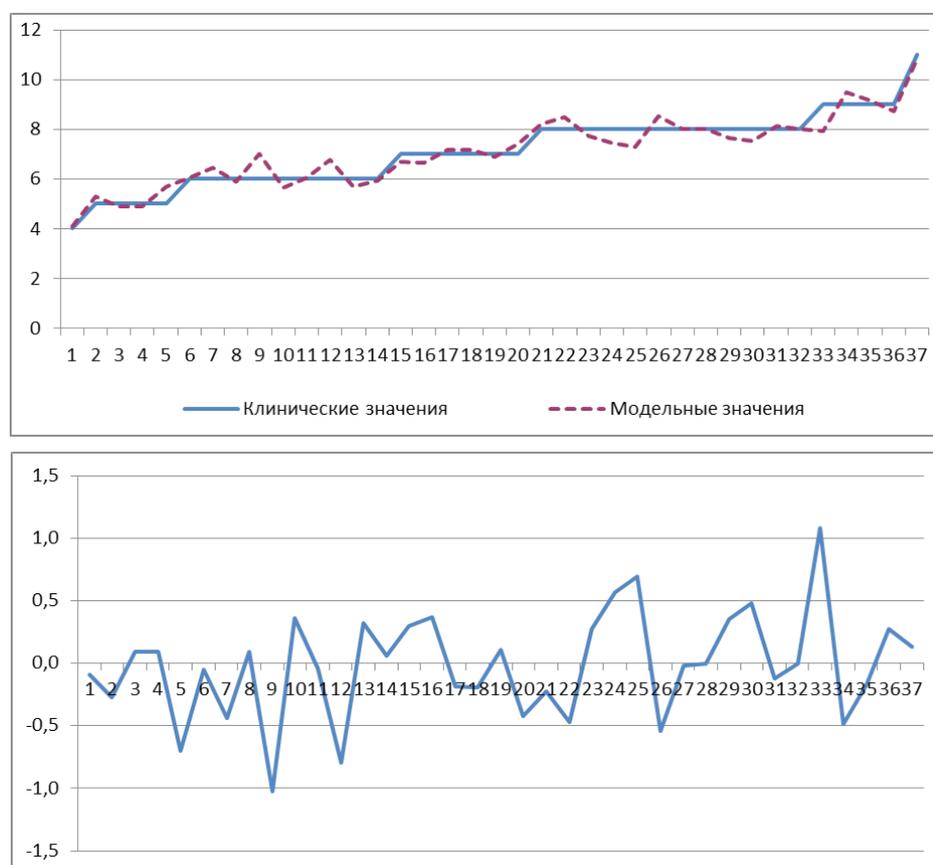
$$KD(s) = 8.705 - 3.245s(2) - 2.067s(7) + 2.224s(9) - 4.216s(10) + 3.171s(2)s(8) + 1.316s(4)s(7) - 1.7s(4)s(9) + 1.45s(4)s(15) - 1.443s(6)s(8) + 3.952s(6)s(10) - 1.44s(8)s(15) \quad (5)$$

где

s(2)	расщелина до основания носа
s(4)	Уменьшение верхней губы 0 - нет 1 – есть
s(6)	Крылья носа сплющены 0 - нет 1 – да
s(7)	Рубец после хейлопластики
s(8)	Расщелина до неба
s(9)	Расщелина до слизистой носа
s(10)	Язычки 0 – симметричные 1 - несимметричные
s(15)	Мягкое небо 0 – норма 1 – укорочено 2 - увеличено

Построение моделей производилось с использованием пакета статистических программ «STATISTICA-6». Полученные модели дали хорошее согласование с исходным клиническим материалом (Рис. 1).

Рис. 1. График соответствия исходных клинических данных модельным значениям и их отклонения



Заключение

Полученные модели были апробированы в клинической практике больных мальчиков с врожденной сквозной расщелиной верхней губы и неба в клинике Ташкентского государственного стоматологического института. При этом прогнозируемая эффективность для данного контингента больных соответствовала послеоперационному значению койко-дней в 95% случаях. С целью проведения оперативного расчета математических моделей (3-5) был разработан программный продукт «NelKD.exe», запатентован в Агентстве интеллектуальной собственности РУз, нами получено свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №DGU 05285.

Список литературы

1. Belyakova, S. V., Frolova, L. E., Zagirova, A. F., & Serova, E. A. (1996). Vrozhdennye poroki razvitiya lica i chelyustey u detey [Congenital malformations of the face and jaws in children]. *Stomatologiya*, 75(1), 61-63.
2. Talmant, J. C., Talmant, J. C., & Lumineau, J. P. (2007). Une approche fonctionnelle lors du traitement primaire des fentes labioalvéolopalatovélaires pour le minimum de séquelles. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 108(4), 255-263.
3. Amanullaev, R.A. (2014). Vrozhdennaya rasshchelina verhney guby i nyoba [Congenital cleft of upper lip and palate]. Tashkent, 13-14
4. Amanullaev, R.A. (2002). Sravnitel'naya ocenka metodov pervichnoy hejloplastiki u detey s odносторонней vrozhdennoy rasshchelinoy verhney guby i neba [Comparative evaluation of primary cheiloplasty in children with unilateral congenital cleft lip and palate]. Tashkent, 122
5. Belyaev, YU. K., & Nosko, V. P. (1998). Osnovnye ponyatiya i zadachi matematicheskoy statistiki [Basic concepts and tasks of mathematical statistics]. M.: Izd-vo MGU, CheRo.
6. Dubrov, A. M., Mhitaryan, V. S., & Troshin, L. I. (2003). Mnogomernye statisticheskie metody:

учебник [Multidimensional Statistical Methods: A Textbook]. М.: Финансы и статистика, 2011.—352 с.

7. Kosyreva, T. F., Bagdasarova, I. V., & Safroshkina, V. V. (2009). Lechenie hronicheskogo kataral'nogo gingivita u ortodonticheskikh pacientov [Treatment of chronic catarrhal gingivitis in orthodontic patients]. Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Seriya: Medicina, (4).

8. Murtazaev, S.M. (2009). Vliyanie vrozhdennoj rasshcheliny guby i neba na mikrobiocenoz kischechnika i razvitie rebenka [Influence of congenital cleft lip and palate on intestinal microbiocenosis and child development]. Stomatologiya, 1, 81-84

ISSN 2181-9300

DOI 10.26739/2181-9300

**Журнал Ўзбекистон матбуот ва ахборот агентлигидан 23.02.2018 йилда
№1175 сонли гувоҳнома билан рўйхатдан ўтган
Зарегистрировано свидетельством №1175 от 23.02.2018г.
Агентством печати и информации Республики Узбекистана
The Press and Information Agency of the Republic of Uzbekistan**

№2 (2018)

**Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
000 Expert Lawyers. город Ташкент, Сергели 6,
улица Мехригиё, 1-А
www.tadqiqot.uz Email: info@tadqiqot.uz
Ўаё: (+998-94) 404-0000**

**Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Expert Lawyers LLC The city of Tashkent, Sergeli 6,
Mehrigiyo Street, 1-A.
Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000**

