

ЕВРАЗИЙСКИЙ СОЮЗ УЧЕНЫХ (ЕСУ)

Ежемесячный научный журнал

№ 5 (74) / 2020

6 часть

Редакционная коллегия:

д.п.н., профессор Аркулин Т.В. (Москва, РФ)

Члены редакционной коллегии:

- Артафонов Вячеслав Борисович, кандидат юридических наук, доцент кафедры экологического и природоресурсного права (Москва, РФ);
- Игнатъева Ирина Евгеньевна, кандидат экономических, преподаватель кафедры менеджмента (Москва, РФ);
- Кажемаев Александр Викторович, кандидат психологических, доцент кафедры финансового права (Саратов, РФ);
- Кортун Аркадий Владимирович, доктор педагогических, профессор кафедры теории государства и права (Нижний Новгород, РФ);
- Ровенская Елена Рафаиловна, доктор юридических наук, профессор, заведующий кафедрой судебных экспертиз, директор Института судебных экспертиз (Москва, Россия);
- Селиктарова Ксения Николаевна (Москва, Россия);
- Сорновская Наталья Александровна, доктор социологических наук, профессор кафедры социологии и политологии;
- Свистун Алексей Александрович, кандидат филологических наук, доцент, советник при ректорате (Москва, Россия);
- Тюменев Дмитрий Александрович, кандидат юридических наук (Киев, Украина)
- Варкумова Елена Евгеньевна, кандидат филологических, доцент кафедры филологии (Астана, Казахстан);
- Каверин Владимир Владимирович, научный сотрудник архитектурного факультета, доцент (Минск, Белоруссия)
- Чукмаев Александр Иванович, доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права (Астана, Казахстан) (Астана, Казахстан)

Ответственный редактор

д.п.н., профессор Каркушин Дмитрий Петрович (Москва, Россия)

Международные индексы:



Ответственный редактор:

Главный редактор:

Завальский Яков Андреевич (Россия), доктор психологических наук, профессор

Международный редакционный совет:

Научный редактор: Игнатъев Сергей Петрович (Россия), доктор педагогических наук, профессор

Ответственный секретарь редакции: Давыдова Наталия Николаевна, кандидат психологических наук, доцент.

Арсеньев Дмитрий Петрович (Россия),

доктор психологических наук, профессор, заведующий лабораторией

Бычковский Роман Анатолиевич (Россия),

доктор психологических наук, профессор, МГППУ

Ильченко Федор Валериевич (Россия),

доктор психологических наук, профессор, заведующая лабораторией психологии

Кобзон Александр Владимирович (Россия),

доктор педагогических наук, профессор

Панов Игорь Евгеньевич (Россия),

доктор технических наук, профессор

Петренко Вадим Николаевич (Казахстан),

доктор психологических наук, профессор

Прохоров Александр Октябринович (Казахстан),

доктор педагогических наук, профессор

Савченко Татьяна Николаевна (Беларуссия),

кандидат психологических наук, доцент

Стеценко Марина Ивановна (США),

Ph.D., профессор

Строганова Татьяна Александровна (Украина),

доктор педагогических наук, профессор

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:
г. Москва, Лужнецкая набережная 2/4, офис №17, 119270 Россия
E-mail: info@euroasia-science.ru ; www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии г. Москва, Лужнецкая набережная 2/4, офис №17, 119270 Россия

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<i>Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В., Бойко Е.В.</i> СОВРЕМЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК И ИХ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА4	<i>Каскулова Д.З.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ»45
<i>Yusupbekov A.A., Kamishov S.V., Adilkhodjaev A.A., Islamov Kh. J., Egamberdiev D.M.</i> A REVIEW OF MODERN IMMUNOTHERAPY IN GASTROINTESTINAL MALIGNANT TUMORS9	<i>Kolarova M.</i> BARRIERS - STIGMA AND DISCRIMINATION IN HIV- POSITIVE PEOPLE48
<i>Радева С.</i> АКУШЕРСКИЙ УХОД У ЖЕНЩИН С АБОРТАМИ ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ22	<i>Nasretdinova M.T., Nazarova N.Sh., Elmonov S.B.</i> OPTIMIZATION OF CONSERVATIVE TREATMENT OF CHRONIC GRANULATING PERIODONTITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC TONSILLITIS54
<i>Каримова М.Х., Абдукадирова Д.А., Шамсутдинова З.Р.</i> ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ28	<i>Najmutdinova D.K., Nasirova A.K.</i> ASSESSMENT OF THE BLOOD LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH IMPAIRED THYROID FUNCTION56
<i>Киличев И.А., Адамбаев З.И., Ходжанова Т.Р.</i> КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРЕПАРАТОМ ЦИТИОКС-П31	<i>Низовибатько О.Б.</i> ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА59
<i>Аллазов С.А.</i> МЕСТНЫЙ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ АДЕНОМЭКТОМИИ ПРОСТАТЫ34	<i>Самородов Н.А., Гапонова Л.Г., Соколов Е.Г., Васильев И.В.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОТЯГОЩЕННЫМ КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ И АБСЦЕССОМ ЛЕГКОГО, ОСЛОЖНЕННЫМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ЛЕГОЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ61
<i>Жониев С.Ш., Муминов А., Хушвактов У.О.</i> АССИСТЕНТ КАФЕДРЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ, САМАРКАНДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА САМАРКАНД УЗБЕКИСТАН38	<i>Khasanov V.R.</i> CLINICAL AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS IN TREATMENT GROUPS OF PATIENTS WITH ACUTE THROMBOSIS OF DEEP LOWER EXTREMITY69
<i>Исраилов М.Ж., Муратов Г.А., Бобоев С.Г., Муратов А.</i> ПРОДУКТИВНОСТЬ РАСТЕНИЙ ГИБРИДОВ F ₁ , ПОЛУЧЕННЫХ СКРЕЩИВАНИЕМ КАРЛИКОВЫХ И НИЗКОРОСЛЫХ ЛИНИЙ И ВЫСОКОРОСЛЫХ СОРТОВ ХЛОПЧАТНИКА ВИДА <i>G. HIRSUTUM</i> L.41	<i>Алехина А.В., Силютин М.В.</i> ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ И СПОСОБЫ ИХ ВЫЯВЛЕНИЯ72

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК: 616-006-08

СОВРЕМЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК И ИХ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.761](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.761)*Тилляшайхов М.Н.,**Камышов С.В.,**Бойко Е.В.*

*Республиканский специализированный
Научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
Ташкент*

MODERN CONTROL POINT INHIBITORS AND THEIR POSSIBILITIES FOR THE THERAPY OF METASTATIC UROTHELIAL CANCER

*Tillyashaikhov M.N.,**Kamishov S.V.,**Boyko E.V.*

*Republican Specialized
Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology
of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent.*

РЕЗЮМЕ

В течение длительного времени химиотерапия являлась основным вариантом лечения метастатической уротелиальной карциномы (mUC). За последний год произошли революционные изменения, связанные с одобрением пяти новых препаратов, нацеленных на блокирование взаимодействия между поверхностным белком Т-лимфоцитов PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, в результате чего происходит активация иммунного ответа организма. Примечательно, что антитело против PD-1 пембролизумаб продемонстрировало увеличение общей выживаемости относительно химиотерапии в рандомизированном исследовании III фазы во второй линии метастатического уротелиального рака. На основании этого исследования пембролизумаб был одобрен к использованию Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Ниволумаб (анти-PD-1) также продемонстрировал увеличение общей выживаемости по сравнению с историческим контролем и был одобрен FDA для лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком во второй линии терапии. Аналогично антитела, нацеленные на PD-L1, включая атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб, получили ускоренное одобрение FDA в качестве второй линии лечения метастатического уротелиального рака. Некоторые из этих агентов одобрены в первой линии по результатам II фазы исследования (атезолизумаб и пембролизумаб получили ускоренное одобрение для лечения в первой линии у пациентов, не получавших цисплатин). Несмотря на это, клиническое внедрение биомаркеров с целью селекции пациентов, которые могут иметь максимум преимуществ от назначения препаратов данной группы, а также определения оптимальной последовательности терапии остается крайне важным и требующим дальнейшего изучения вопросом.

ABSTRACT

For a long time, chemotherapy remained the main treatment option for metastatic urothelial carcinoma (mUC). Over the past year, there have been revolutionary changes associated with the approval of five new drugs aimed at blocking the interaction between the surface protein of T-lymphocytes PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2, resulting in the activation of the immune response. It is noteworthy that the anti-PD-1 antibody pembrolizumab demonstrated an increase in overall survival relative to chemotherapy in a randomized phase III trial in the second line with mUC. Based on this level 1 evidence pembrolizumab was approved by the US Food and Drug Administration (FDA). Nivolumab (antibody PD-1) also demonstrated an increase in overall survival compared to historical control and was approved by FDA. Likewise, antibodies targeting PD-L1, including atezolizumab, durvalumab and avelumab, received accelerated approval from the FDA as the second line of treatment for mUC. Some of these agents are approved in the first line by the results of phase II study (atezolizumab and pembrolizumab received accelerated approval for first-line treatment in patients not receiving cisplatin). Despite these many endorsements, clinical development of new biomarkers for selection of patients, who can get maximum advantages of immunotherapy and also for development the optimal therapy sequencing still are biggest and critical question for future investigation.

The clinical introduction of biomarkers to determine optimal treatment of patients remains extremely important.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, PD-1, PD-L1, иммунотерапия, атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб

Key words: bladder cancer, PD-1, PD-L1, immunotherapy, atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab

In 2017, about 79,000 new cases of bladder cancer and 16,870 deaths from this disease were reported in the United States [1]. Around the world, 168,000 people died of urothelial cancer [2]. In most patients, non-muscularly invasive cancer is primarily detected, and in 30–40%, an invasive disease, which is characterized by a worse course and prognosis. Five-year overall survival at all stages of urothelial cancer ranges from 15 to 20%. With metastatic urothelial carcinoma, despite the treatment, the survival rate over the past 30 years has not changed significantly. And only the emergence of a new class of drugs, whose action is aimed at immune control points (PD - 1 / PD - L1), allowed this indicator to shift in a positive direction [3–5]. Over the past 18 months, five new immuno-oncological drugs have been approved in the second line of therapy for metastatic urothelial cancer. This review provides key insights into FDA-approved anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs for the treatment of advanced and metastatic urothelial cancer and discusses future directions for the development of immunotherapy.

IMMUNOTHERAPY IN METASTATIC UROTHELIAL CANCER

Five immunotherapeutic agents approved by the FDA for metastatic urothelial cancer showed a comparable second-line response rate (PSR) of 15 to 23% in patients. Atezolizumab, nivolumab, durvalumab and avelumab were approved according to the results of single-group studies evaluating overall survival (OS) and PSR compared with chemotherapy. Pembrolizumab is currently the only drug that has proven effective in metastatic urothelial cancer in a randomized phase III trial. Atesolizumab, registered by the FDA according to the results of the second phase, did not demonstrate its advantage in comparison with standard chemotherapy in the third phase of the randomized clinical trial IMvigor 211.

Atezolizumab

Atezolizumab is IgG1, a monoclonal antibody to PD - L1 expressed on tumor cells and on tumor-infiltrating immune cells. PD - L1 interacts with PD - 1 and B7.1 on the surface of T - cells, as a result of which their activity is suppressed. By blocking this interaction, atezolizumab activates T cells, restoring their ability to effectively detect and attack malignant cells. This is the first drug that has received FDA approval [6, 7] from a Phase II study of IMvigor 210, in which patients with metastatic urothelial cancer received 1200 mg of atezolizumab once every 3 weeks [8]. There were two cohorts in this study. Cohort II included patients who progressed with or after platinum-based chemotherapy or within 12 months after previous neoadjuvant or adjuvant therapy. The frequency of objective responses in the general population was 14.8% (CI 11.1–19.3). With a low level of expression of PD - L1 by immune cells (IR) (<5%), the ORR was 9.5%, with a high level of expression of PD - L1 (> 5%), the ORR was higher and amounted to 26%. Based on a 10% response rate (historical control),

the FDA approved the use of atezolizumab in patients who progress after platinum-based therapy or who progress within 1 year after neoadjuvant or adjuvant platinum therapy. The median overall survival of patients receiving the second line of therapy with atezolizumab was 7.9 months (CI 1.7–9.3 m) with a median follow-up of 11.7 months. Continued responses were observed in 38 of 45 patients (84%), which indicated that a significant proportion of patients who responded to treatment had a lasting benefit from the therapy. Another group of this study, cohort I, included patients who had not previously received cisplatin, but received atezolizumab in the first line in this study in the same mode as in cohort II [9]. Most patients in cohort I suffered from renal failure, which interfered with cisplatin administration (70%). The ORR for this cohort of 123 patients was 23%. The median overall survival for the entire cohort was 15.9 months (95% CI: 10.4 months - not evaluated), 21% of patients remained on treatment for more than 1 year. In cohort I, in contrast to cohort II, the PSR score was not dependent on the level of PD - L1 expression (28% with PD - L1 expression level > 5% expression and 21% with PD - L1 expression level < 5%). The median overall survival was also independent of PD - L1 status (12.3 versus 19.1 months for expression > 5% and < 5%, respectively). Based on the fact that the PSA study obtained exceeded the historical control results, the FDA approved the use of atezolizumab in patients with metastatic urothelial cancer who had not previously received cisplatin. The most common adverse events (AEs) during treatment with atezolizumab in cohort I and II were fatigue, diarrhea, and itching. Recently, a randomized trial of phase III of IMvigor 211 (NCT02302807) was published, in which atezolizumab was compared with different chemotherapy regimens. In this study, unfortunately, it was not possible to reach the primary endpoint — an increase in overall survival with atezolizumab therapy compared with chemotherapy. This unexpected result underscores the need for large randomized trials of phase III to confirm the results obtained in studies of phases I – II.

Nivolumab

Nivolumab is a fully human monoclonal antibody to PD - 1 (IgG4), blocking the interaction between the PD - 1 receptor and its PD - L1 and PD - L2 ligands. The drug has received accelerated FDA approval as a monotherapy for common inoperable or metastatic urothelial cancer in patients after prior platinum therapy, regardless of their PD-L1 status. Approval was obtained based on the results of a Checkmate 275 Phase II trial. 270 patients received 3 mg / kg nivolumab treatment intravenously every 2 weeks until disease progression or intolerable toxicity [10]. PD-L1 expression was evaluated using the Dako test system (Dako PD-L1 IHC kit) and differed from that in the IMvigor 210 study, which evaluated the expression of PD-L1 immune cells using a different diagnostic antibody and staining method. In the Checkmate 275 study, the frequency of objective responses was 19.6%

compared with the historical response control (10%) with a median time to response of 1.9 months and a median response duration not achieved at the time of the evaluation. Unlike cohort II (IMvigor 210), the ORR increased with increasing expression of PD - L1 in tumor cells

(ORR was 28.4% and 16.1% for PDL1 expression by tumor cells $\geq 5\%$ and $< 5\%$, respectively). The median OS was 11.3 months in patients with PD - L1 expression $\geq 1\%$ compared with 5.95 months in patients with PD - L1 expression $\leq 1\%$. The median overall survival in all patients, regardless of expression level, was 8.74 months. Adverse events of the 3-4th degree of severity associated with the therapy were 18%. The most frequent grade 3-4 AEs noted during treatment with nivolumab were weakness, diarrhea, and pruritus, which occurred in 2% of patients. In February 2017, based on the data from the Checkmate 275 study, nivolumab was approved by the FDA for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who had a progression of the disease during or after receiving platinum-containing chemotherapy regimens. In December 2017, nivolumab was approved in the Russian Federation as monotherapy for patients with advanced inoperable or metastatic bladder cancer.

The effectiveness and tolerability of nivolumab is also being studied in the framework of the open multicenter study of Phase I / II Checkmate 032, where patients with urothelial cancer who previously received at least one previous platinum-containing line of therapy received nivolumab in monotherapy at a dose of 3 mg / kg once every 2 weeks or in combination with ipilimumab (a fully human monoclonal anti-CTLA - 4, IgG 1 monoclonal antibody) in various dose regimens followed by nivolumab monotherapy until progression or intolerant toxicity. The primary criterion for evaluating the effectiveness was the PSM according to RECIST 1.1, and the secondary criteria were PFS, OS, and the safety and duration of the response. As part of the nivolumab monotherapy regimen, 78 patients received treatment. The frequency of objective responses in this cohort was 24.4%. This indicator was not dependent on the level of expression of PD - L1. When combined with ipilimumab, nivolumab was prescribed in the following dose modes: nivolumab 1 mg / kg plus ipilimumab 3 mg / kg or nivolumab 3 mg / kg plus ipilimumab 1 mg / kg, intravenously, every 3 weeks, 4 cycles in a row. Then, patients received only nivolumab at a dose of 3 mg / kg every 2 weeks until disease progression or intolerant toxicity. The highest ORR was obtained in the nivolumab group 1 mg / kg + ipilimumab 3 mg / kg and amounted to 38.5%. Patients treated with the combination of nivolumab 3 mg / kg plus ipilimumab 1 mg / kg achieved an ORR in 26% of cases. Nivolumab monotherapy allowed to achieve a PSR in 24.4% of cases. The promising results of phase II of this study allowed the initiation of phase III of a clinical study to evaluate the effectiveness of this therapy compared to standard chemotherapy for advanced urothelial cancer.

Durvalumab

Durvalumab - IgG1, a modified human monoclonal antibody to PD - L1, which was approved in May 2017 based on a phase I / II study evaluating 61

patients after progression in the background or after platinum-based chemotherapy with metastatic urothelial cancer [17]. The study also included patients who had a relapse of the disease within 1 year after neoadjuvant chemotherapy. Safety in this study was evaluated in 60 patients, response to therapy in 42. The study used PD-L1 status determination using the Ventana SP263 kit. In order to distribute patients in the PD-L1 status study, a positivity biomarker was used. If tumor or immune cells showed $\geq 25\%$ staining during immunohistochemistry, then such patients were considered PD - L1 positive, if the severity of staining was $\leq 25\%$, then these patients were considered negative in terms of PD - L1 expression [18]. Using this new combination biomarker, patients with negative PD - L1 expression in tumor and immune cells had an ORR of 0% (0 out of 14) compared with an ORR of 46.4% in patients with positive PD - L1 status. The overall response to treatment for the entire cohort was 31%. Recent results from yet another study analyzing 191 patients treated with durvalumab showed an ORR of 17.8%. Moreover, in patients with a high level of PD-L1 expression, the response rate was higher than in patients with a low level of expression (27.6% versus 5.1%) [19]. In May 2017, the FDA approved durvalumab based on the frequency of the objective response and the duration of the response to therapy for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated.

Avelumab

Avelumab is a fully human monoclonal antibody (IgG1) to PD - L1 that blocks the interaction between PD - 1 and PD - L1, but not PD - 1 and PD - L2. In a single-group study of phase Ib of JAVELIN, in which patients with platinum refractory metastatic urothelial cancer were included, the CVR was 18.2%, and the median OS was 13.7 months [20]. Of the 44 patients included in the study, 20% of patients had reactions associated with drug infusion. After 12 weeks of treatment, there was a trend towards improved survival in patients with high PD-L1 levels. Positive for PDL1 expression in this study, samples were taken in which $\geq 5\%$ of tumor cells were stained. ORR reached 50% in patients with high levels of PD - L1 expression in tumor cells, compared with ORR equal to 4.3% for low-expressing tumors (cut-off 5%). The latest data, with the inclusion of an additional cohort of 241 patients with platinum refractory metastatic urothelial cancer, demonstrated PSR in 17.6% of cases [21]. The median OS for the total cohort of patients was 7.0 months (CI: 5.6–11.1). Using a similar cut-off of 5% of the expression of PD - L1 by tumor cells, the ORR was 25% versus 14.7% with high and low PD - L1 status, respectively. The most common adverse events associated with treatment with avelumab were reactions to infusion (22.8%) and weakness (12.0%). Based on this study, as well as historical control, the FDA approved avelumab for use in the 2nd line of treatment for patients with locally advanced or metastatic bladder cancer who had previously received chemotherapy using platinum drugs.

COMBINED IMMUNOTHERAPY IN METASTATIC UROTELIAL CANCER

The results obtained in clinical trials of the combination of nivolumab and ipilimumab in the

treatment of metastatic melanoma [22], non-small cell lung cancer [23] and metastatic kidney cancer have also been confirmed in the treatment of urothelial cancer. Preliminary data from a randomized study of Phase I / II Checkmate - 032 showed good tolerability and efficacy of the combination in 2 modes. In combination with ipilimumab, nivolumab was prescribed in the following dose regimens: nivolumab 1 mg / kg plus ipilimumab 3 mg / kg or nivolumab 3 mg / kg plus ipilimumab 1 mg / kg, intravenously, every 3 weeks, 4 cycles in a row. Then, patients received only nivolumab at a dose of 3 mg / kg every 2 weeks until disease progression or intolerant toxicity. The ORR was 38.5% in the nivolumab group 1 mg / kg plus ipilimumab 3 mg / kg and 26% in the nivolumab group 3 mg / kg plus ipilimumab 1 mg / kg. Nivolumab monotherapy also showed good PSR rates - 24.4% [24]. Given the maximum ORR achieved in combination with nivolumab (1 mg / kg) and ipilimumab (3 mg / kg) compared with nivolumab monotherapy, it is planned to evaluate the effectiveness of the combination of two immunologics in a phase III trial (Checkmate - 901, NCT03036098). The frequency of complete responses was 4% when prescribing a combination in the nivolumab regimen 1 mg / kg plus ipilimumab 3 mg / kg, 3% when applying the nivolumab regimen 3 mg / kg plus ipilimumab 1 mg / kg and 6% when using nivolumab monotherapy. Another phase I study evaluating the safety of the combination of nivolumab, ipilimumab and the tyrosine kinase inhibitor cabosantinib in metastatic urothelial cancer showed good tolerance [25].

A phase III study is also currently underway, involving 525 patients using a combination of durvalumab and tremelimumab compared to the standard first chemotherapy line [26]. A number of other ongoing studies evaluate the effectiveness of various combinations with anti-PD-1 / PD-L1 therapy, including traditional chemotherapy [27, 28], intravesical BCG therapy, IDO inhibitors such as epacadostat [29], CD27 [30], CD137, OX - 40 [31] and CSF1 - R [32].

CONCLUSIONS

The results of treatment of patients with widespread unresectable or metastatic urothelial cancer immuno-oncological drugs, such as atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab and durvalumab, have changed the existing paradigm, subsequent prospects and therapeutic approaches to the management of these patients. A deeper understanding of the complex mechanisms of tumor immunology has led to an intensive study of new drug treatment options in this area. The use of the patient's own immune system in the fight against the tumor was a promising therapeutic strategy for extensive tumor damage and can provide long-term survival in certain groups of patients. Monoclonal antibodies to PD - 1 / PD - L1 showed efficacy and safety in all subgroups of patients with urothelial carcinoma, including those with unfavorable prognostic factors. Although immuno-oncological drugs registered in the treatment of advanced urothelial cancer show similar efficacy, it is currently difficult to predict which patients will benefit most from the administration of immune control point blockers. The search for new and more effective

prognostic markers is needed to determine the target patient populations for immunotherapy, as well as further randomized trials to determine the optimal sequences and combinations.

References

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. Bethesda: National Cancer Institute; 2017. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Can-cer J Clin.* 2017 Jan;67 (1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
3. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3: iii40–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu223
3. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 1;34 (16):1945–52. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9797
4. Ghasemzadeh A, Bivalacqua TJ, Hahn NM, Drake CG. New strategies in bladder cancer: a second coming for immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 15;22 (4):793–801. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-15–1135.
5. Ning YM, Suzman D, Maher VE, Zhang L, Tang S, Ricks T, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab for the Treatment of Patients with Progressive Advanced Urothelial Carcinoma after Platinum-Containing Chemotherapy. *Oncologist.* 2017 Jun;22 (6):743–749. DOI: 10.1634/theoncologist.2017–0087
6. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithes FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014 Nov 27;515 (7528):558–62. DOI: 10.1038/nature13904.
7. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016 May 7;387 (10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140–6736 (16)00561–4.
9. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7;389 (10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140–6736 (16)32455–2
8. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, singlearm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18 (3):312–322. DOI: 10.1016/ S1470–2045 (17)30065–7.
9. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line

- therapy for advanced Urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16;376 (11):1015–1026. DOI: 10.1056/NEJMoal613683.
10. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 11;387 (10027):1540–50. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7
12. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373 (19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoal510665
13. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab (pembro) as firstline therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. *Ann Oncol.* 2016; 27: LBA32_PR-LBA_PR. 15. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatinineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol.* 2017;35:4502.
14. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN-gamma-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest.* 2017 Aug 1;127 (8):2930–2940. DOI: 10.1172/JCI91190.
15. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death Ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced Urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 10;34 (26):3119–25. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
16. Drake CG, Bivalacqua TJ, Hahn NM. Programmed cell death Ligand-1 blockade in Urothelial bladder cancer: to select or not to select. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 10;34 (26):3115–6. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.4696
17. Hahn NM, Powles T, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol.* 2017;35:4525. Aggen and Drake Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017).
18. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et al. Avelumab, an anti-programmed death-Ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic Urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1;35 (19):2117–2124. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6795
21. Patel MR, Ellerton JA, Infante JR, et al. Avelumab in patients with metastatic urothelial carcinoma: pooled results from two cohorts of the phase Ib JAVELIN solid tumor trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:330.
19. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373 (1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoal504030.
20. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18 (1):31–41. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16)30624-6
21. Sharma PCM, Calvo E, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: first results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J Clin Oncol.* 2016;34 (15 suppl): 2016. 2016 SITC Annual Meeting; National Harbor, MD.
22. Apolo AB, Mortazavi A, Stein MN, et al. A phase I study of cabozantinib plus nivolumab (CaboNivo) and cabonivo plus ipilimumab (CaboNivoIpi) in patients (pts) with refractory metastatic (m) urothelial carcinoma (UC) and other genitourinary (GU) tumors. *J Clin Oncol.* 2017;35:4562.
23. Powles T, Galsky MD, Castellano D, et al. A phase 3 study of first-line durvalumab (MEDI4736) ± tremelimumab versus standard of care (SoC) chemotherapy (CT) in patients (pts) with unresectable stage IV urothelial bladder cancer (UBC): DANUBE. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS4574–TPS.
24. Powles T, Gschwend JE, Loriot Y, et al. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: Pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35: TPS4590–TPS.
25. Powles T, Gschwend JE, Loriot Y, et al. Pembrolizumab ± chemotherapy versus chemotherapy in advanced urothelial cancer: Phase 3 KEYNOTE-361 trial. *Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_5, 1 September 2017, mdx371.073.*
26. Smith DC, Gajewski T, Hamid O, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: preliminary phase I/II results of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol.* 2017;35:4503.
27. Rachel E, Sanborn MJP, Harriet M, Kluger, Callahan MK, Weise AM, et al. Clinical results with combination of anti-CD27 agonist antibody, varlilumab, with anti-PD1 antibody nivolumab in advanced cancer patients. Chicago: ASCO Annual Meeting 2017; 2017.
28. Infante JR, Ahlers CM, Hodi FS, et al. ENGAGE-1: a first in human study of the OX40 agonist GSK3174998 alone and in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS3107–TPS.
29. Wainberg ZA, Eisenberg PD, Sachdev JC, et al. Phase I/2a study of double immune suppression blockade by combining a CSF1R inhibitor (pexidartinib/PLX3397) with an anti PD-1 antibody (pembrolizumab) to treat advanced melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34: TPS465–TPS.

УДК: 616.33-006.6

A REVIEW OF MODERN IMMUNOTHERAPY IN GASTROINTESTINAL MALIGNANT TUMORSDOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.762](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.762)

*Yusupbekov A.A.,
Kamishov S.V.,
Adilkhodjaev A.A.,
Islamov Kh. J.,
Egamberdiev D.M.*

Republican specialized

*Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent*

АННОТАЦИЯ

Рак желудочно-кишечного тракта (РЖКТ) - это группа высокоагрессивных злокачественных новообразований с огромным процентом заболеваемости по всему миру. Очевидно, существует значительная неудовлетворенная потребность в новых лекарствах и методах лечения для дальнейшего улучшения результатов лечения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Иммунотерапия - это новая стратегия лечения, которая становится эффективным и перспективным вариантом лечения нескольких видов рака. CTLA-4 и PD-1 являются критическими молекулами иммунной контрольной точки, которые негативно регулируют активацию Т-клеток с помощью различных механизмов. Блокада иммунных контрольных точек с помощью антител, направленных против этих путей, уже продемонстрировала клиническую эффективность, что привело к их одобрению FDA для лечения нескольких солидных опухолей, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, уротелиальный рак и рак головы и шеи. В этом обзоре будет обобщен текущий клинический прогресс современной иммунотерапии в области опухолей желудочно-кишечного тракта с особым акцентом на блокаду иммунной контрольной точки.

ABSTRACT

Gastrointestinal (GI) cancers are a group of highly aggressive malignancies with a huge disease burden worldwide. There is clearly a significant unmet need for new drugs and therapies to further improve the treatment outcomes of GI malignancies. Immunotherapy is a novel treatment strategy that is emerging as an effective and promising treatment option against several types of cancers. CTLA-4 and PD-1 are critical immune checkpoint molecules that negatively regulate T cell activation via distinct mechanisms. Immune checkpoint blockade with antibodies directed against these pathways has already shown clinical efficacy that has led to their FDA approval in the treatment of several solid tumors including melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, urothelial carcinoma, and head and neck cancer. This review will summarize the current clinical progress of modern immunotherapy in the field of GI tumors, with a special focus on immune checkpoint blockade.

Key words: Immunotherapy, Immune checkpoint blockade, PD-1, PD-L1, CTLA-4, Gastrointestinal cancers, Esophageal cancer, Gastric cancer, Colorectal cancer, Pancreatic cancer, Hepatocellular carcinoma

Ключевые слова: иммунотерапия, иммунная блокада, PD-1, PD-L1, CTLA-4, рак желудочно-кишечного тракта, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома

BACKGROUND

Gastrointestinal (GI) cancers are a group of highly aggressive malignancies with a huge disease burden worldwide. Despite the progress made in the field of cancer therapeutics, there is clearly a significant unmet need for new drugs and therapies to improve upon the efficacy of available anticancer agents and reduce the toxicity of current regimens, with an overall goal of improving the treatment outcomes of GI malignancies.

Immunotherapy is a novel treatment strategy that is emerging as an effective and promising treatment option against several types of cancers. Sir William Coley was the first to use a bacterial immunotoxin to treat a patient with neck sarcoma in 1898 [1]. More recently during the last decade, immunotherapy has shown encouraging results in various tumor types. This progress is largely attributed to identification of new immune-based targets, coupled with our enhanced understanding of tumor immunology and the tumor

microenvironment [2]. Cytotoxic T lymphocyte protein4 (CTLA-4) and programmed cell death protein-1 (PD1) are critical immune checkpoint molecules that negatively regulate T cell activation via distinct mechanisms. CTLA-4 is a co-inhibitory molecule expressed on activated T cells and T regulatory (Treg) cells. Interaction of the CTLA-4 receptor on T cells with its B7-1/B7-2 ligands on antigen-presenting cells (APCs) inhibits the CD28-mediated T cell stimulatory signal [3]. The inhibition of this receptor-ligand interaction using an antiCTLA-4 antibody results in the reactivation and proliferation of T cells and also decreases the immunosuppressive Treg cells in the tumor microenvironment [4]. The anti-CTLA-4 antibody ipilimumab is currently approved for the treatment of melanoma. PD-1 is a co-inhibitory receptor expressed on the surface of activated T cells, Treg cells, and monocytes. It interacts with its two ligands, PD-L1 and PD-L2, to provide an inhibitory

signal in T cell activation, leading to downregulation of cellular and humoral immune responses [5–7]. Increasing *eviPD-1* or PD-L1 results in the inhibition of this checkpoint, leading to T cell activation and enhanced antitumor activity [8, 9]. PD-1 pathway inhibitors are currently approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of several solid tumors including melanoma, nonsmall cell lung cancer (NSCLC), renal cell carcinoma (RCC), urothelial carcinoma, and head and neck cancer. Additional potentially targetable checkpoints such as OX40, TIM3, and LAG3 are also being evaluated in ongoing preclinical and clinical studies.

This review will summarize the current clinical progress of modern immunotherapy in the treatment of various GI malignancies, with a special focus on immune checkpoint blockade.

Esophageal and gastric cancers Cancers of the upper GI tract are a group of highly aggressive malignancies. In the USA alone, 16,910 new cases of esophageal cancer and 26,370 cases of stomach cancer are estimated to be diagnosed in 2016, and approximately 15,690 and 10,730 deaths will be attributed to these diseases, respectively [10]. It is now well recognized that there exists an urgent unmet need to identify effective novel strategies for the treatment of these patients that are aimed at improving the clinical outcomes beyond the activity of the existing approaches. Targeting the immune checkpoint pathways to activate the host immune system against cancer cells is one such novel approach that is rapidly evolving in the recent years.

A comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma as part of The Cancer Genome Atlas (TCGA) project has identified four major genomic subtype of gastric cancer, namely, EBV-positive tumors, microsatellite instability (MSI) tumors, genomically stable tumors, and chromosomally unstable tumors [11, 12]. In the EBV subgroup, there was amplification of *JAK2*, *CD274*, and *PDCD1LG2* [11]. *CD274* and *PDCD1LG2* encode PD-L1 and PD-L2, respectively, which suggests a potential role of PD-1/PD-L1 pathway inhibitors in the treatment of gastric cancer.

High expression of PD-L1 is associated with a poor prognosis in esophageal cancers. Ohigashi et al. studied the role of PD-L1 and PD-L2 expression in 41 human esophageal cancer resection specimens and demonstrated that expression of either PD-L1 or PD-L2 is a significant prognostic marker in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus [13]. A significant positive correlation between mRNA and protein expression was observed for both PD-L1 and PD-L2. In this study cohort, overall survival (OS) for PD-L1- or PD-L2-positive patients was significantly worse than those absent for these markers ($P = 0.025$ and $P = 0.003$, respectively). In multivariate analysis, the PD-L1 and PD-L2 status continued to remain a significant independent prognostic factor ($P = 0.0001$). This led to the hypothesis that PD-L status may be a critical factor to promote tumor growth and metastasis in esophageal cancer. In another study involving 101 distal esophageal adenocarcinoma primary resection

specimens without preoperative chemotherapy or radiotherapy, Loos et al. demonstrated that high tumor PD-L1 expression was significantly associated with poor survival (HR = 2.92; $P < 0.001$) [14]. The prognostic significance of PD-L1 expression persisted even in multivariate analysis after adjusting for the TNM stage and tumor grade. A similar prognostic role of PD-L1 has been observed in gastric cancer as well. Zheng et al. performed a retrospective analysis using 80 advanced gastric cancer patients and 40 healthy controls, to evaluate the association between circulating PD-L1 expression and prognosis [15]. Circulating PD-L1 expression was tested by ELISA and was found to be significantly upregulated in gastric cancer patients compared to healthy controls. In the study by Wu et al., it was shown that normal gastric tissues do not express PD-L1, but it was detected in 42% of the gastric cancer tissues [16]. The level of PD-L1 expression by immunohistochemistry (IHC) significantly correlated with tumor size, lymph node metastases, and patient survival. Saito et al. investigated the PD-1 expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells and its relationship with immune evasion in gastric cancer patients [17]. The PD-1 expression on T cells from gastric cancer patients was significantly higher than normal controls and was found to be related to disease progression. The above data provides sufficient evidence to suggest that the PD-1/PD-L pathway plays a critical role in the evasion of antitumor host immune responses in esophageal and gastric cancers. Accordingly, developing therapies aimed at targeting this immune checkpoint pathway is a potentially promising strategy that can lead to improvement in the treatment outcomes for this devastating disease.

The multi-cohort, phase Ib KEYNOTE-012 trial was one of the early studies to evaluate the safety and efficacy of anti-PD-1 antibody pembrolizumab in previously treated, PD-L1-positive, advanced solid tumors (NCT01848834) [18]. The tumors were defined as PDL1-positive if the marker was present on $\geq 1\%$ tumor cells or if any positive staining was present in the stroma. This gastric cancer cohort enrolled 39 patients with PD-L1-positive recurrent or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEJ). An overall response rate (ORR) of 22% (8 PR (partial response)) was reported in 36 evaluable advanced gastric cancer patients. Pembrolizumab demonstrated a manageable safety profile with grade 3–4 treatment-related adverse events (TRAEs) observed in 13% patients. In this study, no association was observed between response and higher PD-L1 expression on tumor cells, as assessed with the clinical trial assay. In another similar multi-cohort phase Ib trial, single-agent pembrolizumab was evaluated in PD-L1-positive advanced solid tumors (KEYNOTE-028, NCT02054806). The esophageal carcinoma cohort enrolled 23 patients with squamous cell carcinoma (SqCC; 74%) or adenocarcinoma (22%) of the esophagus or GEJ, which had progressed on the standard therapies [19]. The primary endpoint of ORR was estimated at 30% in this cohort of heavily pretreated patients. At the time of data cutoff in

November 2015, four out of seven responses were still ongoing and the median duration of response (DoR) had not been reached. Single-agent pembrolizumab exhibited a manageable toxicity profile with 17% of the patients experiencing grade 3 TRAEs. The encouraging clinical activity observed in these studies formed the basis for larger phase II and III studies of anti-PD-1 therapies in gastric, esophageal, and GEJ cancers.

KEYNOTE-059 is an ongoing phase II multi-cohort study in recurrent or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma patients (NCT02335411). The three study cohorts in this trial include pembrolizumab plus fluoropyrimidine and cisplatin in treatment-naïve patients, pembrolizumab monotherapy in previously treated patients, and pembrolizumab alone in previously untreated patients. The preliminary safety data from the pembrolizumab plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin combination cohort were presented at the 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting [20]. At the time of data cutoff, 18 patients had been treated with this combination regimen. Grade 3–4 TRAEs were noted in 67% patients, none of which were attributed to pembrolizumab. Another ongoing phase II trial is evaluating pembrolizumab as a monotherapy in patients with previously treated advanced adenocarcinoma or SqCC of the esophagus or GEJ (KEYNOTE-180, NCT02559687). Exploratory analyses in this study will include evaluation of the immune-related gene expression profiles and PD-L1 expression status as predictors of pembrolizumab efficacy.

Multiple phase III studies involving anti-PD-1 therapy in gastric and esophageal cancers are currently in progress. KEYNOTE-061 is a randomized, open-label study designed to compare the efficacy and safety of pembrolizumab versus standard-of-care paclitaxel in the secondline treatment of metastatic or unresectable gastric or GEJ adenocarcinoma (NCT02370498). KEYNOTE-062 is another randomized phase III study containing three arms which will compare the safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy, versus 5-FU plus cisplatin, versus all three agents combined together in the firstline treatment of PD-L1-positive advanced gastric or GEJ adenocarcinoma (NCT02494583). Another phase III trial (KEYNOTE-181) will enroll approximately 600 patients to compare the efficacy of pembrolizumab relative to single-agent chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or irinotecan) in patients with previously treated advanced adenocarcinoma or SqCC of the esophagus or GEJ (NCT02564263).

Avelumab is a fully human anti-PD-L1 IgG1 antibody. The safety and clinical activity of avelumab as a first-line maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or GEJ cancer were

evaluated in the phase Ib JAVELIN trial (NCT01772004) [21]. Of the 151 patients who have been treated with avelumab in this study so far, grade ≥ 3 TRAEs were reported in 10% patients. There was one treatment-related death secondary to hepatic failure/autoimmune hepatitis. The unconfirmed ORR was 10% (6 PR) in the second-line therapy arm and 9% (2 CR, 6 PR) in the first-line maintenance therapy arm. The disease control rate (DCR) was 29 and 57% and median progression-free survival (PFS) was 6 and 12 weeks in the two treatment arms, respectively. Encouraged by the acceptable safety profile and promising clinical activity of single-agent avelumab, two large randomized phase III trials of avelumab in gastric cancer have been initiated (NCT02625623, NCT02625610).

Immune checkpoint inhibition with anti-CTLA-4 antibody has also been explored in the treatment of upper GI tract cancers. Single-agent ipilimumab was evaluated in a randomized phase II trial of previously treated patients with locally advanced or metastatic gastric and GEJ cancers (NCT01585987) [22]. The study was terminated early after the interim analysis due to the lack of demonstrable clinical activity with ipilimumab. Combining anti-CTLA-4 and anti-PD-1 together is another potential immunotherapeutic strategy that is being explored in the ongoing CheckMate-032 trial (NCT01928394). This phase I/II, open-label study is evaluating the efficacy of nivolumab alone or in combination with ipilimumab, in chemotherapy-refractory advanced solid tumors. The three treatment arms in this study include nivolumab 3 mg/kg, nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg, and nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg. The preliminary results from the gastric cancer cohort ($n = 160$) demonstrated an ORR of 14, 26, and 10% in the three treatment arms, respectively [23]. The grade 3–4 TRAEs occurred in 17, 45, and 27% of patients, respectively.

Table 1 provides a summary of the selected ongoing immunotherapy clinical trials in various GI malignancies.

COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer (CRC) is a major public health problem in the USA and globally. In the USA, it is the second leading cause of cancer mortality, and in 2016, it is estimated that nearly 50,000 deaths will be attributed to this disease [10]. Within the last decade itself, several new drugs (regorafenib, ramucirumab, TAS-102) have been approved by the FDA for the treatment of CRC, but the magnitude of clinical benefit with these agents has continued to remain modest [24–28]. Consequently, novel treatment strategies such as immunotherapy are being evaluated to further improve the outcomes of this disease.

ESOPHAGEAL CANCER

Table 1

Summary of selected ongoing immunotherapy clinical trials in gastrointestinal malignancies

NCI identifier	Study phase	Study agent	Mode of action of immunotherapy agent
NCT02642809	0	Pembrolizumab + radiotherapy	Anti-PD-1 Ab
NCT02735239	I/II	Durvalumab + chemotherapy ± radiotherapy	Anti-PD-L1 Ab
NCT02559687 (KEYNOTE-180)	II	Pembrolizumab	Anti-PD-1 Ab
NCT02644863, NCT01691625	II	Chemotherapy ± autologous dendritic cells and cytokine-induced killer cells (DC-CIK)	Adoptive cellular therapy
NCT02564263 (KEYNOTE-181) Gastric cancer	III	Pembrolizumab vs. chemotherapy	Anti-PD-1 Ab
NCT02443324	I	Pembrolizumab + ramucirumab	Anti-PD-1 Ab, anti-VEGFR2 Ab
NCT02310464	I	OBI-833	Cancer vaccine
NCT02689284	Ib/II	Pembrolizumab + margetuximab	Anti-PD-1 Ab, anti-HER2-neu Ab
NCT02340975	Ib/II	Tremelimumab vs. durvalumab vs. tremelimumab + durvalumab	Anti-CTLA-4 Ab, anti-PD-L1 Ab
NCT02317471	I/II	Autologous gp96 vaccination ± chemotherapy	Heat shock protein purified from autologous tumor cells
NCT02617134	I/II	Anti-MUC1 CAR T cells	Adoptive cellular therapy
NCT02862561, NCT02873520	I/II	Precision cell immunotherapy ± chemotherapy	Dendritic cell suspension
NCT01783951	I/II	DC-CIK + S-1	Adoptive cellular therapy
NCT02632201	I/II	Pluripotent killer T cells expressing Ab for HER-2 (PIK-HER2)	Adoptive cellular therapy
NCT02370498 (KEYNOTE-061)	III	Pembrolizumab vs. paclitaxel	Anti-PD-1 Ab
NCT02494583 (KEYNOTE-062)	III	Pembrolizumab vs. pembrolizumab/cisplatin/5-FU vs. placebo/ cisplatin/5-FU	Anti-PD-1 Ab
NCT02625610 (JAVELIN Gastric 100)	III	Avelumab vs. chemotherapy	Anti-PD-L1 Ab
NCT02625623 (JAVELIN Gastric 300) Colorectal cancer	III	Avelumab + BSC vs. chemotherapy + BSC	Anti-PD-L1 Ab
NCT02512172	I	Pembrolizumab + romidepsin and/or 5-azacitidine	Anti-PD-1 Ab
NCT02856425	I	Pembrolizumab + nintedanib	Anti-PD-1 Ab
NCT02777710	I	Durvalumab + CSF-1R TKI	Anti-PD-L1 Ab
NCT02754856	I	Durvalumab + tremelimumab	Anti-PD-L1 Ab, anti-CTLA-4 Ab
NCT02559024	I	MEDI6469	Anti-OX40 Ab
NCT01890213	I	AVX701	CEA-based cancer vaccine
NCT02617134	I/II	Anti-MUC1 CAR T cells	Adoptive cellular therapy
NCT02900664	Ib	PDR001 + either CJM112 or EGF816 or canakinumab or trametinib	Anti-PD-1 Ab
NCT02460198 (KEYNOTE-164)	II	Pembrolizumab	Anti-PD-1 Ab
NCT02860546	II	Nivolumab + TAS-102	Anti-PD-1 Ab

NCT02466906	II	RhGM-CSF	Recombinant human GM-CSF
NCT02448173	III	OncoVAX + surgery	Cancer vaccine
NCT02563002 (KEYNOTE-177)	III	Pembrolizumab vs. chemotherapy	Anti-PD-1 Ab
NCT02788279	III	Atezolizumab ± cobimetinib vs. regorafenib	Anti-PD-L1

Table 1

Summary of selected ongoing immunotherapy clinical trials in gastrointestinal malignancies (Continued)

NCT02280278III Pancreatic cancer		CIK	Cytokine-induced killer cells
NCT02734160I		Durvalumab + galunisertib	Anti-PD-L1 Ab
NCT02529579I/II		Gemcitabine ± iAPA-DC/CTL	Adoptive cellular therapy
NCT02718859I/II		NK cells + irreversible electroporation	Natural killer cells
NCT02305186I/II		Chemoradiation ± pembrolizumab	Anti-PD-1 Ab
NCT01781520I/II		DC-CIK + S-1	Adoptive cellular therapy
NCT01896869II		FOLFIRINOX + ipilimumab + allogeneic GM-CSF vaccine	Anti-CTLA-4 Ab, vaccine
NCT02648282II		Cyclophosphamide + pembrolizumab + GVAX + SBRT	Anti-PD-1 Ab, vaccine
NCT02558894II		Durvalumab ± tremelimumab	Anti-PD-L1 Ab, anti-CTLA-4 Ab
NCT0224337III Hepatocellular carcinoma		GVAX + CRS-207 ± nivolumab	Vaccine, anti-PD-1 Ab
NCT02843802	I/II	NK cells + cryosurgery	Natural killer cells
NCT02873442	I/II	Precision cells + TACE	Dendritic cell suspension
NCT02239900	I/II	Ipilimumab + SBRT	Anti-CTLA-4 Ab
NCT01658878	I/II	Nivolumab; nivolumab + ipilimumab	Anti-PD-1 Ab, anti-CTLA-4 Ab
NCT02839954	I/II	CAR-pNK cell	Adoptive cellular therapy
NCT02632006	I/II	PIK-PD-1 cells	Adoptive cellular therapy
NCT02715362	I/II	GPC3-CAR T cells	Adoptive cellular therapy
NCT02702414	II	Pembrolizumab	Anti-PD-1 Ab
NCT02519348	II	Durvalumab + tremelimumab vs. durvalumab vs. tremelimumab	Anti-PD-L1 Ab, anti-CTLA-4 Ab
NCT02487017	II	TACE ± DC-CIK	Adoptive cellular therapy
NCT02256514	II	Hepcortespelisimut-L	Cancer vaccine
NCT01174121	II	Autologous tumor infiltrating lymphocytes (TILs)	Adoptive cellular therapy
NCT02562755	III	Sorafenib ± Pexa-Vec	Vaccinia virus-based cancer vaccine
NCT02576509	III	Nivolumab vs. sorafenib	Anti-PD-1 Ab
NCT02702401 (KEYNOTE-240)	III	Pembrolizumab vs. BSC	Anti-PD-1 Ab
NCT02232490	III	Hepcortespelisimut-L vs. placebo	Cancer vaccine

Almost a decade ago, Galon and colleagues demonstrated that the type, density, and distribution of immune cells inside colorectal tumors can predict the clinical outcome more accurately than the conventional TNM staging [29]. In this study, the numbers of total T cells (CD3⁺), cytotoxic effector T cells (CD8⁺), and memory T cells (CD45RO⁺) were evaluated in the tumor core and at the invasive margin. The investigators demonstrated that tumors with high levels of CD3⁺ T cells in the core as well as at the invasive margin were associated with the best clinical outcome, independent of the TNM stage. In a subsequent study, the prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes

(TILs) was also demonstrated in metastatic CRC lesions [30]. In this study, high TIL density in the metastatic sites conferred a greater response to chemotherapy treatment and was associated with a longer PFS. In an effort to promote quantification of the immune infiltrate inside the tumor, the “Immunoscore” methodology has been defined [31]. Recently, in a worldwide consortium-based analysis of 1,336 stage I/II/III colon cancer patients, the standardized immunoscore assay was validated as a prognostic marker, and a “high” immunoscore was found to be associated with longer time-to-tumor recurrence [32].

It is now well established that two distinct immunologic subtypes of CRC exist, according to the mismatch repair (MMR) status, namely, MMR-proficient and MMR-deficient. Microsatellite instability (MSI) in colorectal tumors occurs either due to a germline mutation in one of the four DNA MMR genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) or from epigenetic silencing of MLH1 caused by promoter region hypermethylation. This results in multiple frameshift and missense mutations of DNA coding sequences, which produce a large number of aberrant proteins that are recognized as “non-self” antigens and trigger an antitumor immune response [33]. In fact, the overall number of frameshift mutations in a microsatellite-unstable colorectal tumor has been shown to correlate with TIL density [34]. Llosa et al. analyzed the genetics and immune microenvironment of colorectal tumors in parallel and demonstrated that tumors with high T cell infiltrate had defects in MMR resulting in MSI [35]. MSI-Hi CRCs were shown to upregulate expression of several immune checkpoints (PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3, IDO) in the TILs, stroma, or tumor invasive front compartments, enabling the tumor cells to survive. The MSI-Hi subtype of CRC thus represents an inherently sensitive population for immunotherapy-based treatment approaches.

In the first-in-human (FIH) phase I trial of nivolumab that enrolled treatment-refractory solid tumors, only one patient showed a durable complete response (CR), and this was a patient with MSI-Hi CRC [36]. The other 19 CRC patients did not have any tumor response, and all of these had microsatellite-stable (MSS) disease. A phase II study evaluated the clinical activity of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated, progressive metastatic tumors, with and without MMR deficiency (NCT01876511) [37]. The patients were enrolled in three cohorts, MMR-deficient CRC, MMR-proficient CRC, and MMR-deficient non-colorectal tumor cohorts. In this study, the MMR-deficient CRCs were reported to have encouraging responses to pembrolizumab. The updated results of 53 patients, including 28 patients in the MMR-deficient CRC cohort and 25 patients in the MMR-proficient CRC cohort, were presented at the 2016 ASCO annual meeting [38]. The ORR and DCR were 50 and 89% for MMR-deficient CRC and 0 and 16% for MMR-proficient CRC, respectively. The median PFS was not reached for MMR-deficient CRC and was 2.4 months for MMR-proficient CRC (HR = 0.135; 95% CI, 0.043 to 0.191; P = 0.0001). The median OS was not reached in the MMR-deficient CRC cohort, as opposed to 6 months in the MMR-proficient CRC cohort (HR = 0.247; 95% CI, 0.117 to 0.589; P = 0.001). These results suggest that MMR-deficient CRC tumors receive durable benefit from anti-PD-1 therapy. Based on these encouraging results, a phase II study (KEYNOTE-164, NCT02460198) and a phase III study (KEYNOTE-177, NCT02563002) of pembrolizumab in MMR-deficient advanced CRC are ongoing to confirm these early observations. MSI-Hi tumors are known to be associated with high neo-antigenic burden; consequently, the tumor mutational burden is currently

being evaluated as a biomarker for PD-1/PD-L1 therapeutic response in CRC [39].

Dual immune checkpoint inhibition with a combination of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies was examined in a phase II study (CheckMate-142) that evaluated nivolumab with or without ipilimumab in metastatic CRC (NCT02060188). The interim results demonstrate that the combination of nivolumab plus ipilimumab is associated with encouraging clinical activity especially in the MMR-deficient subgroup (4-month PFS rate of 80%, 5-month OS rate of 100%) [40].

MMR deficiency occurs in less than 5% of patients with metastatic CRC [41]. Despite the compelling responses observed in the MMR-deficient tumors, treatment with immune checkpoint blockade has been largely disappointing for the vast majority of advanced CRC patients with MMR-proficient disease [8, 37, 38, 42]. This is unlike gastric cancer, where response to immune checkpoint blockade in MMR-proficient disease has been observed in a few instances [43]. Ongoing research is focused on understanding why MMR-proficient CRC remains largely refractory to immune checkpoint blockade. An important goal is to develop strategies aimed at improving the sensitivity of MMR-proficient CRC towards immunotherapy, as they comprise the vast majority of colorectal tumors. A potential strategy is to combine immune checkpoint inhibitors with additional agents/therapies that have immunomodulatory properties, to stimulate the immune response in the MMR-proficient tumors. Several ongoing clinical trials are actively testing this hypothesis.

A phase II study is evaluating the safety and abscopal effect of pembrolizumab when administered in combination with radiotherapy or tumor ablation, in patients with MMR-proficient metastatic CRC (NCT02437071) [44]. Out of 11 patients in the pembrolizumab plus radiotherapy cohort, one patient demonstrated PR in the non-irradiated lesion. No responses were observed among the eight evaluable patients in the pembrolizumab plus ablation cohort.

In preclinical models, MAPK/ERK kinase (MEK) inhibition is associated with upregulation of major histocompatibility complex (MHC)-1 on cancer cells and infiltration of T cells in tumors, leading to enhanced anti-PD-L1 activity. This formed the basis of a phase Ib study that combined a MEK inhibitor, cobimetinib, with an anti-PD-L1 antibody, atezolizumab, in patients with advanced solid tumors (NCT01988896). The preliminary results from 23 CRC patients (22 KRAS mutant, 1 wild type) who have been treated with this combination showed that four patients (3 MMR-proficient, 1 unknown) achieved a PR and another five had SD [45]. These promising results have led to the design of a large phase III study which is evaluating the combination of cobimetinib plus atezolizumab in MMR-proficient advanced CRCs (NCT02788279).

Epigenetic priming using inhibition of histone deacetylases (HDAC) and DNA methyltransferases (DNMT) can induce susceptibility to immune checkpoint therapy in preclinical models. This is being

evaluated in an ongoing pilot study that combines 5-azacitidine (DNMT inhibitor) or romidepsin (HDAC inhibitor) or both with the PD-1 inhibitor pembrolizumab in MMR-proficient advanced CRC (NCT02512172).

Upregulation of immunosuppressive cofactor PD-L1 is an important mechanism by which tumor cells can escape host T cell immunity. Emerging evidence now suggests that chemotherapeutic agents can regulate PD-L1 expression on cancer cells, which may have an impact on antitumor immunity and immune evasion [46–48]. Moreover, many chemotherapeutic agents including taxanes, gemcitabine, doxorubicin, 5-azacitidine and 5-FU are known to have immunostimulatory effects in addition to their conventional cytotoxic activity [49, 50]. For example, 5-FU facilitates antigen expression by tumor cells, antigen uptake by dendritic cells, and subsequent cross-penetration of tumor antigens [51]. Therefore, combining chemotherapy with an immune checkpoint inhibitor that can counteract the effects of PD-L1 is another potential therapeutic strategy that is being explored in clinical trials (NCT01633970, NCT02375672, NCT02291289).

PANCREATIC CANCER

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a biologically aggressive disease with a dismal prognosis and limited therapeutic options. It is the fourth leading cause of cancer-related death in the USA for both men and women [10]. In 2016 alone, approximately 53,000 new cases of pancreatic cancer are estimated to be diagnosed in the USA, and approximately 42,000 patients will die from their disease. It is now well established that pancreatic cancer carcinogenesis is driven by alteration in multiple genes that regulate oncogenic pathways in the tumor cells and the neighboring microenvironment [52, 53]. A prominent histological hallmark of PDAC is desmoplastic reaction, which results in the formation of dense stroma in the tumor microenvironment [54]. This not only presents as a mechanical barrier to immune cells and the effective delivery of anticancer agents to the tumor cells but also contributes to the development of an antiangiogenic, hypoxic, and immunosuppressed tumor microenvironment. Despite our improved understanding of the involved molecular pathways, there has been no clinically meaningful improvement in the 5-year survival rates for patients with pancreatic cancer. Consequently, many novel treatment strategies against pancreatic cancer are currently in preclinical and clinical development [53].

Several cancer vaccines aimed at stimulating the host immune system by generating humoral and/or cellular immune responses have also been evaluated in the treatment of pancreatic cancer. However, this strategy has not demonstrated a meaningful clinical benefit in any phase III clinical trial till date. Algenpantucel-L is a whole-cell allogeneic pancreatic cancer vaccine composed of two irradiated human pancreatic cell lines that have been engineered to overexpress murine enzyme alpha(1,3)-galactosyltransferase. In a phase II adjuvant trial of resected pancreatic cancer, algenpantucel-L

demonstrated encouraging activity when combined with radiation, 5-FU, and gemcitabine [55]. This led to a large phase III adjuvant trial in pancreatic cancer that compared gemcitabine with or without algenpantucel-L followed by chemoradiation (IMPRESS, NCT01072981). A total of 722 pancreatic cancer patients who had undergone surgical resection were enrolled in the study. The study did not meet its primary endpoint; the median OS was 30.4 and 27.3 months in the control and study groups, respectively. Another phase III trial is examining the role of neoadjuvant FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel with or without algenpantucel-L, followed by chemoradiation in borderline resectable or locally advanced unresectable pancreatic cancer patients (PILLAR, NCT01836432). The study has completed its planned enrollment of over 300 patients in December 2015.

GV1001 is a telomerase peptide vaccine shown to prolong survival when combined with granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in a phase I/II study of unresectable pancreatic cancer patients [56]. However, the phase III study comparing gemcitabine with or without GV1001 in advanced unresectable pancreatic cancer was terminated early due to lack of survival benefit in the GV1001 arm (NCT00358566). Another phase III trial has examined the efficacy of GV1001 in combination with gemcitabine plus capecitabine (TeloVac, ISRCTN4382138) [57]. The median OS was not statistically significantly different in the chemotherapy group than in the chemo-immunotherapy group.

GVAX is composed of allogeneic pancreatic cancer cells that are genetically modified to secrete GM-CSF. CRS-207 is a live-attenuated *Listeria monocytogenes*-based vaccine that can induce listeriolysin O- and mesothelin-specific T cell responses. The combination of GVAX/CRS-207 was shown to extend survival in metastatic pancreatic cancer patients, in a phase II study [58]. Subsequently, the combination of GVAX/CRS-207 was evaluated in a larger phase IIb clinical trial (ECLIPSE) of pretreated advanced pancreatic cancer patients (NCT02004262). In this open-label, three-arm trial, 303 patients with metastatic pancreatic cancer were randomized to receive either GVAX/CRS-207 combination, CRS-207 alone, or chemotherapy. This study also failed to meet its primary endpoint, with the median OS of 3.8, 5.4, and 4.6 months in the three study arms, respectively.

Wilms' tumor gene (WT1) is overexpressed in several malignancies including PDAC. The efficacy of WT1 peptide vaccine plus gemcitabine was examined in a randomized phase II study of locally advanced or advanced pancreatic cancer patients [59]. In the subgroup of patients with metastatic disease, the combination of WT1 plus gemcitabine was associated with a superior PFS, as compared to gemcitabine alone (133 versus 76 days; HR = 0.48; 95% CI, 0.30–0.77; P = 0.008). IMM-101 is heatkilled *Mycobacterium obuense*, which is capable of modulating the innate and adaptive immune systems in response to cancer [60]. IMAGE-1 was a randomized (2:1) phase II study designed to explore the safety and tolerability of IMM-101 in combination with gemcitabine versus

gemcitabine alone, as first-line treatment in advanced pancreatic cancer (NCT01303172) [61]. The recently reported results confirmed that IMM-101 plus gemcitabine was as safe and well tolerated as gemcitabine alone. Moreover, in the predefined metastatic subgroup, OS was significantly improved in favor of IMM101 plus gemcitabine combination (7.0 versus 4.4 months; HR = 0.54; 95% CI, 0.33–0.87; P = 0.01). It would be interesting to see whether WT1 peptide vaccine and IMM-101 continue to retain their clinical efficacy when tested in large phase III trials.

As in other malignancies, the immunotherapeutic strategy of targeting the immune checkpoints such as CTLA-4 and PD-1/PD-L1 is also being evaluated in the treatment of pancreatic cancer. However, immune checkpoint blockade by itself has shown limited clinical responses in pancreatic cancer. For example, a phase II trial of single-agent ipilimumab failed to demonstrate any significant antitumor activity in advanced pancreatic cancer [62]. This is largely attributed to the lack of intratumoral effector T cells and an immunologically quiescent microenvironment of pancreatic cancer. Due to the lack of meaningful clinical benefit of individual immunotherapeutic agents against pancreatic cancer, a strategy of combining immunotherapy with additional therapies is being actively investigated. The combination of ipilimumab plus gemcitabine was evaluated in a phase Ib dose-finding study of advanced pancreatic cancer (NCT01473940). Dose escalation was performed in a standard 3 + 3 fashion. The maximum tolerated dose (MTD) was established at gemcitabine 1000 mg/m² plus ipilimumab 3 mg/kg dose. Out of 16 patients enrolled in the study, 2 patients experienced PR and 5 had SD. The median PFS and OS were 2.5 and 8.5 months, respectively [63]. Checkpoint inhibition is also being combined with pancreatic cancer vaccines with a goal to improve the T cell-specific responses. An ongoing phase II study is comparing combination of GVAX/CRS-207 with or without nivolumab in patients with metastatic pancreatic cancer who have failed one prior chemotherapy regimen for metastatic disease (STELLAR, NCT02243371). In another pilot study, nivolumab is being combined with dendritic cell vaccine in metastatic pancreatic cancer. In seven patients who have been treated till date, two PR have been observed so far [64].

Combined blockade of immune checkpoints is also being explored in pancreatic cancer. An ongoing phase II study is evaluating durvalumab with or without tremelimumab in previously treated metastatic pancreatic cancer patients (ALPS, NCT02558894). Combining antiPD-1 therapy with targeted agents is another therapeutic strategy. An open-label, randomized phase II study compared the efficacy of a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, acalabrutinib, with or without pembrolizumab in patients with metastatic pancreatic cancer (NCT02362048) [65]. The combination was noted to have encouraging preliminary activity and an acceptable side effect profile. In the combination arm, 3 PR and 5 SD were reported among the 23 patients who were evaluable for response.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer worldwide and the second leading cause of cancer-related deaths in men [66]. Due to its insidious onset and rapid progression, most cases are detected at an advanced stage. Infection with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), chronic alcoholism, and fatty liver disease are the major risk factors for HCC. Recent evidence suggests that the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays a central role in the pathogenesis of HCC and is also likely responsible for the development of metastases, tumor heterogeneity, and therapeutic resistance [67]. Currently, sorafenib, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor (TKI), is the only systemic agent approved for the treatment of advanced HCC, but the treatment is usually associated with significant toxicity and confers only a modest survival benefit [68]. Moreover, no therapeutic agents are currently approved for sorafenib-resistant disease. Therefore, there is an urgent unmet need for breakthrough in systemic treatment of advanced HCC.

Immune checkpoint inhibitors, including anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies, are being evaluated in the treatment of HCC and have demonstrated preliminary evidence of efficacy with a manageable toxicity profile. The antitumor and antiviral effect of the anti-CTLA-4 antibody tremelimumab in patients with HCC and chronic HCV infection was tested in a pilot clinical trial (NCT01008358). The PR rate was 17.6% and the DCR was 76.4% [69]. The time to tumor progression (TTP) was 6.5 months in this study. A significant drop in viral load was also observed with tremelimumab therapy. Tremelimumab has also been combined with subtotal ablation (trans-arterial chemoembolization (TACE), radiofrequency ablation (RFA), or cryoablation) in a study that enrolled HCC and biliary tract cancers (NCT01853618). So far, 41 patients have been enrolled in the study, and 4 (23.5%) confirmed PR were observed among the 17 evaluable patients [70]. The median PFS in the evaluable HCC patients was 5.7 months. Tumor biopsies obtained at 6 weeks demonstrated accumulation of TILs, and there was peripheral blood activation of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in the responding patients. Among the 12 patients with underlying HCV infection, 10 patients experienced a marked reduction in viral load with the combination therapy. The findings from this study suggest that tremelimumab combined with subtotal ablation using TACE, RFA, or cryoablation is safe and a feasible strategy in the treatment of advanced HCC.

The anti-PD-1 agent nivolumab is currently being evaluated in a phase I/II study (CheckMate-040) of advanced HCC patients who have previously failed, have refused, or are intolerant of sorafenib (NCT01658878). In the dose escalation (0.1, 0.3, 1, 3, and 10 mg/kg) phase of this study, patients with a Child-Pugh score ≤ 7 were enrolled in three parallel cohorts based on the underlying disease etiology: no active hepatitis virus infection, HBV-infected, and HCV-infected [71]. The primary endpoint of the study is safety, and the secondary endpoints include antitumor activity by RECIST and DoR. Out of a total

of 51 patients in this phase of the study, TRAEs were observed in 39 patients (77%), with rash (20%) and elevation in aspartate aminotransferase (AST; 20%) being the most common. The most common grade 3–4 TRAEs included elevation of AST (10%), alanine aminotransferase (ALT; 6%), and lipase (6%) levels. The MTD was not reached in any study cohort. Efficacy evaluation in 48 patients demonstrated durable treatment response, and disease stabilization was observed across all dose levels and cohorts. The ORR was determined at 15% (3 CR, 4 PR), and the median DoR was 23.7 months. In the subsequent dose expansion phase of this study, 206 patients with advanced HCC were treated with nivolumab at 3 mg/kg and were enrolled in four cohorts (uninfected sorafenib-naïve/intolerant, uninfected sorafenib progressors, HBV-infected, and HCV-infected) [72]. The grade 3–4 TRAEs were observed in 28 patients (14%); the most common included elevation in AST and ALT (3% each). A decline in tumor burden was observed in 39% patients. Preliminary efficacy results show an ORR of 9% among 91 evaluable patients. The 6-month OS rate was 69% (95% CI, 0.43–0.85). Responses were observed independent of the tumor PD-L1 expression. Based on the encouraging preliminary data from the CheckMate-040 trial, a randomized phase III study comparing the efficacy of nivolumab versus sorafenib in advanced HCC was designed and is currently ongoing (CheckMate-459, NCT02576509).

Anticancer vaccines are also being actively tested in the treatment of HCC. For example, Pexa-Vec (pexastimogene devacirepvec) is an oncolytic and immunotherapeutic vaccinia virus that disrupts tumor vasculature and mediates antitumor immunity via GM-CSF expression. In a randomized phase II dose-finding trial, intratumoral injection of Pexa-Vec in advanced HCC patients demonstrated an acceptable safety profile and a significant increase in OS in the high-dose group [73, 74]. A randomized phase III study to compare the efficacy and tolerability of Pexa-Vec followed by sorafenib versus sorafenib alone in patients with advanced HCC is currently ongoing (PHOCUS, NCT02562755). Another oral therapeutic vaccine, hepcortepenlisimut-L, is currently being evaluated in an ongoing phase III clinical trial (NCT02232490) after it demonstrated encouraging activity in the phase II study [75].

CONCLUSIONS

GI malignancies have been traditionally considered to be poorly immunogenic; however, increasing evidence now suggests that these tumors are recognized by the immune system. Immune checkpoint blockade with antibodies targeting B7 immunoglobulin superfamily molecules such as CTLA-4, PD-1, and PD-L1 is showing promising clinical activity in multiple GI tumors including esophageal, gastric, colorectal, and liver cancers. In fact, one of the most significant achievements witnessed in the field of immunotherapy has been the success of PD-1 pathway blockade in MSI-Hi colorectal and noncolorectal tumors [76-80]. The therapeutic strategy of combining immune checkpoint inhibitors with additional immunostimulatory

therapies, targeted agents, chemotherapy drugs, or radiotherapy appears to be a promising approach that might help further unleash the antitumor immunity against several types of GI cancers. However, treatment with such immunostimulatory therapies is not completely devoid of side effects, and cases of potentially fatal immune-related adverse events have been reported [81-83]. The identification of clinically relevant predictive and prognostic biomarkers will therefore help define subgroups of GI cancer patients who are most likely to benefit from various immunotherapeutic approaches [84]. This is critical for the success of immunotherapy and is therefore the focus of ongoing translational research in the field.

REFERENCES

1. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли молекулярно-биологических маркеров опухоли в выборе метода иммунотерапии в сопроводительном лечении рака яичников и рака шейки матки Евразийский онкологический журнал. 2015. № 2 (5). С. 53-60.
2. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли экстракорпоральной иммунофармакотерапии в снижении токсических эффектов химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки Евразийский онкологический журнал. 2015. № 4 (7). С. 28-34.
3. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Ахмедов О.М., Саидова К.А., Алиева Д.А., Гильдиева М.С., Нишанов Д.А. Влияние экстракорпоральной иммунофармакотерапии на внутриклеточный метаболизм у пациентов с раком шейки матки Евразийский онкологический журнал. 2018. Т. 6. № 2. С. 551-562.
4. Камышов С.В. Механизмы иммунных нарушений у пациентов с раком яичников, получающих химиотерапию, и их динамика на фоне иммунотерапии Евразийский онкологический журнал. 2018. Т. 6. № 2. С. 563-576.
5. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р. Изучение методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии в качестве сопровождения химиотерапии у больных раком яичников Онкология и радиология Казахстана. 2010. № 3-4 (16-17). С. 96.
6. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Ахмедов О.М., Умарова Н.А., Камышов С.В. Особенности лечебного патоморфоза опухоли при рентгенэндоваскулярной полихимиотерапии в комплексном лечении рака шейки матки Онкология и радиология Казахстана. 2010. № 3-4 (16-17). С. 96-97.
7. Coley WB. II. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Ann Surg.* 1891;14(3):199–220.
8. Goel G, Sun W. Cancer immunotherapy in clinical practice—the past, present, and future. *Chin J Cancer.* 2014;33(9):445–57.
9. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2704–15.
10. Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, Sepulveda MA, Bergerhoff K, Arce F, Roddie C, Henry JY, Yagita H, Wolchok JD, Peggs KS, Ravetch JV,

- Allison JP, Quezada SA. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med.* 2013;210(9):1695–710.
11. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Bousiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001;2(3):261–8.
12. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027–34.
13. Wang J, Yuan R, Song W, Sun J, Liu D, Li Z. PD-1, PD-L1 (B7-H1) and tumorsite immune modulation therapy: the historical perspective. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):34.
14. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443–54.
15. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455–65.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1):7–30.
17. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202–209.
18. Four subtypes of gastric cancer identified. *Cancer Discov.* 2014;4(10):1108–1109.
19. Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, Tsurui Y, Hamada K, Ikeda N, Mizuno T, Yoriki R, Kashizuka H, Yane K, Tsushima F, Otsuki N, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(8):2947–53.
20. Loos M, Langer R, Schuster T, Gertler R, Walch A, Rauser S, Friess H, Feith M. Clinical significance of the costimulatory molecule B7-H1 in Barrett carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(4):1025–31.
21. Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, Wu X, Cheng X, Xing X, Du H, Wang X, Hu Y, Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(1):104–11.
22. Wu C, Zhu Y, Jiang J, Zhao J, Zhang XG, Xu N. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. *Acta Histochem.* 2006;108(1):19–24.
23. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, Osaki T, Ikeguchi M. Increased PD-1 expression on CD4+ and CD8+ T cells is involved in immune evasion in gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):517–22.
24. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtneff B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, openlabel, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717–26.
25. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Mai-Dang H, Saraf S, Koshiji M, Csiki I, Bennouna J. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase 1b KEYNOTE-028 study of pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 34; 2016(suppl; abstr 4046).
26. Fuchs CS, Ohtsu A, Taberero J, Van Cutsem E, Wang JD, Lam B, Dalal R, Koshiji M, Bang YJ. Preliminary safety data from KEYNOTE-059: pembrolizumab plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 4037).
27. Chung HC, Arkenau H, Wyrwicz L, Oh D, Lee K, Infante JR, Lee SS, Lee J, Keilholz U, Mita AC, Plummer ER, Kemeny M, Melichar B, Smith DM, Chin KM, Heydebreck AV, Cuillerot J, Kang Y, Safran H. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase 1b trial: analysis of safety and clinical activity. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 4009).
28. Moehler MH, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Bartolomeo MD, Ajani JA, Yamaguchi K, Balogh A, Kong-Sanchez MT, Bang YJ. A randomized, open-label, two-arm phase II trial comparing the efficacy of sequential ipilimumab (ipi) versus best supportive care (BSC) following first-line (1L) chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced/metastatic (A/M) gastric or gastro-esophageal junction (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 4011).
29. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, Bono P, Jaeger D, Evans TRJ, De Braud FG, Chau I, Tschaika M, Harbison CT, Lin C, Le DT. CheckMate-032: phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 4010).
30. Goel G, Sun W. Ramucirumab, another anti-angiogenic agent for metastatic colorectal cancer in

second-line setting—its impact on clinical practice. *J Hematol Oncol.* 2015;8:92.

31. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2013;381(9863):303–12.

32. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909–19.

33. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, GarciaCarbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Van Cutsem E, Grothey A, Prausova J, Garcia-Alfonso P, Yamazaki K, Clingan PR, Lonardi S, Kim TW, Simms L, Chang SC, Nasroulah F. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499–508.

34. Goel G, Chauhan A, Hosein PJ. Ramucirumab: a novel antiangiogenic agent in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2016;12(5):232–40.

35. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoue F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pages F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* (New York, NY). 2006;313(5795):1960–4.

36. Halama N, Michel S, Kloor M, Zoernig I, Benner A, Spille A, Pommerenke T, von Knebel DM, Folprecht G, Lubber B, Feyen N, Martens UM, Beckhove P, Gnjatich S, Schirmacher P, Herpel E, Weitz J, Grabe N, Jaeger D. Localization and density of immune cells in the invasive margin of human colorectal cancer liver metastases are prognostic for response to chemotherapy. *Cancer Res.* 2011;71(17):5670–7.

37. Galon J, Pages F, Marincola FM, Angell HK, Thurin M, Lugli A, Zlobec I, Berger A, Bifulco C, Botti G, Tatangelo F, Britten CM, Kreiter S, Chouchane L, Delrio P, Arndt H, Asslaber M, Maio M, Masucci GV, Mihm M, VidalVanaclouha F, Allison JP, Gnjatich S, Hakansson L, Huber C, Singh-Jasuja H, Ottensmeier C, Zwierzina H, Laghi L, Grizzi F, et al. Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. *J Transl Med.* 2012;10:205.

38. Galon J, Mlecnik B, Marliot F, Ou F, Bifulco CB, Lugli A, Zlobec I, Rau TT, Hartmann A, Masucci GV, Zavadova E, Ohashi P, Roehrl MHA, Kawakami

Y, Torigoe T, Ascierto PA, Marincola F, Sargent DJ, Fox BA, Pages F. Validation of the Immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage I/II/III colon cancer: results of a worldwide consortium-based analysis of 1,336 patients. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 3500).

39. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):813–20.

40. Tougeron D, Fauquemberg E, Rouquette A, Le Pessot F, Sesboue R, Laurent M, Berthet P, Mauillon J, Di Fiore F, Sabourin JC, Michel P, Tosi M, Frebourg T, Latouche JB. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancers with microsatellite instability are correlated with the number and spectrum of frameshift mutations. *Modern Pathol.* 2009;22(9):1186–95.

41. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Lubber BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015;5(1):43–51.

42. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3167–75.

43. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA,

44. Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509–20.

45. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett B, Kemberling H, Eyring A, Azad NS, Laheru D, Donehower RC, Crocenzi TS, Goldberg RM, Fisher GA, Lee JJ, Greten TF, Koshiji M, Kang SP, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 103).

46. George TJ, Frampton GM, Sun J, Gowen K, Kennedy M, Greenbowe JR, Schrock AB, Ali SM, Klempner SJ, Hezel AF, Ross JS, Stephens P, Miller VA, Fabrizio D. Tumor mutational burden as a potential biomarker for PD1/PDL1 therapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 3587).

47. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, Leach J, Lonardi S, Lenz H, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson MD, Moss RA, Lin C, Goldberg M, Andre T. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with

and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 3501).

48. Funkhouser Jr WK, Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, Nowak JA. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2012;14(2):91–103.

49. Chung KY, Gore I, Fong L, Venook A, Beck SB, Dorazio P, Criscitiello PJ, Healey DI, Huang B, Gomez-Navarro J, Saltz LB. Phase II study of the anticytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3485–90.

50. Chen KH, Yuan CT, Tseng LH, Shun CT, Yeh KH. Case report: mismatch repair proficiency and microsatellite stability in gastric cancer may not predict programmed death-1 blockade resistance. *J Hematol Oncol.* 2016;9:29.

51. Segal NH, Kemeny NE, Cercek A, Reidy DL, Raasch PJ, Warren P, Hrabovsky AE, Campbell N, Shia J, Goodman KA, Erinjeri JP, Solomon SB, Yamada Y, Saltz LB. Non-randomized phase II study to assess the efficacy of pembrolizumab (Pem) plus radiotherapy (RT) or ablation in mismatch repair proficient (pMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 3539).

52. Bendell JC, Kim TW, Goh BC, Wallin J, Oh D, Han S, Lee CB, Hellmann MD, Desai J, Lewin JH, Solomon BJ, Chow LQM, Miller WH, Gainor JF, Flaherty K, Infante JR, Das-Thakur M, Foster P, Cha E, Bang YJ. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 3502).

53. Zhang P, Su DM, Liang M, Fu J. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. *Mol Immunol.* 2008; 45(5):1470–6.

54. Goel G, Ramanan K, Kaltenmeier C, Zhang L, Freeman GJ, Normolle DP, Tang D, Lotze MT. Effect of 5-fluorouracil on membranous PD-L1 expression in colon cancer cells. *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl 4S; abstr 592):2016.

55. Van Der Kraak L, Goel G, Ramanan K, Kaltenmeier C, Zhang L, Normolle DP, Freeman GJ, Tang D, Nason KS, Davison JM, Luketich JD, Dhupar R, Lotze MT. 5-Fluorouracil upregulates cell surface B7-H1 (PD-L1) expression in gastrointestinal cancers. *J Immunother Cancer.* 2016;4:65.

56. Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy—a practical partnership. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(5):397–405.

57. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(1):59–73.

58. Galetto A, Buttiglieri S, Forno S, Moro F, Mussa A, Matera L. Drug- and cell-mediated antitumor cytotoxicities modulate cross-presentation of tumor

antigens by myeloid dendritic cells. *Anticancer Drugs.* 2003;14(10):833–43.

59. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong SM, Fu B, Lin MT, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, IacobuzioDonahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science.* 2008;321(5897):1801–6.

60. Goel G, Sun W. Novel approaches in the management of pancreatic ductal adenocarcinoma: potential promises for the future. *J Hematol Oncol.* 2015;8:44. 54. Neesse A, Michl P, Frese KK, Feig C, Cook N, Jacobetz MA, Lolkema MP, Buchholz M, Olive KP, Gress TM, Tuveson DA. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut.* 2011;60(6):861–8.

61. Hardacre JM, Mulcahy M, Small W, Talamonti M, Obel J, Krishnamurthi S, Rocha-Lima CS, Safran H, Lenz HJ, Chiorean EG. Addition of algenpantucel-L immunotherapy to standard adjuvant therapy for pancreatic cancer: a phase 2 study. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(1):94–100. discussion p 100–101.

62. Bernhardt SL, Gjertsen MK, Trachsel S, Moller M, Eriksen JA, Meo M, Buanes T, Gaudernack G. Telomerase peptide vaccination of patients with nonresectable pancreatic cancer: a dose escalating phase I/II study. *Br J Cancer.* 2006;95(11):1474–82.

63. Middleton G, Silcocks P, Cox T, Valle J, Wadsley J, Propper D, Coxon F, Ross P, Madhusudan S, Roques T, Cunningham D, Falk S, Wadd N, Harrison M, Corrie P, Iveson T, Robinson A, McAdam K, Eatock M, Evans J, Archer C, Hickish T, Garcia-Alonso A, Nicolson M, Steward W, Anthony A, Greenhalf W, Shaw V, Costello E, Naisbitt D, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):829–40.

64. Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, Greten TF, Crocenzi T, Springett G, Morse M, Zeh H, Cohen D, Fine RL, Onners B, Uram JN, Laheru DA, Lutz ER, Solt S, Murphy AL, Skoble J, Lemmens E, Grous J, Dubensky Jr T, Brockstedt DG, Jaffee EM. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1325–33.

65. Nishida S, Ishikawa T, Kokura S, Egawa S, Koido S, Yasuda H, Yanagimoto H, Ishii J, Kanno Y, Oba MS, Sato M, Morimoto S, Eguchi H, Nagano H, Homma S, Oka Y, Morita S, Sugiyama H. Randomized phase II study of WTI peptide vaccine plus gemcitabine for advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): clinical efficacy and immune response. *J Clin Oncol.* 34;2016(suppl; abstr 3085).

66. Bazzi S, Modjtahedi H, Mudan S, Akle C, Bahr GM. Analysis of the immunomodulatory properties of two heat-killed mycobacterial preparations in a human

- whole blood model. *Immunobiology*. 2015;220(12):1293–304. 61. Dalgleish AG, Stebbing J, Adamson DJ, Arif SS, Bidoli P, Chang D, Cheeseman S, Diaz-Beveridge R, Fernandez-Martos C, Glynn-Jones R, Granetto C, Massuti B, McAdam K, McDermott R, Martin AJ, Papamichael D, Pazo-Cid R, Vicitez JM, Zaniboni A, Carroll KJ, Wagle S, Gaya A, Mudan SS. Randomised, open-label, phase II study of gemcitabine with and without IMM-101 for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016.
67. Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, Sherry RM, Topalian SL, Yang JC, Lowy I, Rosenberg SA. Phase 2 trial of single agent ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother*. 2010;33(8):828–33.
68. Kalyan A, Kircher SM, Mohindra NA, Nimeiri HS, Maurer V, Rademaker A, Benson AB, Mulcahy MF. Ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreas cancer: a phase Ib study. *J Clin Oncol*. 34;2016 (suppl; abstr e15747).
69. Nesselhut J, Marx D, Lange H, Regalo G, Cillien N, Chang RY, Nesselhut T. Systemic treatment with anti-PD-1 antibody nivolumab in combination with vaccine therapy in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 34;2016(suppl; abstr 3092).
70. Overman MJ, Lopez CD, Benson AB, Neelapu SS, Mettu NB, Ko AH, Chung VM, Nemunaitis JJ, Reeves JA, Bendell JC, Philip PA, Dalal R, Fardis M, Greer J, Wang X, Inamdar S, Lannutti BJ, Rothbaum W, Izumi R, Javle MM. A randomized phase 2 study of the Bruton tyrosine kinase (Btk) inhibitor acalabrutinib alone or with pembrolizumab for metastatic pancreatic cancer (mPC). *J Clin Oncol*. 34;2016(suppl; abstr 4130).
71. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108.
72. Yoshida GJ. Emerging role of epithelial-mesenchymal transition in hepatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35(1):141.
73. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90.
74. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Inarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JJ, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Perez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(1):81–8.
75. Duffy AG, Makarova-Rusher OV, Pratt D, Kleiner DE, Ulahannan S, Mabry D, Fioravanti S, Walker M, Carey S, Figg WD, Steinberg SM, Anderson V, Levy E, Krishnasamy V, Wood BJ, Greten TF. Tremelimumab: a monoclonal antibody against CTLA-4—in combination with subtotal ablation (trans catheter arterial chemoembolization (TACE), radiofrequency ablation (RFA) or cryoablation) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and biliary tract carcinoma (BTC). *J Clin Oncol*. 34;2016(suppl; abstr 4073).
76. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau TC, Crocenzi TS, Welling TH, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz CM, Lang L, Neely J, Melero I. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): interim analysis of the CheckMate-040 dose escalation study. *J Clin Oncol*. 34;2016(suppl; abstr 4012).
77. Sangro B, Melero I, Yau TC, Hsu C, Kudo M, Crocenzi TS, Kim T, Choo S, Trojan J, Meyer T, Kang Y, Anderson J, Dela Cruz CM, Lang L, Neely J, ElKhoueiry AB. Safety and antitumor activity of nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): interim analysis of dose-expansion cohorts from the phase 1/2 CheckMate-040 study. *J Clin Oncol*. 34;2016(suppl; abstr 4078).
78. Heo J, Reid T, Ruo L, Breitbach CJ, Rose S, Bloomston M, Cho M, Lim HY, Chung HC, Kim CW, Burke J, Lencioni R, Hickman T, Moon A, Lee YS, Kim MK, Daneshmand M, Dubois K, Longpre L, Ngo M, Rooney C, Bell JC, Rhee BG, Patt R, Hwang TH, Kirn DH. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med*. 2013; 19(3):329–36.
79. Breitbach CJ, Moon A, Burke J, Hwang TH, Kirn DH. A phase 2, open-label, randomized study of Pexa-Vec (JX-594) administered by intratumoral injection in patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma. *Methods Mol Biol (Clifton, NJ)*. 2015;1317:343–57.
80. Tarakanovskaya MG, Chinburen J, Purevsuren G, Munkhzaya C, Batchuluun P, Bat-Ireedui P, Dandii D, Oyungerel D, Kutsyna GA, Bain AI, Jirathitikal V, Bourinbaier AS. Immunotherapy of liver cancer with hepcortespensilisimut-L: open-label phase II clinical study in patients with advanced HCC. *J Immunother Cancer*. 2015;3 Suppl 2:200.
81. Lin AY, Lin E. Programmed death 1 blockade, an Achilles heel for MMR-deficient tumors? *J Hematol Oncol*. 2015;8:124.
82. Laubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother cancer*. 2015;3:11.
83. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchock BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Korolnik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz Jr LA, Anders RA, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–55.
84. Ma W, Gilligan BM, Yuan J, Li T. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):47.

АКУШЕРСКИЙ УХОД У ЖЕНЩИН С АБОРТАМИ ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

*Радева С.**СБАГАЛ "Проф д-р. Стаматов" ЕООД
Варна-Главная акушерка***OBSTETRIC CARE FOR WOMEN WITH MEDICAL ABORTIONS***Radeva S.**Specialized hospital of obstetrics and gynecolog for active
treatment „D-r D. Stamatov”, Varna – Chef midwife***ANNOTATION**

Abortion for medical reasons is performed in medical institutions for inpatient care, in the presence of diseases proven and documented for reasons on the part of the fetus or the mother. Causes that occur on the mother's side often relate to conditions in which the life or health of the woman may be threatened during further pregnancy or childbirth. When the causes are on the side of the fetus, it concerns conditions incompatible with life-congenital genetic abnormalities, physiological abnormalities, diseases or dysfunctions. According to the law, in order to perform a procedure of termination of pregnancy-abortion for medical reasons, the pregnancy must not be in the period exceeding 20 years. C. Abortion after this period is allowed only for urgent reasons to save the life of the woman or if there is evidence of gross anatomical damage to the fetus. Termination of pregnancy for more than 26 years.C, according to the norms, is registered as a birth. In addition to the serious diseases of pregnant and incompatible with life fetal malformations, abortion for medical reasons is also carried out for social and ethical reasons - if incest, proven medical error prepoznavnosti early pregnancy etc. activities for the establishment of disability of the fetus or the deterioration of the pregnant woman is accompanied by great mental burden, a burden of emotional-motor system not only mother, but also her inner circle. The decision to perform an abortion is accompanied by denial and non-recognition of the facts, torment and guilt, followed by reproaches to the individual and others. This often leads to an emotional breakdown among patients and leaves a mark in the consciousness-inferiority and inability to reproduce. About 10% of birth defects are related to environmental factors and living standards, including medication, viral infections, radiation, Smoking, and more. Unfortunately, the causes of the remaining 65/100 congenital anomalies are unpredictable. Timely medical care is important for the proper course of medical and diagnostic activities, and the role of medical personnel in medical structures also includes communication technologies and building trust between them, in their opinion, and the patient, during the procedure of abortion for medical reasons.

АННОТАЦИЯ

Аборт по медицинским показаниям проводится в медицинских учреждениях для стационарной помощи, при наличии заболеваний, доказанных и документированных по причинам со стороны плода или со стороны матери. Причины, происходящие со стороны матери, часто относятся к состояниям, при которых при дальнейшем протекании беременности или родах могут угрожать жизни или здоровью женщины. Когда причины находятся на стороне плода, это касается условий, несовместимых с жизнью-врожденных генетических аномалий, физиологических аномалий, заболеваний или дисфункций. Согласно законодательству для проведения процедуры прерывания беременности-аборт по медицинским показаниям, беременность не должна быть в периоде, превышающем 20 лет. с. Аборт после этого срока разрешается исключительно по неотложным причинам спасения жизни женщины или при доказательстве грубого анатомического поражения плода. Прерывание беременности более 26 лет.с, Согласно нормам, регистрируется как рождение.

Keywords: abortion, disease, malformations, mutations, stress, obstetric care, communication.

Ключевые слова: аборт, болезнь, пороки развития, мутации, стресс, акушерский уход, общение.

Помимо серьезных заболеваний беременной и несовместимых с жизнью пороков развития плода, аборт по медицинским показаниям также проводится по социальным и морально-этическим показаниям - при инцесте, доказанной врачебной ошибке при нераспознании начальной беременности и др. Деятельность по установлению инвалидности плода или ухудшению состояния беременной сопровождается большой психической нагрузкой, обременением эмоционально-двигательной системы не только матери, но и ее близкого окружения. Решение о проведении аборта сопровождается отрицанием и не признанием фактов, терзанием и чувством вины, за которым

следуют упреки к личности и окружающим. Это часто приводит к эмоциональному срыву среди пациентов и оставляет след в сознании-неполноценность и неспособность к размножению. Около 10% врожденных дефектов связаны с факторами окружающей среды и уровня жизни, включая медикаментозное воздействие, вирусные инфекции, радиацию, курение и многое другое. К сожалению, причины оставшихся 65/100 врожденных аномалий непредсказуемы. Своевременные медицинские грижи са важни за правилното протичане на лечебно-диагностичните дейности, като ролята на медицинския персонал в лечебните структури включва и комуникативни

технологии и изграждане на доверие между им, според тях и пациент, при провеждане на процедура аборт по медицински показания.

Введение: причины большинства врожденных пороков развития остаются неясными, но примерно 25/100 всех аномалий имеют генетическое происхождение. Это ни в коем случае не обязательно означает, что родители страдают от одного и того же типа аномалии – они могут быть либо просто носителями заболевания, либо генетическая проблема впервые возникла в данных клетках во время зачатия. Некоторые эмбрионы имеют генетическую чувствительность к определенным факторам окружающей среды и подвергаются воздействию таких во время их развития, часто развиваются аномалии. В других случаях отсутствие определенных веществ (например, фолиевой кислоты) в структуре организма или завышенное присутствие других (например, витамина А), также могут оказаться причиной поздно сформировавшихся втребутробни пороков развития [5]. Врожденные аномалии чаще всего классифицируются как структурные или функциональные. Оба типа в большинстве случаев присутствуют уже в течение первых трех месяцев беременности, во время формирования органов. Однако есть также аномалии, которые образуются во время второго триместра [7,8].

* Структурными являются аномалии, в которых отсутствует или видоизменяется конкретный орган или его часть. Около половины всех аномалий связаны с сердечными дефектами, губой кролика или волчьим ртом, расщеплением позвоночника, отсутствующими или деформированными конечностями, пороками развития половых органов, структурой кости или другими менее распространенными структурными дефектами. * Функциональные или дефекты развития-это аномалии, влияющие на правильное развитие части или всей системы, часто приводящие к метаболическим дефектам, сенсорным проблемам и проблемам нервной системы. Некоторые из наиболее распространенных типов функциональных дефектов включают: вниз синдром, который вызывает замедление физического и умственного развития, болезнь шейки матки (серповидноклеточная болезнь), которая выражается с видоизменением эритроцитов, кистозный фиброз (кистозный фиброз), что приводит к повреждению легких и пищеварительной системы. К сожалению, некоторые из более редких дефектов не обнаруживаются во время пренатальных тестов и могут оставаться незамеченными в течение нескольких месяцев или даже лет после рождения ребенка.

Аборт по медицинским показаниям проводится после уточнения состояния беременной женщины и ее сопутствующих заболеваний, состояния плода и или других состояний, которые привели к риску рождения ребенка с несовместимыми с жизнью аномалиями в

соответствии с требованиями нормативного регулирования и после решения комиссии по аборту по медицинским показаниям [2,3]. Построение доверия между медицинским персоналом и пациентом имеет первостепенное значение для нормального протекания лечебно-диагностических мероприятий [1]. Важным условием для ухода за акушерами являются хорошие коммуникативные навыки, эффективная обратная связь медиков с пациентом [6,9].

Экспозиция: многие виды врожденных дефектов могут быть диагностированы уже на ранней стадии беременности. Вот роль женской консультации и раннее руководство беременной женщины к проведению фетальноморфологии [4]. Пренаталното последующей беременности, как правило, начинаются с эхографски исследований, которые обнаруживают около 50/100 от врожденные аномалии. Комбинированные анализы крови между 11 и 13 годами.с. или дополнительные анализы крови (четырёхкратный тест) между 15 и 18 годами.с., биопсия ворсин хориона (Chorionic villus sampling) и амниоцентез могут обеспечить оценки рисков и предусмотреть до 97/100 случаев врожденных дефектов. Пренатальные тесты, однако, имеют только диагностическую ценность и в большинстве случаев идентифицируют только определенные аномалии. Объектом настоящего исследования стали беременные женщины, подавшие на аборт по медицинским показаниям и акушерки из СБАГАЛА " Проф „ доктор др. Стаматов " ЕООД, г. Варна. Обработанные и проанализированные данные распределены следующим образом:

- Беременные женщины-37 (10 МЦ из СИМПА и 27 СБАГАЛ Варна).

- Акушерки, работающие в МЦ из СИМП и гинекологического отделения СБАГАЛ Варна-33;

Период исследования-2018-2019г. Характер исследования не был связан с сезонностью и цикличностью исследовательской проблемы. В исследовании использовались социологические методы: Метод опроса-прямой индивидуальный анонимный опрос среди беременных, работающих акушерок; документальный метод-изучение нормативных документов, документов международных организаций, литературных источников.

Причинами таргетинга на аборт по медицинским показаниям являются: обнаруженное заболевание или аномалия плода, которая обязательно приведет к рождению больного ребенка / аномалия несовместима с жизнью. Со стороны матери-проблемы со здоровьем при ведущем заболевании (эндокринные заболевания, онкологические заболевания, инфекционные состояния, сердечно-сосудистые заболевания, тяжелый эмезис и др.), когда износ плода угрожает ее жизни и здоровью. Методы: методы прерывания беременности определяются в соответствии с сроком беременности в соответствии с состоянием беременной женщины и лабораторными показателями.

Ранний аборт (до 13 лет с.)

* Медикаментозный: эффективен, если беременность составляет менее 8 лет. с. В Болгарии этот метод не легализован, и эти препараты не зарегистрированы. Принимаются препараты, провоцирующие аборт. Ожидаемыми побочными эффектами являются боль в животе, вагинальное кровотечение, иногда тошнота и рвота, высокая температура. Но нет анестезии или оперативного вмешательства. Примерно на 2% метод не является успешным, и требуется операция. Может произойти более обильное и продолжительное вагинальное кровотечение, которое также может потребовать хирургического вмешательства.

* Оперативный: подходит как для более ранних беременностей, так и для более 8-12 лет. с. включительно. Процедура проводится под наркозом, обычно общей. После дезинфекции внутренних половых органов и влагалища производится дилатация шейки матки, после чего с помощью вакуума или с помощью кюретки извлекается мешок плода из полости матки. Ожидаемыми побочными эффектами являются вагинальное кровотечение, которое обычно слабое и короткое, сопровождающееся слабыми болями в животе. Преимущества в том, что все заканчивается быстрее, а кровопотеря мала. Недостатки заключаются в том, что они должны помещать вас под анестезию, существует риск заражения, хотя и минимальный, а также перфорация матки.

Поздний аборт (после 13 лет с.): При поздних абортах по медицинским показаниям (13-22 г. с.) аборт протекает по типу родов в два этапа. Сначала маточные сокращения возникают с помощью лекарств, которые приводят к рождению плода и плаценты. Затем выполняется выскабливание, чтобы проверить, есть ли запчасти.

Уход, который оказывает акушерка во время пребывания в больничной структуре, относится к 3 аспектам: 1. Подготовка женщины (пациентки) к предстоящей манипуляции; 2. Уход во время проведения аборта по медицинским показаниям; 3. Уход после манипуляции и предоставление рекомендаций при выписке из медицинского учреждения. Подготовка женщины (пациента) к предстоящей манипуляции: прерывание беременности не всегда является личным решением, но это не делает его более легким. Поэтому каждая женщина должна быть знакома с рисками методов удаления плода, рисками анестезии и др. Важной частью протекания лечебно-диагностических мероприятий является своевременное и подробное информированное согласие на проведение манипуляции. Уход за женщиной начинается с ее приема в стационар больницы и предоставления информированного согласия на возможные риски, связанные с анестезией, связанные с самим вмешательством. Необходимо провести информативный разговор с пациенткой, для установления ее поддержки к предстоящему вмешательству. Принятие решения о прерывании проблемной беременности сопровождается многослойными эмоциональными

переживаниями. Страх, беспокойство и чувство вины являются одними из наиболее распространенных. Когда женщина сталкивается с дилеммой о том, следует ли сохранить беременность или прервать ее, она подвергается эмоциональному расстройству, поскольку получает различную информацию о состоянии, причинах, а также минимальную возможность наличия ложного результата. Исследование показывает, что 86,48% опрошенных женщин испытывают вину, связанную с проведенными манипуляциями, и причины, которые привели к этому. Часто женщин обвиняют в возникновении аномалий у плода и не осознают причин и процессов, приводящих к возникновению мутаций, или нарушенных процессов в эмбриогенезе. Ведение беседы с женщинами, объяснения доступного языка о процессах, происходящих в развитии плода или состоянии женщины, имеют важное значение для ее психоэмоционального состояния. Оценка, которую должен сделать медицинский работник, важна для того, чтобы все возможные риски были предсказаны. Важным для женщин является поддержка семьи. Аборт по медицинским показаниям-это событие, которое напрямую связано с отношением и мнением членов семьи. Это также разделяют 50% акушеров, которые указали, что семья оказывает существенное влияние на решение женщины приступить к аборту, а 62,16% женщин имеют поддержку со стороны своей семьи. Большинство женщин предполагают, что аборт является слишком личным событием, и они не будут доверять людям за пределами их близкого окружения. Вот роль акушерки в контакте с пациентом и быть эмоционально эмпатичной, помогая своим знаниям и навыкам уменьшить негативные эмоциональные последствия аборта для женщины. Важность поддержки определяется коммуникационными способностями, которые строятся уже в процессе обучения акушеров в университете. Асимметрия информации ощутима, а поведение и отношение акушерки и других медицинских специалистов ведет к уходу за женщинами с абортом по медицинским показаниям. Как и любая человеческая деятельность, общение определяется конкретными потребностями и зависит от различных факторов, но в здравоохранении физические и интеллектуальные возможности людей приобретают наибольшее значение. Коммуникативный акт в предоставлении акушерской помощи начинается с информации через реакции пациента. Эти два шага связаны друг с другом, и именно обратная связь с пациентом, с его реакциями, с его отношениями, способствуют благоприятному исходу вмешательства. Это содержательный аспект, например, первичного медицинского обследования, чтобы снять историю болезни, установить факты о физическом и психическом состоянии и еще один подходящий способ сообщить неприятные новости. Отзывы от пациента имеют важное значение для вывода

вмешательства и осознания ситуации. Если результат неудовлетворительный (пациентка не убеждена, происходит задержка процедуры, поиск второго или третьего мнения и др.) или нужно корректировать поведение, весь коммуникационный процесс повторяется в той же последовательности (фиг. 1). Обязательное, в

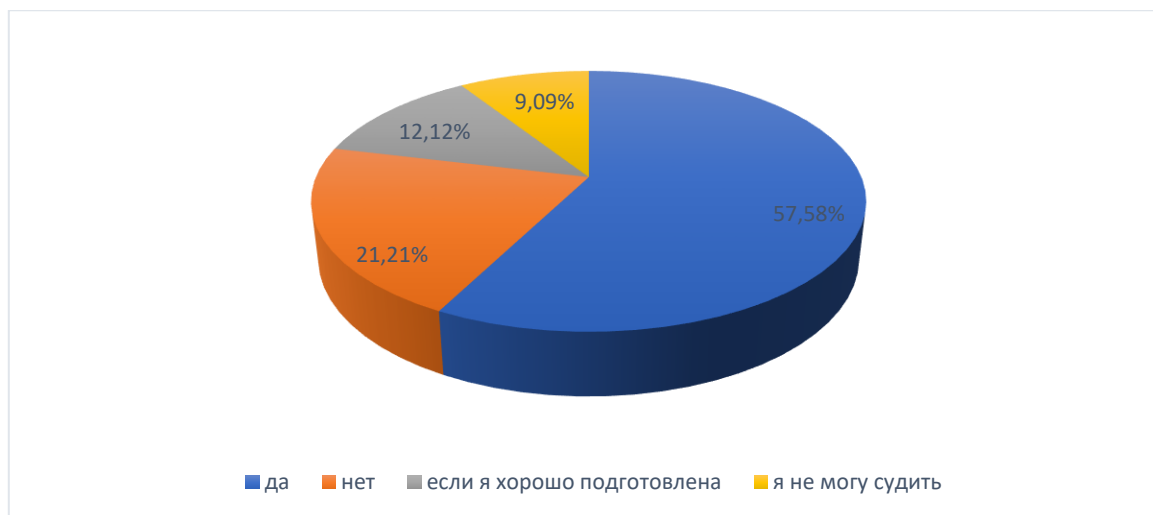
соответствии с нормативным положением проводится комиссия по аборту по медицинским показаниям, где медицинские специалисты, состав которых определяется по распоряжению главы лечебной структуры, детально рассматривают документы и выдают заключение о поведении.



Фиг. 1. Акушерская связь при аборте по медицинским показаниям.

При выявлении врожденной аномалии плода может потребоваться, по усмотрению ведущего гинеколога, проведение дополнительных обследований специалистами по генетике, хирургии, нейрохирургии, урологии, кардиологии и неонатологии. Акушерка должна подготовить пациентку к необходимым осмотрам, принять ее информированное согласие, разъяснив вместе с ведущим гинекологом необходимость их проведения. Если причина обусловлена обостренным состоянием больного (инфекционное заболевание, соматическое заболевание-сердечно-сосудистые заболевания, неврологические/психические заболевания, эндокринологические заболевания и др.), в обязательном порядке проводятся консультации со специалистом по ведущему заболеванию. Согласно собранной и предоставленной для рассмотрения медицинской документации, комиссия может: отказаться от проведения манипуляций; разрешить проведение аборт по медицинским показаниям или направить пациента на дальнейшие исследования/направление в другое медицинское учреждение с более высоким уровнем компетентности в соответствии с ведущей причиной. Аборт по медицинским показаниям проводится в специализированных акушерско-гинекологических структурах (специализированной или

многопрофильной больнице с соответствующей структурой АГ) врачом - акушером и врачом-реаниматором, а при необходимости и в присутствии врача-специалиста по заболеванию беременной, что дает основания для принятия решения об аборте. При необходимости срочного проведения аборта по медицинским показаниям беременных женщин, состояние которых не позволяет их транспортировать, аборт проводится в ближайшей больнице специалистами. Для 90,90% опрошенных акушерок, осуществляющих сотрудничество и хорошее общение с пациентками способствует лечебно-диагностическому процессу и укреплению доверия у пациентки, способствует ее эмоциональному спокойствию и содействию. Сочувствие и эмпатическое отношение показали 84,84% опрошенных акушерок. Задача акушера-подготовить и поддержать пациента к предстоящей манипуляции, провести назначенные лечебно-диагностические рекомендации лечащего врача и не в последнюю очередь заполнить медицинскую документацию вместе с врачом и пациентом (анамнез, информированное согласие, проведение лабораторных исследований и других диагностических процедур в соответствии с указаниями действующего нормативного и хорошей клинической практикой) (фиг.2).



Фиг. 2. Готовность к поддержке

Отслеживание эмоционального и психического состояния является важной частью о заботе и имеет отношение к преодолению события и последующему периоду восстановления. Аборт может привести к посттравматическому стрессу, который продлится долгое время после события. В жизни некоторых женщин прерывание беременности по медицинским показаниям, особенно если беременность сильно желательна и ожидаема, оказывается тяжелой нагрузкой, а воспоминание о ней может вызвать длительный опыт чувства вины в 83,78% случаев. Это одна из важных причин, которые способствуют проведению постабортного консультирования, которое может иметь место в лечебной больничной/добольничной структуре или направлять пациента на проведение генетической консультации. Страх и беспокойство у 94,59% женщин, а также чувство тупости были указаны 40,54% опрошенных беременных. Страх и беспокойство в основном сосредоточены на возможных осложнениях после аборта, а также на протекании самой манипуляции. Одним из самых больших опасений у госпитализированных пациентов является страх перед анестезией, который также может объяснить полученные данные в текущем исследовании и неопределенности. Недопущение диагноза в качестве причины проведения аборта по медицинским показаниям и надежда на то, что плод будет здоровым, происходит у 78,37% опрошенных, которые проводят (100%) дополнительные исследования и консультации с другими медицинскими специалистами.

2. Уход во время проведения аборта по медицинским показаниям: сфера ухода относится к немедленной подготовке женщины к проведению вмешательства, мониторингу жизненных показателей (это с, АН, р), лабораторным показателям и общему состоянию. Отслеживание показателей осуществляется до выписки пациента из лечебной структуры. Задача акушерки - следить за строгим ведением документации в хронологическом порядке.

3. Уход после манипуляции и предоставление рекомендаций при выписке из лечебного учреждения: пребывание пациенток после аборта, согласно болгарскому законодательству, составляет от 2 до 3 дней, в зависимости от срока прерывистой беременности. После аборта: пациент может вернуться к своим ежедневным занятиям через 1-2 дня. Задача акушера и лечащего врача - дать рекомендации по режиму лечения. Необходимо информировать пациентку о возможных рисках, о том, что нужно наблюдать, избегать двигательной нагрузки и др. Необходимо информировать пациентку о возможном возникновении незначительных болей или судорог, на которые влияют обезболивающие препараты. Необходимо предоставить информацию и советы по интимному уходу-избегать использования тампонов, полового воздержания до 2 недель после процедуры. Медицинские специалисты должны давать рекомендации для контрольного обследования, через неделю после манипуляции, но при появлении болей, температуры до и выше 38С, появлении обильного генитального кровотечения или продолжительных кровотечений более 2 недель, зловонное течение из влагалища пациент должен обратиться к своему лечащему врачу или своевременной медицинской помощи. Важным аспектом последующей помощи является предоставление консультаций по проведению генетической консультации женщины и ее партнера, а также проведение дополнительных лабораторных исследований. Необходимо дать указания пациент должен обратиться за гистологичния результате проведеното патогистологично исследование абортивния фрукт, в соответствии с постановлениями. Рекомендации по методам контрацепции должны быть даны в будущем (презервативы, противозачаточные таблетки, ВМС "спираль", хирургическая стерилизация при проверенных генетических дефектах, передающихся от родителей), чтобы предотвратить повторный аборт, в то время как женщина готова снова забеременеть. Обычно у женщин нет проблем с беременностью и износом

беременностей в будущем, но последующая беременность должна быть запланирована после консультаций с генетиком, консультантом по планированию семьи, врачом акушером и другими медицинскими специалистами. Для адекватного ухода акушерки должны постоянно повышать свою осведомленность и подготовку к проведению мероприятий по уходу за и консультированию пациентов с аборт по медицинским показаниям до во время и после аборта. Структуры должны разрабатывать алгоритмы ухода и поведения для женщин с аборт по медицинским показаниям в соответствии с хорошей медицинской практикой и действующими медицинскими стандартами и рекомендациями по лечению.

Рекомендации:

1. Развитие коммуникационных навыков врачей и акушерок в структурах исцеления путем повышения квалификации и участия в учебных методах общения и развития эмпатического отношения.

2. Проведение углубленных пренатальных консультаций в добольничных и больничных акушерских кабинетах, в том числе: традиционные методы (анамнез, объективное акушерское исследование), которые находятся в компетенции акушеров; проведение регулярных и углубленных методов выявления и отслеживания рискованных беременностей - ультразвуковое исследование, скрининг в первом и втором триместрах синдрома Дауна и других хромосомных аномалий плода, инвазивная пренатальная диагностика – амниоцентез и биопсия хориона, кардиографическое исследование и другие, которые проводятся специалистами и другими специалистами.

3. Тщательное снятие истории посещений будущей матери для пренатальной консультации в акушерских кабинетах-крайне важно для выявления эпидемиологических и медицинских факторов риска. Учитывается не только акушерская, но и общая и семейная история. Основываясь на приобретенной информации, оценивается, является ли беременность рискованной или нет, и следует ли своевременно проводить дополнительные исследования и консультации при ее отслеживании.

Своевременная идентификация рискованных беременностей и их адекватное наблюдение в амбулаторных и стационарных условиях позволяет правильно оценить время, место и способ прерывания беременности / родоразрешения. В результате будут сведены к минимуму случаи неблагоприятного исхода (рождение детей с пороками развития и аномалиями, несовместимыми с жизнью), при этом улучшатся качественные показатели здоровья матери.

Выводы: хорошие практики в осуществлении акушерской помощи требуют личного отношения, причем большое значение общения. Общение в медицине-это искусство, его можно изучать и осваивать. В результате те, кто усердно работает над совершенствованием своих коммуникативных навыков, имеют много преимуществ, наиболее

важным из которых является профессий - ональное удовлетворение“. Конечным результатом эффективной прямой и косвенной, вербальной и невербальной коммуникации является взаимное удовлетворение как для пациентов, так и для медицинских специалистов. Хорошие коммуникативные навыки медицинских специалистов не только оптимизируют диагностический и лечебный процесс, но и служат ключом к пациентам при принятии решения о проведении аборта по медицинским показаниям. Открытое отношение к пациенту, которому предстоит прерывание беременности, особенно если оно очень желательно, принятие ситуации, без субъективных комментариев и обвинений, улучшает общение и позволяет воспринимать врача и акушерку как обеспокоенных и толерантных специалистов.

Существенную роль играет первичная акушерская помощь в добольничной помощи, где раньше можно было диагностировать отклонения в развитии плода или состоянии беременной женщины. Тщательное физическое и гинекологическое обследование в акушерско-гинекологическом кабинете в лечебной структуре может выявить наличие отклонений в общем соматическом статусе пациентки или отклонений в развитии плода. Адекватное наблюдение за беременностью, а также частота пренатальных посещений, проведение тщательных высокоспециализированных обследований, своевременное проведение рекомендованных лабораторных и других исследований, позволяет своевременно выявлять повышенный и реализованный риск.

Литература:

1. Министерство Здравоохранения. Фармакотерапевтическое руководство по акушерству и гинекологии. 2014.
2. Постановление 19 от 22.12.2014 для подтверждения медицинского стандарта " Акушерство и гинекология " обн., ДВ, бр. 106 от 23.12.2014
3. Постановление номер 2 от 1 февраля 1990 года. об условиях и порядке искусственного прерывания беременности. МЗ, посл. изм. ГЛАВА. уравнение.89 с 31 октября 2000 года.
4. Национальная медицинская страховка. Программа " здоровье матери“
5. Савельевой М. (2000). Акушерство. „Медицина“. Москва.
6. Тачева, В. (2014). Коммуникативные навыки в медицинской практике. Стено. Варна.
7. Хаджиев Ал., Карагьозов И. Акушерство (2005.. Медицина и физкультура. София.
8. Хаджиев Ал., Ярьков Ал., Василев Н. (1998). Акушерство. София: Арсо.
9. Хаджиделева Д. (2016). Коммуникативная компетентность в акушерской помощи. МУ-София.

Адрес корреспонденции

Специализированная больница акушерства и гинекологии „Проф. Д-р Д. Стаматов“
Город Варна
Адрес: бул. „Царь Освободитель“ № 150, Варна 9000;

Mailing Address:
Svetlana Radeva
Specialized hospital of obstetrics and gynecology for active treatment „Prof. D. Stamatov“,
bul. "Tsar Osvoboditel" № 150, Varna 9000;

**ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ
ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ**

*Каримова М.Х.,
Абдукадилова Д.А.,
Шамсутдинова З.Р.*

*Республиканский научно-практический
медицинский центр микрохирургии глаза
г. Ташкент, Узбекистан*

**PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME AS A RISK FACTOR OF DEVELOPMENT
OF AN AGE CATARACT**

*Karimova M.Kh.,
Abdukadirova D.A.,
Shamsutdinova Z.R.*

*Republican Scientific and Practical
Eye Microsurgery Medical Center
Tashkent, Uzbekistan*

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена обзорному анализу симптомов псевдоэксфолиативного синдрома возрастной катаракты. Это необходимо для ранней диагностики, разработки мер профилактики развития ПЭС и его осложнений.

ABSTRACT

The article is devoted to a review of the symptoms of pseudoexfoliation syndrome of age-related cataract. This is necessary for early diagnosis, development of preventive measures for the development of PES and its complications.

Ключевые слова: возрастная катаракта, псевдоэксфолиативный синдром, экстрацеллюлярный материал, цинновые связки, внеклеточный микрофибриллярный материал, внутриглазная микроциркуляция, проницаемость гемфталмического барьера.

Key words: age-related cataract, pseudoexfoliation syndrome, extracellular material, zinc ligaments, extracellular microfibrillar material, intraocular microcirculation, permeability of the hemophthalmic barrier.

Согласно современной концепции, псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) – это системное заболевание, возникающее в пресенильном и сенильном возрастах и характеризующееся избыточной продукцией клетками и накоплением в тканях глаза и некоторых других органов своеобразного экстрацеллюлярного материала [1, 2].

Ключевые проявления ПЭС — образование и отложение аномального внеклеточного микрофибриллярного материала на поверхности различных структур глаза, а также во внутренних органах (печени, почках, сердце, мозговых оболочках и прочие) и коже — расценивают как системное нарушение метаболизма соединительной ткани [23, 24].

Эпидемиологические исследования R. Ritch (2003 г.) свидетельствуют о том, что ПЭС встречается во всех странах мира, однако его распространенность колеблется от 0,3 до 29%, что объясняется авторами географических особенностей расположения регионов [12, 25, 26].

В современных источниках приводятся данные о частоте ПЭС в Англии — 4%, Германии — 4,7%, Норвегии — 6,3%, Исландии — 29%, Греции — 16,1%, Иране — 9,6%, Австралии — 0,98%, Китае — 0,4%, Индии — 5%, Японии — 3,4%, в странах Южной Африки — 6,5%. А также с возрастом увеличивается его распространенность: от 1-2,5% (50-59 лет) до 30% (61-70 лет) — 42% (у лиц старше 70 лет). По данным Кроля Д.С. (1970), в центральной России псевдоэксфолиации обнаруживались у 6,2% лиц старше 50 лет и в 13,9% — в возрасте 70 лет [3, 4].

Клинические признаки ПЭС, как правило, наблюдаются сначала на одном глазу и лишь спустя некоторое время (5-10 лет) — на другом. Чаще ПЭС начинает формироваться с левого глаза [5]. Исследования парных глаз продемонстрировали тонкие, специфичные для ПЭС структурные изменения тканей переднего сегмента глаза в клинически не вовлеченных в процесс глаз. Данная патология глаза чаще встречается у женщин, но тяжелее протекает у мужчин [6, 7, 8].

Сам по себе глазной ПЭС не приводит к снижению зрения и не вызывает негативных субъективных ощущений, однако его частое сочетание с другими глазными заболеваниями, непосредственно или прямо, отягощает их клиническое течение [9, 10].

ПЭС является довольно частым спутником возрастной катаракты (ВК), которая занимает первое место в числе причин снижения зрения [11, 12].

Общее количество больных ВК в мире составляет 16 млн. и ежегодно увеличивается на 2 млн.. В развитых странах потребность в хирургии ВК варьируется от 3000 до 6000 операций на 1 млн. населения [2, 27].

Каждый год в США проводится около 1 млн. операций по поводу катаракты [27], в Российской Федерации — 114 тысяч операций [2, 27]. Частота глазного ПЭС с ВК варьирует от 24 до 70% [11, 12].

Анализ всех зарегистрированных в Республике Узбекистан (РУз) случаев болезни глаза и его придаточного аппарата (Класс УП – по МКБ–10) с 2002 г. по 2012 г. показал что катаракта, составляющая основную часть заболеваний хрусталика, в целом занимает 5-е место, а в разрезе областей чаще всего находится на 4-6 месте.

В рамках акции «Неделя оздоровления» в 2011 году за неделю по РУз к офтальмологам обратилось 8925 человек, из которых в 8307 случаях выявлены различные заболевания глаз. Чаще всего отмечены обращения по поводу аномалий рефракции (в основном, миопия) – эти заболевания составили более трети всех обратившихся (34,6%). На втором месте оказались воспалительные заболевания (17,4%), на третьем – заболевания хрусталика (катаракта – 15,2%), на четвертом – глаукома (11,3%) [13].

Исследования показали, что при ПЭС снижается плотность эндотелиальных клеток. Кроме того, у большинства пациентов, имеющих выраженные клинические признаки ПЭС, выявлено увеличение толщины роговицы. Это, скорее всего, можно объяснить тем, что нарастающие дистрофические изменения вызывают нарушение насосной функции корнеального эндотелия, что и приводит к отеку стромы и увеличению толщины роговицы без потери ее прозрачности [14, 15].

По мнению ряда авторов [14, 15, 28] дистрофические изменения при ПЭС создают значительные технические трудности для удаления мутного хрусталика и высокий риск развития интра- и послеоперационных осложнений.

Нарушенная внутриглазная микроциркуляция, пониженная проницаемость гемфталмического барьера, присутствие ПЭС, могут создавать предпосылки для возникновения иммунологического конфликта, манифестацией которого при микрохирургии ВК является неадекватная ответная воспалительная реакция глаза на операционную травму [16, 29].

Морфологические и количественные изменения эндотелия роговицы при ПЭС создают условия для осуществления ее эпителиально-

эндотелиальной декомпенсации в послеоперационном периоде [30].

Как известно экстракция катаракты является единственным способом восстановления утраченных зрительных функций, сам факт высокой частоты интра- и послеоперационных осложнений при хирургии ВК с ПЭС может существенно ограничивать возможности хирургической реабилитации этой категории пациентов.

Несмотря на возросший за последние годы интерес офтальмологов к изучению ПЭС, триггеры, участвующие в его формировании, до сих пор полностью не раскрыты.

Поэтому на сегодняшний день не существует эффективных методов его профилактики.

Предпринимаются специальные методы использования в профилактике и лечении осложнений ПЭС (катаракты, глаукомы и т.д.) антиоксидантов, антигипоксантов, дезагрегантов, вазоактивных препаратов [17], реальная эффективность которых, по мнению А.П. Нестерова (2004), нуждается в дальнейшей доработке [11].

Таким образом, данные литературных источников демонстрируют что ПЭС относится к наиболее распространенным специфическим причинам развития катаракты которая характеризуется быстрым прогрессированием, высокой резистентностью к проводимой медикаментозной терапии и неблагоприятным прогнозом [18, 19, 20].

А также при ПЭС количество осложнений в хирургии катаракты возрастает в 5 раз, нарастает с увеличением степени клинической выраженности ПЭС и варьирует от 4,86% при ПЭС I, до 20% при ПЭС II и 49,4% случаев при ПЭС III степени. [21].

Для устранения таких осложнений усилия офтальмологов должны быть ориентированы на раннюю (доклиническую) диагностику ПЭС, выработку перспективной тактики и стратегии коррекции нарушений метаболизма в структурах глаза при ПЭС и профилактику развития ПЭС. Это возможно лишь при условии разработки информативных критериев отбора пациентов в группу риска; конкретизации молекулярных маркеров ранних этапов ПЭС и установлении ведущих патогенетических механизмов [18, 22].

Список литературы

1. Курышева, Н. И. Псевдоэксфолиативный синдром / Н. И. Курышева // Вестн. офтальмол. 2001. - № 3 - С. 47-50.
2. Мальцев, Э. В. Катаракта у больных с псевдоэксфолиативным синдромом / Э. В. Мальцев, С. К. Дмитриев, И. В. Ковылина // Офтальмол. журн. 2005, № 2. - С. 49-55.
3. Кроль Д.С. Псевдоэксфолиативный синдром и его роль в патогенезе глаукомы // Вестник офтальмологии. — 1968. — № 1. — С. 9-15.
4. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике

- патологии переднего сегмента глаза. — М.: Микрохирургия глаза, 2007. — 126 с.
5. Юрьева Т.Н. Закономерности и механизмы формирования билатерального псевдоэкзофолиативного синдрома // Офтальмология. — 2011. — № 2. — С. 74-80.
6. Тачиева Е.С. Псевдоэкзофолиативный синдром: клинико-морфологические особенности, лечение псевдоэкзофолиативной глаукомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.
7. Курьшева Н.И., Брежнев А.Ю., Капкова С Г Распространенность псевдоэкзофолиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России // Глаукома. — 2008. — № 3. — С. 11-15
8. Бессмертный А.М., Киселева О.А., Фатуллоева Н.Ф. Некоторые аспекты клинического течения псевдоэкзофолиативной глаукомы // Клиническая офтальмология. — 2008. — № 4. — С. 62-63.
9. Кашинцева, Л. Г. Хирургическое лечение экзофолиативной глаукомы / Л. Г. Кашинцева, О.А. Перетягин, С.В. Саленко // Офтальмол. журн. - 1999.-№6.-С. 358-363.
10. Факоэмульсификация катаракты у больных с псевдоэкзофолиативным синдромом / Н. В. Зайцева, Т. Н. Юрьева, А. Г. Шуко, В. В. Малышев // Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии, 4-я: Матер, конф. Екатеринбург, 2006. - С. 11-12.
11. Нестеров, А. П. Псевдоэкзофолиативный синдром / А. П. Нестеров // Избранные лекции по офтальмологии / Под ред. А. О. Исманкулова. -М., 2004.-С. 9-12.
12. Фролова, П. П. О частоте псевдоэкзофолиативного синдрома при диспансерном обследовании населения / П. П. Фролова, Г. Х. Хамитова // Вестн. офтальмол. 1984. - № 4. - С. 3-5.
13. Сидиков З.У. Оценка заболеваемости глазами болезнями населения Республики Узбекистан с позиции потребности в офтальмохирургической помощи / Научно-практический журнал –Точка зрения. Восток-Запад. 2015.-№1.-С.-28.
14. Иошин, И. Э. Внутриглазное давление до и после экстракции катаракты у больных с псевдоэкзофолиативным синдромом / И. Э. Иошин, С. В. Лысенко // Современные технологии хирургии катаракты: матер, конф. М., 2002. - С. 120-127.
15. Намазова, И. К. Выбор способа экстракции катаракты при псевдоэкзофолиативном синдроме / И. К. Намазова // Сб. науч. тр. / ЦОЛИУВ. М., 1987. - С. 64-65.
16. Подгорная, Н. Н. Псевдоэкзофолиативный синдром как проявление старческого амилоидоза с преимущественным поражением переднего отрезка глаза (ангиографические исследования) / Н. Н. Подгорная // Брошевские чтения: матер, конф. Самара, 2002. — С. 145-147.
17. Бишеле, Н. А. Автореферат докторской диссертации «Диагностика и патогенетическое лечение состояний, приводящих к ишемии и гипоксии заднего сегмента глаза» . М., 2001. - 264 с.
18. Тахчиди Х.П., Баринов Э.Ф., Агафонова В.В. Патология глаза при псевдоэкзофолиативном синдроме. — М.: Офтальмология, 2010. — 156 с.
19. Курьшева Н.И. Псевдоэкзофолиативный синдром и псевдоэкзофолиативная глаукома: учебно-метод. пособие. — М., 2008. — 62 с.
20. Керимова Р.С. Симптомкомплекс ранних глазных проявлений псевдоэкзофолиативного синдрома (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. . канд. мед. наук. — М., 2011. — 24 с.
21. Федяшев Г.А. «Глазной псевдоэкзофолиативный синдром при возрастной катаракте у жителей Хабаровского края»: автореф. дис. канд. мед. наук. — Красноярск- 2010. — 24 с.
22. Брежнев А.Ю., Курьшева Н.И., Трубилин В.Н. и др. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэкзофолиативного синдрома // Офтальмология. — 2012. — т. 9, № 1. — с. 49-52.
23. Outcomes of phacoemulsification in fellow eyes of patients with unilateral Pseudoexfoliation: Single-surgeon series / B. J. Shingleton, B. C. Nguyen, E. F. Eagan II J. Cataract Refract Surg. 2008. - Vol. 34. - P. 274-279.
24. Schlotzer-Schrehardt, U., Localization of proteolytic enzymes in the trabecular meshwork of Pseudoexfoliation eyes / U. Schlotzer-Schrehardt, G. O. Naumann // Invest. Ophthalmol. Vis. Sei. 1994/ - Vol. 35. P. 748752.
25. Asok, B. T. The aging paradox: free radical theory of aging / B. T Asok, R. Ali // Exp. Gerontol. 1999. - Vol. 34. - P. 293-303.
26. Emanuel, L.M. Types of experimental delay in aging patterns / L. M. Emanuel, L. K. Obukhova // Exp. Gerontol. 1978.- Vol. 13. - P. 25-29
27. Bartke, A. Growth hormone and aging / A. Bartke // Endocrine. 1998. -Vol. 8.-P. 103-108.
28. The blood aqueous barrier in eyes with Pseudoexfoliation syndrome / M. Kuchle, N. X. Nguyen, E. Hannappel, et al. // Ophthalmic Res. - 1995. -Vol.27.-P. 136-142
29. Increase of carotid artery stiffness and decrease of baroreflex sensitivity in exfoliation syndrome and glaucoma. Part I. / Z. Visontai, B. Merisch, M. Kollai, G. Hollo // Br. J. Ophthalmol. 2006. - Vol. 90. - P. 529-530.
30. Challa, P. Genetics of Pseudoexfoliation syndrome / P. Challa // Acta Ophthalmol. Scand. 2009. - Vol. 20. - P. 88-91.

УДК: 616-009.8; 615-038
ГРНТИ: 76.29.51

**КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРЕПАРАТОМ ЦИТИОКС-П**

Киличев Ибодулла Абдуллаевич

*Доктор медицинских наук,
профессор кафедры Неврологии и психиатрии
Ургенчского филиала Ташкентской Медицинской Академии,
г. Ургенч, Узбекистан*

Адамбаев Zufar Ибрагимович

*Доктор медицинских наук, доцент,
кафедры Неврологии и психиатрии
Ургенчского филиала Ташкентской Медицинской Академии,
г. Ургенч,*

*и Неврологическая клиника «Global Med System»,
г.Ташкент, Узбекистан*

Ходжанова Туйгиной Рахманбердиевна

*Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры Центра повышения квалификации ВОП
Ургенчского филиала Ташкентской Медицинской Академии,
г. Ургенч, Узбекистан*

**CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR
DISEASES WITH CYTIOX-P**

Kilichev Ibodulla Abdllaevich

*MD,
professor of department of Neurology and psychiatry
the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy .
Urgench c., Uzbekistan*

Adambaev Zufar Ibragimovich

*MD,
assistant professor of department of Neurology and psychiatry
the Urgench branch
of the Tashkent Medical Academy . Urgench c.
and Neurological clinic «Global Med System»,
Tashkent c., Uzbekistan*

Khodjanova Tuiginoy Rahmanberdievna

*PhD,
assistant professor of department
of General Practitioners Advanced Training Center
the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy .
Urgench c., Uzbekistan*

РЕЗЮМЕ

При традиционном лечении больных с когнитивными нарушениями при сосудистых заболеваниях головного мозга, часть больных получала препарат Цитиокс-П (комбинированный препарат цитиколина с пирацетамом). Результаты лечения - у больных принимавших препарат Цитиокс-П нивелирование когнитивных нарушений был лучше, чем у больных не принимавших этот препарат. Полученные данные позволяют рекомендовать этот препарат для включения в комплексную терапию пациентов при сосудистых заболеваниях головного мозга с когнитивными нарушениями.

RESUME

In the traditional treatment of patients with cognitive impairment in cerebrovascular diseases, some patients received the drug Cytiox-P (combined citicoline preparation with piracetam). The results of treatment - in patients who used the drug Cytiox-P leveling cognitive impairment was better than in patients who did not take this drug. The obtained data allows us to recommend this drug for inclusion in the complex therapy of patients with cerebrovascular diseases with cognitive impairment.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, сосудистые заболевания головного мозга, Цитиокс-П, лечение.

Keywords: cognitive impairment, cerebrovascular diseases, Cytiox-P, treatment.

Одной из актуальных медико-социальных проблем современной медицины являются когнитивные расстройства. Согласно данным литературы, в настоящее время 47 млн человек во всем мире страдают когнитивными нарушениями той или иной степени выраженности. По неутешительным прогнозам, к 2050 г. с увеличением численности и продолжительности жизни данный показатель приблизится к отметке в 130 млн человек [11]. К сосудистым когнитивным нарушениям относятся нарушения высших мозговых функций (память, праксис, гнозис, речь, управляющие функции) вследствие острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. Согласно результатам международных эпидемиологических исследований, сосудистая этиология – третья по распространенности (после болезни Альцгеймера и дегенеративного процесса с тельцами Леви) причина когнитивных нарушений и деменции в пожилом и старческом возрасте [2, 3, 11].

Целью исследования явилось уточнение эффективности препарата Цитиокс-П при лечении больных с когнитивными нарушениями при сосудистых заболеваниях головного мозга.

Материал и методы исследования.

Обследовали 32 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) с когнитивными нарушениями в возрасте от 50 до 75 лет. Средний возраст составил 61,3 года, у мужчин – 59,3, у женщин – 60,9 лет. Этиологическими заболеваниями у наших больных были артериальная гипертензия у 8 больных, церебральный атеросклероз – у 13, сочетание гипертонии и атеросклероза – у 8, другие причины – у 3. По выраженности цереброваскулярного процесса больные были с: дисциркуляторной энцефалопатией I ст. – 14 больных, дисциркуляторной энцефалопатией II ст. – 18, ОНМК в восстановительном периоде – 11.

Больные получали базовую терапию при ЦВЗ: сосудистые, антиагреганты, ноотропные, этиотропные (гипотензивные, гиполипидемические, гипогликемические и др). препараты. Причем больные контрольной группы (КГ) получала только базовую терапию, а больные основной группы (ОГ), помимо базовой терапии, получали препарат Цитиокс-П (по 1 таблетке 2 раза в день в течении 2-3 месяцев).

Когнитивные функции исследовались с помощью методик: шкала MMSE [8], лобная батарея тестов [9], тест рисования часов [10], определение незавершенных предметов [4], а также выявления когнитивные вызванные потенциалы (КВП) [1].

Результаты исследования и обсуждения.

При исследовании когнитивных функций у наших больных мы выявили, что при выполнении тестов шкалы MMSE были выявлены следующие результаты. Тест на копирование рисунка выполняли правильно лишь 18,8%. У больных возникали затруднения при повторении сложной

фразы. У 59,4% больных серийный отсчет оказался нарушен. 12 пациентов при выполнении задания допускала множество ошибок, но при указании на них старалась исправить. Остальные, начиная с правильного ответа, сбивались на стереотипные ошибочные ответы, не замечая ошибок. У больных старше 60 лет выявлялось снижение показателей тестов на ориентировку в месте и во времени, на восприятие и память. Анализ результатов лобной батареи показал, что у половины больных выявляли нарушение произвольного воспроизведения мнестического материала при попытке назвать с закрытыми глазами слова на букву «с». При выполнении трехэтапной двигательной программы у 25% возникали трудности. У больных старше 60 лет снижался показатель теста на концептуализацию: отмечалась общая рассеянность, трудность сосредоточения, легкая отвлекаемость, нарушения понимания логико-грамматических конструкций и сравнительных отношений. Расстройства зрительного гнозиса выявлялись в усложненных условиях (в тестах на определение незавершенных предметов). Значительно снижался результат теста рисования часов. Основными ошибками при выполнении данного теста у больных были неправильное расположение цифр циферблата, неодинаковое расстояние между цифрами. Таким образом, как видно по таблице, у наших больных имело место легкие когнитивные нарушения, что подтверждается данными когнитивных вызванных показателей.

Следующим этапом было выявление эффективности препарата Цитиокс-П при лечении больных с когнитивными нарушениями при сосудистых заболеваниях головного мозга. Как видно из таблицы до лечения в ОГ и КГ показатели тестов MMSE, «Лобная» батарея, Определение незавершенных предметов, Тест рисования часов и показатели латентности при КВП были сопоставимы и достоверно не отличались друг от друга (табл). После проведенного лечения в ОГ и КГ когнитивные показатели улучшились. Однако, в ОГ эти показатели были достоверно ($p < 0,05$) лучше, чем у больных КГ (табл).

Таким образом в результате наших исследований достоверно лучшие показатели нивелирования когнитивных нарушений было выявлено в основной группе больных получавших, помимо традиционной терапии, препарат Цитиокс-П по 1 таблетке 2 раза в день в течении 2-3 месяцев.

Обсуждение. Препарат Цитиокс-П состоит из препаратов Цитиколина и Пирацетама.

Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия – способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. В остром периоде инсульта

цитиколин уменьшает объем поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу. При хронической гипоксии головного мозга цитиколин эффективен в лечении когнитивных расстройств, таких как ухудшение памяти, безынициативность, трудности при

выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии. Эффективен в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии [7].

Таблица

Когнитивные показатели в обследованных группах

	ОГ n=17		КГ n=15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
MMSE	25,5±1,02	28,1±1,0*	25,3±1,01	26,3±1,01
«Лобная» батарея	13,2±0,8	15,9±0,9*	13,0±0,8	14,3±0,9
Определение незавершенных предметов	7,5±0,6	8,9±0,7*	7,4±0,7	8,1±0,7
Тест рисования часов	8,4±0,9	9,9±0,9*	8,3±0,8	9,0±0,9
КВП латентность	361,1±2,5	337,7±1,8*	359,8±2,0	350,4±2,3

-достоверное различие между ОГ и КГ после лечения ($p < 0,05$)

Пирацетам является циклическим производным ГАМК. По фармакологическому действию относится к ноотропным препаратам. Пирацетам связывается с полярными головками фосфолипидов и образует мобильные комплексы пирацетам-фосфолипид. В результате восстанавливается двухслойная структура клеточной мембраны и ее стабильность, что в свою очередь приводит к восстановлению трехмерной структуры мембранных и трансмембранных белков и восстановлению их функции [6]. На нейрональном уровне пирацетам облегчает различные типы синаптической передачи, оказывая преимущественное воздействие на плотность и активность постсинаптических рецепторов. Улучшает связи между полушариями головного мозга и синаптическую проводимость в неокортикальных структурах, улучшает мозговой кровоток. Оказывает действие на ЦНС различными путями: модифицирует нейротрансмиссию в головном мозге, улучшает метаболические условия, способствующие нейрональной пластичности, улучшает микроциркуляцию, воздействуя на реологические характеристики крови и не вызывая вазодилатацию. При церебральной дисфункции повышает концентрацию внимания и улучшает когнитивные функции, в т.ч. способность к обучению, память, внимание и сознание, умственную работоспособность, не оказывая седативного или психостимулирующего воздействия [5].

Препараты Цитиколин и Пирацетам образуя комплексы пирацетам-фосфолипид обладают синергичным в отношении коррекции когнитивных нарушений действиями.

Вывод.

Таким образом, использование препарата Цитиокс-П на фоне лечения основного сосудистого заболевания способствует регрессу сосудистых когнитивных нарушений и повышению качества жизни пациентов.

Литература

- Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В. Когнитивные ВП (Р300): основы метода и клиническое применение; учебно-методическое пособие.- М.: 2017.- 98 с.
- Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. Особенности этиопатогенеза, диагностики и терапии // ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология №1(1).
- Останкова Ю. В., Хабарова Т. Ю. Когнитивные нарушения у больных с нарушениями мозгового кровообращения: психодиагностика и коррекция // Молодой ученый.- 2016.- №1.- С.82-86.
- Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии /под ред. А.А.Крылова, С.А.Маничева-2-е изд.СПб.: Питер, 2003.
- Прародитель ноотропов пирацетам на службе у мозга и ЦНС. показания к применению, применения и дозы. источник: [https:// boostmyrc.ru /praroditel-nootropov-piracetam-na-sluzhbe-u-mozga-i-cns/](https://boostmyrc.ru/praroditel-nootropov-piracetam-na-sluzhbe-u-mozga-i-cns/)
- Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента.
- Фармакотерапия в неврологии и психиатрии: [Пер. с англ.] / Под ред. С. Д. Энна и Дж. Т. Койла. – Москва: ООО: «Медицинское информационное агентство», 2007. – 800 с.: ил. с
- Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, Tu SP, Lessig M.J Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. Am Geriatr Soc. 2005 May; 53(5):p.871-4.
- Cosentino S, Jefferson A, Chute DL, Kaplan E, Libon DJ. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations. Cogn Behav Neurol. 2004 Jun;17(2):p.74-84.
- Dubois B., Slachevsky A.et al. A frontal assessment battery at bedside. Neurology, 2000,55,p.1621-11626.
- Societies can both grow old and lower dementia burden // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14. № 10. ID 967.

УДК 616.65-005.1-08

МЕСТНЫЙ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ АДЕНОМЭКТОМИИ ПРОСТАТЫDOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.766](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.766)

Аллазов Салах Аллазович
 Доктор медицинских наук,
 профессор курса урологии,
 г. Самарканд, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

В обзоре раскрыта история разработки и применения препаратов (настоя, настойки в растворе и таблетированные) лагохилуса опьяняющего в различных областях медицины, в частности в урологии. Подчеркнута целесообразность подобного местного фармакологического способа гемостаза после вылушивания аденоматозного узла, связанная с сильным гемостатическим эффектом препаратов, быстротой и удобством по сравнению с другими методами, как тампонирование, ушивание и низведение мочевого пузыря. Изучая эволюцию выделения и применения лекарственных препаратов из дико растущего растительного сырья лагохилуса опьяняющего указывается что из них до сих пор для гемостаза при аденомэктомии наиболее удобным и надежным является местное применение 5-10%- водного настоя и 12%- алкогольного раствора лагохилуса, хотя не исключается сочетание их с таблетированными формами. Объективно оценены заслуги отдельных ученых и урологов в этой истории.

ABSTRACT

The review reveals the history of development and use of *Lagochilus inebrians* preparations (infusion, tincture and tablets) in various fields of medicine, particularly in urology. The expediency of such a local pharmacological method of hemostasis after removal of *adenomatous* nodes, which is associated with a strong hemostatic effect of the preparations, speed and convenience compared with other methods such as tamponage, suturing and lowering the bladder neck with removable sutures, is emphasized. Studying the evolution of releasing and use of preparations from wild plant *Lagochilus inebrians* it is indicated that the most convenient and reliable of them for hemostasis in adenomectomy is local application of 5-10% - aqueous infusion and 12% - alcohol solution of *lagochilus*. Although not excluded their combination with tablet forms. The merits of individual scientists and urologists in this case are objectively evaluated.

Ключевые слова: Аденомэктомия, лагохилус, гемостаз.

Key words: adenomectomy, *lagochilus*, hemostasis.

Среди природных лекарственных ресурсов, произрастающих в Узбекистане и в некоторых Республиках Центральной Азии и обладающих гемостатическими свойствами, самым известным и изученным является растение рода лагохилус (*Lagochilus*) и его вид лагохилус опьяняющий (*Lagochilus inebrians*) [9,12].

Остается актуальной проблемой применение в урологической практике гемостатических препаратов из местных сырьевых растительных ресурсов.

В этом аспекте заслуживает внимания разработка и внедрение в практику гемостатического препарата лагоден. Разработан способ гемостаза отечественным гемостатическим препаратом «лагоден» в эксперименте и клинике [11]. По данным авторов он довольно быстро

переходит из кровеносного русла в ткани, аккумулируется в почках, печени и мозге и выводится из организма с фекалиями (39,5%) и через органы мочевыделительной системы (43%). Зайнутдиновым У.Н и соавт. [9] изучено сравнительное содержание лагохилина в лекарственном растении лагохилусе опьяняющем, дикорастущего и культивируемого в Навоийской области республики (табл. 1).

В этом смысле привлекательным является, как нам кажется, еще один препарат – настой и настойка из лагохилуса, разрешенные Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР ещё 8 января 1955 г., как кровоостанавливающие средства препаратов лагохилуса, а в последующем - и как седативные средства [1].

Таблица 1.

Количественное содержание суммы экстрагированных веществ и лагохилина.

Дикорастущий лагохилус		Культивируемый лагохилус	
Содержание экстрагированных веществ, %	Содержание лагохилина, %	Содержание экстрагированных веществ, %	Содержание лагохилина, %
12,06	1,83	14,35	2,15

К интересным открытиям последнего времени нужно отнести изучение замечательного растения -

Lagochilus inebrians Bunge». Из этого лекарственного растения получены и разработаны

разнообразные препараты гемостатического характера для внутривенного и перорального применения – гель, салфетки, коллагеновые пленки [13].

Как свидетельствует автор в свое время об этом было высказано, что «за последние десятилетия выявлено замечательное лекарственное растение лагохилус или зайцегуб – *Lagochilus inebrians* Bunge из семейства губоцветных, дающий кровоостанавливающий эффект превосходящий по силе известных до сих пор кровоостанавливающие средства».

Лагохилус (син. *Lagochilus Inebrians* Bunge - лат., заячья губа опьяняющая – русск., гангитувчи бозулбанг или бангидевона – узб., товшандодак – туркм.) многолетнее растение высотой 25-40 см, произрастает в подгорных равнинах и низких предгорьях, на галечниках и выносах рек, по

щербенистым склонам, в полынно – злаковых и полынно – разнотропных группировках цветет в июне – августе, плодоносит в июле – сентябре (рис.1).

Распространен в Центральной Азии (Памиро-Алай, Узбекистан, в основном в Самаркандском, Навоийском, Бухарском, Кашкадарьинском и Сурхандарьинском вилоятах). Используется цветки и листья, в меньшей степени – стебли, собираемые в период цветения и после него.

Заячья губа опьяняющая включена в «Красную книгу» Узбекистана. Поэтому ее в промышленном уровне заготавливать нельзя. В настоящее время она культивируется для лечебной цели. В народной медицине Туркменистана отвар заячьей губы опьяняющей используют как кровоостанавливающее средство.



Рис. 1. Заяцегуб опьяняющий (*Лагохилус опьяняющий*) *Lagochilus Inebrians* Bunge

Настой, настойка и сухой экстракт в таблетках растения применяются в научной медицине в качестве профилактических и лечебных средств при различных кровотечениях (травматических, маточных, геморроидальных, легочных, носовых и др.).

На основе лагохилина синтезирован лекарственный препарат лагоден, обладающий кровоостанавливающим действием, и его раствор в ампулах используется в медицине с этой целью.

Лагохилус опьяняющий содержит дитерпеновый спирт лагохилин, эфирное масло, дубильные и смолистые вещества, небольшое количество азота (2,38%), большое количество безазотистых экстрактивных веществ, кальций, магний, 20 различных микроэлементов (кобальт, стронций, титан, золото, мышьяк, редкоземельные и другие элементы, каротин, витамины К, С, органические кислоты [9,10].

По утверждению авторов, алкалоид лагохилин впервые был открыт в дикорастущем колочем полукустарнике - *Lagochilus Inebrians* Bunge (семейство губоцветных, Labiate) Г.В. Лазурьевским и А.С. Садыковым ещё в 1939 г. и выделен М.М. Абрамовым и Г.В. Лазурьевским в 1948 г. Содержание лагохилина составляло 3% по отношению к сухому веществу. Его формула

определена как $C_{22}H_{40}N_2O_3H_{20}$. Это слабое основание, не образующее солей. Лагохилин представляет собой игольчатые белые кристаллы с температурой плавления 106-107 °С, хорошо растворимые в спирте и ацетоне, и плохо – в воде. Как водные, так и спиртовые растворы лагохилина прозрачны, бесцветны и имеют своеобразно горьковатый и несколько вяжущий вкус. Пользуются в основном 5-10% водные настои и 12% алкогольная настойка, готовящиеся по VIII Государственной фармакопее.

Препараты лагохилуса опьяняющего с успехом применяется при травматических, носовых, легочных, желудочно-кишечных, геморроидальных кровотечениях, а также при гемофилиях А, В, С. Соответственно широк и диапазон клинической сферы препарата: хирургия, урология, гинекология, гематология, терапия, неврология, офтальмология, оториноларингология, дерматология.

Механизм «универсального» гемостатического действия препаратов лагохилуса опьяняющего при различных кровотечениях объясняется в связи с некоторыми его свойствами: ускорение процесса свертывания крови, уменьшение проницаемости сосудов, снижение

уровня артериального давления, седативность и анальгезивность.

Начиная ещё с 1955 года, кроме водного настоя и спиртовой настойки, разрешенных Министерством здравоохранения СССР к применению в лечебной практике, в аптечной продаже появились таблетки с сухим экстрактом лагохилуса, предложенные И.Э. Акоповым и Н.А. Громовой. Ими же разработан также новогаленовый ампулированный препарат для парентерального введения «Лагохилен» (авторское свидетельство № 271719 от 12 марта 1970 г), который одобрен фармакологическим комитетом Министерством здравоохранения СССР [1].

Местное гемостатическое действие лагохилуса было изучено М.М. Мамышевым и П.М. Шорлуян в 1957 г. и в клинике, правда в одиночных случаях при операции аденомэктомии, как известно, сопровождающейся зачастую интенсивным кровотечением. При обкладывании к каждой ране и временном (5-10 минут) тампонировании ложа аденомы достигается остановка кровотечения.

Но в последнее время в связи с увлечением консервативными, малоинвазивными методами лечения и технологиями почти забыто использование гемостатических растительных препаратов при традиционной (открытой) аденомэктомии, к которой в более трети случаев приходится прибегать в практической урологии [2,3,6,7,14,15,16,17,18].

В этом смысле привлекательным является, как нам кажется, настой и настойка из лагохилуса, разрешенные фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР ещё 8 января 1955г., как кровоостанавливающее средство препаратов лагохилуса, с успехом использованного и для гемостаза при аденомэктомии простаты [4,5,8,12].

Только на днях появилась интересная научная работа в этом направлении: выделен, получен и апробирован новый лекарственный препарат «лаговин» из растения *Lagochilus inebrians* [8]. Как известно, ещё в 50-60 годы прошлого века из этого растения был получен дитерпеноид «лагохилин». Препарат лагохилин в эксперименте и при внутривенном введении животным активизирует плазменные ингибиторы, подавляет активность проактиваторов фибринолиза, что приводит угнетению фибринолитической активности крови, которое и требуется для гемостаза в области раневой поверхности ложа удаленной аденомы простаты. Другим положительным эффектом лагохилина является ускорение образования активного тромбoplastина, что происходит в связи с увеличением концентрации и повышением активности VII, IX, XI и XII факторов свертывания крови и тромбоцитов. Этот препарат имеет некоторые недостатки, ограничивающие его

применение в медицине, а именно, не растворяется в воде. Последнее устранено при разработке нового препарата – лагоден, для внутривенного введения, путем многократного химического превращения. Этот единственный, созданный учеными Республики Узбекистан, гемостатик резорбтивного действия, по гемостатической эффективности не уступающий новым аналогам («Лагоден»: Временная Фармакопейная статья. ВФС 42-2037-91). Однако получение этого препарата трудоёмкий процесс, который требует использования дорогостоящих растворителей, катализаторов, т.е. технологически многоступенчатый.

Далимовым Д.Н. и соавт. [8] методом молекулярного капсулирования разработан гемостатик для внутривенного введения на основе лагохилина – лаговин, который отличается простотой по своему методу получения, безопасностью и не уступает по гемостатическому эффекту отечественным и зарубежным аналогам, как например дицинону. Согласно статистически достоверным результатам экспериментальных исследований на различных животных (кролики, крысы, мыши), основанным показаниям количества адгезии и агрегации тромбоцитов в периферической крови, ретракции сгустка, гематокриту, времени кровотечения и резистентности капилляров сосудисто-тромбоцитарный гемостаз превосходит показатели применения дицинона, о чем свидетельствует терапевтический индекс, развивающийся для дицинона 44, а для лаговина 14.

Завершением разработок новых препаратов из лагохилуса по-видимому, к данному моменту является «Лагохин ТМ», произведенного в таблетках по лицензии Novatio UK Limited (Великобритания) с 2008 года (регист. №000311). Сочетание в составе крапивы двудомной, пастушьей сумки, горца змеиного, тысячелистника и татарника способствует многополярной гемостатической активности, но не приводящей к образованию тромбов. Имеющиеся дубильные вещества в составе таблеток Лагохина ТМ, взаимодействуя с белками плазмы, закупоривают поврежденные мелкие сосуды и капилляры, что кстати для гемостаза на раневой поверхности ложа аденомы.

Таким образом, эволюция выделения лекарственных препаратов из дикорастущего растительного сырья лагохилуса опьяняющего можно изобразить в виде следующих этапов (алгоритм):

Из них до сих пор для гемостаза при аденомэктомии наиболее удобным, надежным и экономичным является местное применение настоя и настойки лагохилуса, хотя не исключается сочетание их с таблетированными и в растворе препаратами

Схема.

Этапы получения лекарственных средств из растительного сырья лагохилус опьяняющий

Лагохилус опьяняющий	
сухой экстракт	настой и настойка
лагохилин дитерпеноид	
лагоден	лаговин
лагохин	

В перспективе изучение и разработка новых форм гемостатических коллагеновых пленок на основе производного лагохилина учеными РСЦХ им. академика В. Вахидова и института Биоорганической химии АН РУз [11].

Литература

1. Акопов И.Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение. «Медицина». УзССР. 1986.
2. Акилов Ф.А., Худойберганов У.А., Нуралиев Т.Ю., Худойбердиев Х.Б., Гексалов Б.О. Эпидемиологические аспекты изучения доброкачественной гиперплазии простаты в Республике Каракадпакистан. Сб. науч. тр., посвящены 60 – летию организации кафедры урологии и нефрологии Ташкентского института усовершенствования врачей. Ташкент, 2011.
3. Акилов Ф.А., Рахманов О.М., Мирхамидов Д.М., Алиджанов Ж.Ф. Адаптация вопросника IPSS (Международная шкала оценки простатических симптомов).
4. Аллазов С.А. Мансуров У.М., Турсунов А.Ф. Чреспузырная аденомэктомия и лагохилус. Научн. тр. Московской мед. акад. им. И.М.Сеченова. М. 2009.
5. Аллазов С.А. Мансуров У.М., Эшназаров А. Способы обработки ложа аденомы простаты. Научн. тр. Московской мед. акад. им. И.М.Сеченова. М. 2009
6. Глыбочко П.В., Анафин Т.Г., Шалекенов С.Б. Первый опыт применения лазерного аппарата «UroBeat» в лечении больных с аденомой предстательной железы в Казахстане. Урология 2011; 5: 65-67.
7. Глыбочко П.В., Локшин К.Л., Гаджиева З.К., Винаров А.З., Тангриберганов М.Р. Эффективность солифенацина после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии простаты. Хирургия узбекистана; 2012; №1:15-18.
8. Далимов Д.Н., Выпова Н.Л., Матчанов А.Д., Гафуров М.Б., Далимова С.Н., Исламов А.Х., Собирова Ф.А. Механизм действия лаговина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Мед. ж. Узб. 2011; 4: 111-113.
9. Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Исламов А.Х., Тлеганов Р.Т., Бозорова Н.Х., Собирова Ф.А. Сравнительное изучение дикорастущей и культурной форм *Lagochilus inebrians*. Химия растительного сырья. 2011; 2: 189-190.
10. Зайнутдинов У.Н., Исламов Р., Далимов Д.Н., Абдурахманов Т.Р., Матчанов А.Д., Выпова Н.Л. Гемостатическая активность дитерпеноидов группы лагохилина и её связь со структурой. Химия природных соединений. 2002.
11. Мирсаматов М.М., Зайнутдинов О.У., Паканаев А.А. Оценка гемостатической эффективности лагодена после аденомэктомии простаты. Матер. научно-практ. конф. Ташкент 1993; 2: 195-201.
12. Саидханов Б.А., Алимов М.М., Далимов Д.Н., Туракулов А.Б., Азимова М.Т. Гемостатические субстанции, применяемые при паренхиматозных кровотечениях. Хирургия Узбекистана 2012; 1: 61-63.
13. Тураева Д.Т., Выпова Н.Л., Далимова С.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Ниязимбетова Д. Влияние препарата Лаговин на процесс свертывания крови в опытах *in vitro*. Доклады А.Н. РУз. 2008.
14. Тиктинский О.Л. Заболевания предстательной железы. Руководство. Оперативное лечение. СПб: Питер. 2006; 437-452.
15. Ханно Ф.М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. Руководство по клинической урологии 3 изд. М. 2006; 544.
16. Malkowich S.B. Superficial bladder cancer: The role of molecular markers in the treatment of high – risk superficial disease. *Semin. Urol. Oncol.* 1997; 15: 169-178.
17. Nickel J. Clinical evolution of patients pressing with BPH. *Europ. Urol. (suppl.)* 2003; 2: 11-18.
18. Roberts R., Lieber M. Anticoagulation treatment of thrombosis in Urology. *Urol. Clin. North. Am.* 1999; 26: 737-751.

У.Д.К. 611- 089. 163+611.441

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД В ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ: ПУТИ РЕШЕНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ**Жониев Санжар Шухратович****Ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Самаркандского государственного медицинского института Самарканд Узбекистан****Joniyev Sanjar Shukhratovich****Assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Samarkand State Medical Institute Samarkand Uzbekistan****Муминов Абдухалим**

**АССИСТЕНТ КАФЕДРЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ, САМАРКАНДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА САМАРКАНД УЗБЕКИСТАН**

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.764](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.764)

Жониев Санжар Шухратович

*Ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
Самаркандского государственного медицинского института
Самарканд Узбекистан*

Муминов Абдухалим

*Ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
Самаркандского государственного медицинского института
Самарканд Узбекистан*

Хушвактов Улмас Офтадил угли

*Магистр кафедры анестезиологии и реаниматологии,
Самаркандского государственного медицинского института
Самарканд Узбекистан*

Joniyev Sanjar Shukhratovich

*Assistant,
Department of Anesthesiology and Intensive Care,
Samarkand State Medical Institute Samarkand Uzbekistan*

Muminov Abdusalim

*Assistant,
Department of Anesthesiology and Intensive Care,
Samarkand State Medical Institute
Samarkand Uzbekistan*

Khushvaktov Ulmas Oftadil ugli

*Master of the Department of Anesthesiology and Intensive Care,
Samarkand State Medical Institute
Samarkand Uzbekistan*

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты предоперационной подготовки, анестезии и хирургического лечения 72 больных, оперированных по поводу зоба. Описывается новый подход к предоперационной подготовке. Показана эффективность в предоперационном периоде применения стресс-протекторной подготовки с использованием сибазона и дроперидола и анестезиологического пособия с использованием кетамина и преимущества данного метода по сравнению со другими методами общей анестезии.

ABSTRACT

The results of surgical treatment, preoperative preparation and anesthesia of 72 patients operated on goiter are presented in the article. A new approach to stress-protective preoperative therapy is suggested. The efficacy of anesthesia with of ketamine and advantages of this approach in comparison with standard general anesthesia are shown.

Ключевые слова: предоперационная подготовка, анестезия, щитовидная железа, зоб

Key words: Preoperative preparation, anesthesia, thyroid gland, goiter.

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост числа заболеваний щитовидной железы. Значительное количество населения, проживающих на территории Узбекистана, имеют явные или скрытые функциональные нарушения со стороны щитовидной железе [6]. Нередко этот вид заболевания щитовидной железы являются ведущей в группе эндокринных заболеваний, основным способом лечения которых являются оперативные вмешательства. Надо иметь виду что при операциях на щитовидной железе важно применение оптимального метода обезболивания, который позволил бы предупредить проявления патологических реакций, связанных с характером основного и сопутствующих заболеваний. Анестезиология пока не знает идеальных и универсальных решений проблемы защиты пациента от хирургической агрессии. Наиболее обоснованным представляется мультимодальный

подход который подразумевает многоуровневую, многоцелевую антиноцицепцию, при которой максимум эффекта (за счёт синергизма или суммации действия) сочетается с минимумом побочных проявлений [6].

Цель работы: Оценка эффективности предоперационной подготовки и видов анестезиологической пособия при операциях на щитовидной железе.

Материал и методы:

Исследования проводилась в 1-клинике СамГосМи. Под наблюдением находились 72 больных, оперированных по поводу зоба. В соответствии с целью и задачами данного исследования, в зависимости от варианта предоперационного подготовки и анестезии пациенты были разделены на две группы. Среди обследованных больных было 8 мужчин (11,1%) и 64 женщины (88,9%) в возрасте от 32 до 68 лет. По

возрасту, больные распределились следующим образом: от 32-45 лет – 13 человек (18,05 %), 46-60 лет – 49 человека (74,7 %), старше 60 лет – 10 человек (7,2%). Длительность анамнеза по зубу составила в среднем $3,3 \pm 2$ года. Объективный статус по классификации американского общества анестезиологов (ASA) II - 39 (54, 1%), III - 28 (38,9%), IV - 5 (6,9%). Сопутствующая патология: артериальная гипертензия (35 случаев), ожирение (11 случаев), сахарный диабет 2-го типа (18 случаев), ишемическая болезнь сердца (21 случаев), хронический пиелонефрит (11 случаев), хронический холецистит (5 случая). Были оперированы больные с узловым (многоузловым) эутиреоидным коллоидным зобом, узловым (многоузловым) токсическим зобом. Выполнены следующие операции: струмэктомия (14 случаев), гемиструмэктомия (24 случая), гемиструмэктомия с удалением перешейка (7 случаев), предельно субтотальная-субфациальная струмэктомия (11 случаев). Средняя продолжительность операции — 50 ± 13 мин. Первая группа (контрольная - $n=34$) – пациенты, которым проведена традиционная предоперационная терапия и проведена стандартная методика анестезии. II группа (исследуемая - $n=38$) - пациенты, в предоперационной подготовке которых проведена стресс протекторная и адаптогенная терапия сибазоном и дроперидолом. В 1-й группе на операционном столе премедикация: фентанил 0,002 мг/кг, сибазон 5 мг, атропин 0,005 — 0,008 мг/кг. Вводный наркоз — тиопентал Na 4 — 7 мг/кг. Интубацию проводили на фоне миоплегии дитиллином (100мг). Для поддержания анестезии использовали пропофол 2 — 4 мг/кг/ч, фентанил 5 — 8 мкг кг/ч, дроперидол 0,05 — 0,1 мг/кг. Пациентам 2-й группы в течение 3 дней до операции в 20.00 часов в/м вводился сибазон 0,2-0,5 мг/кг. В премедикацию, в дополнение к стандартной, в/м за 30-40 минут до операции вводили сибазон в дозе 0,3-0.5 мг/кг и дроперидол 0,05-0,1 мг/кг. Вводный наркоз — тиопентал Na 4 — 7 мг/кг. Интубация на фоне миоплегии дитиллином (100 мг). Для поддержания анестезии использовали пропофол 2 — 4 мг/ кг/ч, фентанил 3 — 5 мкг/ кг/ч, дроперидол 0,05 — 0,1 мг/кг, кетамин 0,5 мг/кг. Для объективной оценки эффективности предоперационной подготовки и адекватности анестезии исследовались параметры гемодинамики: систолическое артериальное давление (АДс, мм.рт.ст.), диастолическое артериальное давление (АДд, мм.рт.ст.), частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) определяли в динамике монитором «ARGUS TM-7» фирмы «SCHILLER». Среднее динамическое артериальное давление (САД, мм.рт.ст.) $САД = АДд + 1/3 (АДс - АДд)$ (Б. Фолков, Э. Нил, 1976). Исследовали концентрацию глюкозы, лактата, SpO_2 , гормональные показатели (кортизол, свободный T_3 , ТТГ) иммуноферментативном анализаторе STAR-FAX(США). Уровень седации определялся по шкале Ramsay (M. A. Ramsay, 1974) через 40 минут после проведения премедикации. Исследование показателей гемодинамики проводилось

пятикратно: при поступлении, за 2 дня, за 1 дня, в интраоперационном периоде, в 1-й сутки после операции. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи электронных таблиц «Microsoft Excel» и прикладной программы «Statistica 6.0» на базе персонального компьютера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наши исследования показали, что исходные показатели центральной гемодинамики у больных в обеих группах достоверно не отличались друг от друга. Проводя этапное наблюдение за изменениями центральной гемодинамики, мы обнаружили, что у пациентов контрольной группы уже на предоперационном этапе, до начала индукции в анестезию, отмечается достоверное повышение АДс, АДд, САД и ЧСС ($p<0,05$) по сравнению с исходными показателями. Так, после выполнения премедикации, у пациентов контрольной группы отмечается достоверное повышение АДс на 4,8% ($p<0,001$), АДд на 6,9% ($p<0,001$), САД на 5,5% ($p<0,01$), ЧСС на 4,4% ($p<0,05$) относительно исходных значений. Число сердечных сокращений, среднее артериальное давление в течении трех дней до операции было стабильно повышенным и несмотря на проводимую традиционную гипотензивную терапию тенденции к снижению не наблюдалось. Примечательно и то, что несмотря на проведенную традиционную премедикацию число сердечных сокращений было повышенным по сравнению с предыдущими днями.

Обращает на себя внимание и тот факт, что у 4 пациентов контрольной группы с исходной артериальной гипертензией, плановое оперативное вмешательство пришлось отменить в связи с высокими цифрами артериального давления, (выше 180/100 мм.рт.ст.) в день операции, несмотря на постоянный прием гипотензивных препаратов в предоперационном периоде, что по нашему мнению безусловно связано с психо - эмоциональной реакцией пациента на ожидание операции и наркоза. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что у больных контрольной группы наблюдаются значимые изменения артериального давления и ЧСС, которые являются следствием воздействия на организм пациента стрессовых и иных неблагоприятных факторов, действующих на организм пациента в периоперационном периоде. Данные нарушения не блокируются полностью премедикацией, анестезией, инфузионной терапией и усиливаются под влиянием оперативного вмешательства. Анализ показателей центральной гемодинамики у пациентов исследуемой группы показал, что в предоперационном периоде, на первых пяти этапах исследования (за 3 дня, за 2 дня, за 1 день до операции, премедикация), на фоне применения сибазона и дроперидола отмечается плановое снижение АДс, АДд, САД, ЧСС по сравнению с исходными показателями, но в пределах физиологической нормы. За 2 дня до операции регистрировалось достоверное снижение АДс на 4,2% ($p<0,005$), АДд на 4,3% ($p<0,01$), САД на 4,2% ($p<0,01$), ЧСС на 3,9% ($p<0,05$) по сравнению с

первым этапом. После выполнения премедикации АДс ниже исходных цифр на 3,4% ($p < 0,01$), АДд на 5,3% ($p < 0,001$), САД на 4,5% ($p < 0,001$), ЧСС на 4,6% ($p < 0,05$). Данные изменения показателей центральной гемодинамики положительны и обусловлены стабилизацией нейровегетативной системы на фоне применения сибазона и дроперидола, так как само поступление в стационар для большинства пациентов уже является стрессовой ситуацией.

При анализе уровня предоперационной седации было выявлено, что у 80% пациентов контрольной группы эффект премедикации неудовлетворительный, он выражался в эмоциональном напряжении тревожности, беспокойстве, страхе пациентов перед операцией. В исследуемой группе уровень предоперационной седации в 100 % случаев был адекватным.

На травматичном этапе операции выявлено достоверное повышение средних значений АД_р в 1-й группе на 19,2 % ($p < 0,05$), во 2-й группе — на 12 % ($p < 0,05$). ЧСС в наиболее травматичных этап операции увеличивалась на 15,6 % ($p < 0,05$) в 1-й группе и на 16 % ($p < 0,05$) — во 2-й. Эти изменения свидетельствовали о гипердинамической реакции сердечнососудистой системы, активации нейровегетативной системы. Значимых различий между двумя группами на данном этапе исследования не выявлено ($p > 0,05$). АД_{ср} возвращалось к норме во 2-й группе после окончания операции, а в 1-й группе только к первым суткам после операции. В послеоперационном периоде показатели ЧСС оставались стабильными. Во всех группах в течение анестезии и в раннем послеоперационном периоде SpO₂ оставалась на нормальном уровне 97 — 99 %.

Выводы: 1. В периоперационном периоде у больных, оперируемых по поводу заболеваний щитовидной железы, возникают нежелательные гемодинамические, вегетативные и нейроэндокринные реакции организма, которые отрицательно влияют на течение периоперационного периода и анестезиологического пособия.

2. Применение сибазона и дроперидола у больных, оперируемых по поводу заболеваний щитовидной железы, способствует снижению эмоционального напряжения, тревожности, беспокойства, обеспечивая адекватный уровень предоперационной седации, позволяет дифференцированно подойти к введению гипнотиков и наркотических анальгетиков, минимизировать их негативные эффекты и дозы.

Литература:

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремниевская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология (руководство). — М.: Медицина, 2007. — 816 с.

2. Бабажанов А.С., Жониев С.Ш. Предоперационная подготовка при патологии щитовидной железы // Анестезиология и реаниматология. 2015. №4(S). С. 46-47

3. Жониев С.Ш., Рахимов А.У., Бабажанов А.С. Значение биохимических показателей при предоперационной подготовки больных узловым зобом // Science and world. 2013. №10. С.136

4. Жониев С.Ш. Значение и сравнительная характеристика некоторых кардиальных симптомов у больных с патологией щитовидной железы в предоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. 2015. №4(S). С. 47-48

5. Жониев С.Ш. Улучшение результатов предоперационной подготовки с применением глюкокортикостероидных препаратов у больных узловым зобом // Анестезиология и реаниматология. 2015. №4(S). С. 46-48

6. Жониев С.Ш., Бабажанов А.С., Хушнаев С., Султанова С. Улучшение методов предоперационной подготовки и анестезии в периоперационном периоде заболеваний щитовидной железы // European research. 2018. №5. С.139-142

7. Жониев С.Ш., Рахимов А.У. Стресспротекторная терапия как метод пролонгированной премедикации при хирургических вмешательствах // Анестезиология и реаниматология. 2015. №4(S). С. 44-46

8. Жониев С.Ш., Пардаев Ш.К., Муминов А.А. Использование модифицированного метода предоперационной подготовки и анестезии в хирургии щитовидной железы // International scientific review of the problems of natural sciences and medicine Boston. 2019. С. 177-189

9. Иванкова Е.Н., Голуб И.Е., Пинский Е.Н. и др. «Оптимизация анестезиологического пособия при оперативном лечении больных с заболеваниями щитовидной железы». Челябинск, Современные аспекты хирургической эндокринологии, 2010. — с.93-95.

10. Исмаилов С.И., Алимджанов Н.А., Рашидов М.М., Каримова М., Каюмова Н.Л., Бабаханов Б.Х. Оценка эффективности хирургического метода лечения узлового зоба // Проблемы биологии и медицины. 2007. №1 (47). С.26-

11. Королева О.В. Анестезиологическое обеспечение операции на щитовидной железе с использованием низкочастотной анестезии с севораном. Дис. .. канд. мед. наук. — Новосибирск, 2008. — 227с

12. Рахимов А.У., Жониев С.Ш. Особенности предоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом при сопутствующей артериальной гипертензии // Анестезиология и реаниматология. 2015. №4(S). С. 106-107

13. Рахимов А.У., Жониев С.Ш. Оценка эффективности премедикации у больных спатологией щитовидной железы в предоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. 2015. №4(S). С. 45-46

14. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы // Клиническая медицина. -2006.-№8. -С. 61-65.

15. Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушении функции щитовидной железы: автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб, 2005. - 21с.

16. Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia and analgesia and outcome // SAJAA. – 2008. №14(1). – P. 19-20

Сведения об авторах

Жониев Санжар Шухратович – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Самаркандского государственного медицинского института (Самарканд, Узбекистан), +998901921860,

УДК 633.511:575.127.2

**ПРОДУКТИВНОСТЬ РАСТЕНИЙ ГИБРИДОВ F_1 , ПОЛУЧЕННЫХ СКРЕЩИВАНИЕМ
КАРЛИКОВЫХ И НИЗКОРОСЛЫХ ЛИНИЙ И ВЫСОКОРОСЛЫХ СОРТОВ ХЛОПЧАТНИКА
ВИДА *G. HIRSUTUM* L.**

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.765](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.765)

Исраилов Муртазо Жораевич

*к.с/х.н., старший научный сотр. кафедры «Генетика»
Национального университета Узбекистана им.М.Улугбека,
Ташкент*

Муратов Гайрат Азатович

*д.б.н., проф., кафедры «Биотехнология и микробиология»
Национального университета Узбекистана им.М.Улугбека,
Ташкент*

Бобоев Сайфулла Гафурович

*д.б.н., зав.кафедрой «Генетика»
Национального университета Узбекистана им.М.Улугбека,
Ташкент*

Муратов Азат

*к.х.н., старший научный сотр. кафедры «Генетика»
Национального университета Узбекистана им.М.Улугбека,
Ташкент*

АННОТАЦИЯ

В данной статье приводятся результаты анализа исследований по изменчивости признака продуктивности растений и её компонентов у гибридов F_1 хлопчатника, полученных на основе полного диаллельного скрещивания карликовой, низкорослой линий с высокорослыми сортами хлопчатника вида *G.hirsutum* L. Выявлено, что у гибридов F_1 по урожаю хлопка-сырца и ее составляющих элементов, в зависимости от генотипов родительских компонентов и комбинациями скрещиваний изменяется по-разному. При этом у гибридов F_1 признак продуктивности растений и её компонентов обнаруживается доминирование и сверхдоминирование признаков лучшего и худшего родителей, а также промежуточный тип наследования. Установлено, что признаки количества коробочек и урожайность хлопка-сырца на одно растение у высокорослых сортов управляется преимущественно доминантными генами, а масса-сырца одной коробочки этих сортов контролируется преимущественно рецессивными генами.

ABSTRACT

This article presents the results of an analysis of studies on the variability of the trait of plant productivity and its components in cotton F_1 hybrids, obtained on the basis of complete diallel crossing of dwarf, low-growing lines with tall cotton varieties of the species *G. hirsutum* L. It was revealed that in F_1 hybrids according to the harvest of raw cotton and its constituent elements, it varies differently depending on the genotypes of the parent components and combinations of crosses. Moreover, in F_1 hybrids, a sign of the productivity of plants and its components shows dominance and overdomination of the signs of better and worse parents, as well as an intermediate type of inheritance. It has been established that the indicator of the number of bolls and the yield of raw cotton per plant in tall varieties is controlled mainly by dominant genes, and the raw mass of one box of these varieties is controlled mainly by recessive genes.

Ключевые слова: Хлопчатник, карликовая линия, низкорослая линия, высокорослый сорт, диаллельное скрещивание, гибриды, урожайность на одно растение, число коробочек на одно растение, масса-сырца одной коробочки.

Key words: Cotton, dwarf line, short line, tall variety, diallelic crosses, hybrids, yield per plant, number of bales per plant, raw mass of one box.

Введение. Узбекистан был, есть и остаётся крупнейшим в мире производителем и экспортером хлопкового волокна и хлопковой продукции. Поэтому возникает необходимость выведения и внедрения в производство всё новых скороспелых, высокоурожайных, устойчивых к заболеваниям

сортов хлопчатника. Они, наряду с хорошими технологическими качествами волокна, должны быть приспособлены к определенным почвенно-климатическим условиям, а также механизированной обработке и машинной уборке хлопка-сырца (*Постановление № 21 КМ РУз от*

14 января 2020г.). Следует отметить, что при узкорядных посевах низкорослых сортов, т.е. загущенность растений на единицу посевной площади резко увеличивается, что способствует дружности созревания и получению высоких урожаев хлопчатника. Это, в свою очередь, позволяет значительно сократить период сбора урожая хлопкоуборочной машиной и перейти на одноразовую механизированную уборку урожая, что является главным фактором в интенсификации возделывания хлопчатника.

В настоящее время, во всем мире проводятся различные генетические и селекционные исследования, разработки и создаются программы, способствующие выведению скороспелых, а также высоко выходных низкорослых сортов хлопчатника [1-4, 8, 10, 12,15]. Основной задачей этих исследований и программ является мобилизация ценных генов диких и рудеральных форм и линий хлопчатника, а также перенос полезных генов донорного родителя в геном элитного родителя, который осуществляется с использованием различных методов гибридизации.

Известно, что продуктивность хлопчатника является одним из важных признаков, от которого зависит рентабельность и экономическая эффективность его возделывания. Использование низкорослых и карликовых сортов интенсивного типа в посевах с большой густотой стояния растений 750 тыс/га и более позволит решить главную задачу, стоящих перед хлопководством - резко повысить урожайность при раннем его созревании, и самое главное, перейти к одноразовой механизированной уборке урожая [6,7,9-11]. Следовательно, в последние годы, генетики и селекционеры нашей республики уделяют большое внимание созданию низкорослых сортов интенсивного типа. Основной целью их создания является осуществление посева с большой густотой стояния растений хлопчатника, как одного из наиболее эффективных способа дальнейшего повышения хозяйственно-ценных признаков как: продуктивность, скороспелость и других количественных признаков хлопчатника [6-8,10,11]. Это, в свою очередь, может быть наиболее важным решением проблемы механизированной уборки урожая хлопчатника.

Настоящая работа посвящена изучению продуктивности и некоторых её компонентов растений гибридов F_1 , полученных скрещиванием карликовой и низкорослых линий, а также высокорослых сортов хлопчатника вида *G.hirsutum* L., т.е. контрастно различающихся по высоте растений.

Материал и методы исследования. При гибридизации в качестве низкорослых родителей участвовали: - карликовая линия - Л-02, с высотой растений 40-50 см; - низкорослая линия - Л-55-М, с высотой растений 50-60 см, а также низкорослая линия - 3317-У, с высотой главного стебля растений 60-70 см. Высокорослыми родителями служили районированные сорта: - скороспелый сорт Ташкент-6 и относительно позднеспелый сорт -141.

Гибриды F_1 , были получены диаллельной гибридизацией с участием: 1-ой карликовой, 2-х низкорослых линий и 2-х высокорослых районированных сортов хлопчатника. Использованные оба высокорослые сорта по качеству волокна отвечали нормативным требованиям текстильной промышленности 1У типа, в то же время сорт 141 обладает большим запасом длины, а Ташкент-6 - выходом волокна. В общем, были изучены 20 комбинаций гибридов, а также 5 самоопыленных родителей. Участвующие, в качестве исходного материала при гибридизации, родительские линии и сорта, относятся к виду *G.hirsutum* L. хлопчатника. Опыты проводили на здоровом, мало зараженном вилтовом участке, где агротехника в годы проведения опытов была сравнительно одинаковой. Посев семян в родительском питомнике хлопчатника проводили ручным способом в шести рядковых 25 луночных делянках по схеме 60x30x1 в оптимальные сроки. Агротехнические мероприятия проводили согласно рекомендованной методике в центральном экспериментальном хозяйстве института. Для гибридизации брали типичные, хорошо развитые растения родительских форм. Скрещивания проводили по схеме полной диаллельной гибридизации общепринятой методике в селекционных учреждениях. Промеры роста и развития признаков скороспелости, продуктивности и их компонентов проводили на пронумерованных и заранее этикетированных растениях. Математическую обработку полученных цифровых данных проводили по [5]. Для определения наименьших существенных различий вариантами данных гибридов F_1 подвергали дисперсионному анализу, а затем приступили к определению комбинационной способности по первой модели Гриффинга [13]. Составляли таблицу дисперсионного анализа и определяли существенность различий вариантов ОКС и СКС по критерию Фишера. В случае существенности различий сортов по ОКС и СКС и отсутствия реципрокных различий вычисляли эффекты ОКС и СКС, их стандартные ошибки и варианты эффектов ОКС. После этого приступали к генетическому анализу по модели Хеймана [14]. При отсутствии эпистаза строили график зависимости $V_r - W_r$ по показателями V_d/W_d и V_r/W_r (крайние доминантные и рецессивные точки). Строили линии регрессии, которые, как уже было отмечено, пересекают ось oWr под углом 45° . Статистическую обработку полученных результатов проводили [5], с использованием компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. В результате проведения полной диаллельной гибридизации карликовой (Л-02) и низкорослых (Л-3317-У, Л-55-М) линий с высокорослыми сортами хлопчатника Ташкент-6 и 141 нами были получены 20 внутривидовых гибридных комбинаций хлопчатника. Продуктивность хлопчатника является сложным полимерным признаком, контролируемый множеством аллельных и

неаллельных генов и складывается из числа коробочек на растение, массы -сырца одной коробочки и ряда других элементов признака как: количество семян на коробочке, количество и длина волокна разрывающихся на семенах и др.

Выбранные нами исходные формы четко различались между собой по компонентам продуктивности. Среди изученных родительских компонентов растения низкорослой скороспелой линии Л-3317-У оказалась самой плодovitой, которая в среднем к осени имела по полноценных коробочек (табл.1). У растений высокорослых сортов 141 и Ташкент-6 также выявлены высокие показатели по количеству коробочек на одно

растение, соответственно по 15,7 и 15,0, что на 2,4-7,4 шт. больше, чем у других исходных форм. Среди изученных исходных форм карликовая линия Л-02 имела самый минимальный показатель по числу коробочек на одно растение (5,3 шт.). Как видно из данных таблицы 1, самой повышенной массой сырца одной коробочки обладал высокорослый сорт 141 (6,3 г), а скороспелый высокорослый сорт Ташкент-6 по этим показателям был вторым (5,9 г). Самым минимальным весом массы-сырца одной коробочки обладало растение низкорослой линии Л-3317-У, крупность коробочек которой равнялась 3,9 г. У карлика Л-02 и низкорослой линии Л-55-М этот

Таблица 1

Показатели продуктивности растений и ее компонентов у гибридов F₁ и родительских форм

№	Сорта, линии и гибридные комбинации	Урожайность на одно растение, г		Количество коробочек на одно растение, шт.		Масса-сырца одной коробочки, г	
		\bar{X}	hp	\bar{X}	hp	\bar{X}	hp
1	Л-02	40.3		8.3		5.4	
2	Л-3317-У	57.7	17	17		3.9	
3	Л-55-М	59.1		13.3		5.0	
4	Ташкент-6	79.0		15		5.9	
5	141	76.1		15.7		6.3	
6	Л-02 x Ташкент-6	67.4	0.43	12.7	0.03	5.7	0.20
7	Л-02 x 141	70.1	0.66	16.3	1.23	5.9	0.11
8	Л-02 x Л-3317-У	54.7	0.66	11.3	0.19	5.0	0.47
9	Л-02 x Л-55-М	60.8	1.18	15.0	1.68	5.0	-1.00
10	Л-3317-У x Таш-6	67.9	-0.05	16.0	0.00	4.4	-0.50
11	Л-3317-У x 141	63.8	-0.34	17.7	2.17	4.0	0.92
12	Л-3317-У x Л-02	60.6	1.34	19.0	1.47	3.9	-1.00
13	Л-3317-У x Л-55-М	60.5	3.57	17.0	1.00	4.6	0.09
14	Л-55-М x Таш-6	78.7	0.01	19.0	6.00	5.2	-0.56
15	Л-55-М x 141	70.7	0.36	15.0	0.59	5.9	0.38
16	Л-55-М x Л-02	58.0	0.88	11.7	0.36	5.4	1.00
17	Л-55-М x Л-3317-У	58.4	0.00	15.0	0.11	4.3	0.27
18	Ташкент-6 x 141	82.6	3.57	17.3	6.33	6.8	3.50
19	Ташкент-6x Л-02	72.6	0.69	15.3	1.09	5.7	-0.03
20	Таш-6x Л-3317-У	72.7	0.38	17.3	1.30	4.6	-0.30
21	Таш-6 x Л-55—М	74.9	0.59	17.3	3.88	5.1	-0.78
22	141 x Ташкент-6	84.9	5.21	16.0	2.00	6.4	1.50
23	141 x Л-02	70.7	0.70	17.3	1.51	6.0	0.33
24	141 x Л-3317-У	72.7	0.62	19.0	4.33	5.1	0.00
25	141 x Л-55-М	82.6	1.76	15.3	0.76	6.1	0.69

показатель оказался промежуточным между крупно- и мелко коробочными исходными формами. Скороспелый высокорослый сорт Ташкент-6 по урожаю хлопка- сырца среди изученных исходных форм занял первое место, где средний показатель урожайности сырца на одно растение равен 79,0 г. Другой высокорослый, но относительно поздноспелый сорт 141 по урожаю хлопка-сырца на одно растение занимает второе место (76,1 г). Растения карликовой линии Л-02 оказались самыми низкоурожайными, где урожай хлопка-сырца на одно растение равен 40,3 г. Это связано с карликовостью, т.е. с малым количеством симподиальных ветвей, соответственно полноцен-

ных коробочек на растение. В то время по показателям урожая хлопка-сырца линии Л-3317-У и Л-55-М занимают промежуточное положение между высокой и низкорослыми родителями. Т.е. урожай хлопка-сырца на одно растение, соответственно составляют 57,7 и 59,1 г.

Результаты дисперсионного анализа показали, что родительские компоненты по урожаю хлопка-сырца, количеству коробочек на одно растение и массы-сырца одной коробочки существенно различались. После доказательства существенных различий между сортами и линиями мы приступили к определению эффектов ОКС и варианс СКС (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты дисперсионного анализа признаков урожайности
родительских линий и сортов хлопчатника**

№	Элементы дисперсионного анализа	Степень свободы	Средние квадраты		
			Масса сырца одной коробочки	Число коробочек на одно растение	Урожайность на одно растение
1.	Общие	74	0,62	6,47	213,39
2.	Варианты	24	0,01	2,52	0,29
3.	Повторения	2	1,89	17,95	642,25
4.	Случайные	48	0,01	0,90	7,85
5.	ОКС	4	2,77	16,65	785,23
6.	СКС	10	0,46	2,10	198,20
7.	РЭ	10	0,28	2,50	75,03

Данные таблицы, полученные с применением первой модели Гриффинга, свидетельствуют, что самый высокий эффект ОКС по урожаю хлопка-сырца на одно растение и ее составляющими элементами обнаружен у высокорослых сортов Ташкент-6 и 141. Самой низкопродуктивной была карликовая линия Л-02, у которой эффект ОКС был минимальным с его отрицательными значениями. Низкорослая линия Л-55-М также отличалась малой продуктивностью. Поэтому у данной линии значение эффекта ОКС по урожаю хлопка-сырца с ее составляющими элементами было отрицательным. Среди изученных родительских пар низкорослая линия Л-3317-У по количеству коробочек на одно растения имела высокий эффект ОКС, а по урожаю хлопка-сырца на одно растение и массы-сырца одной коробочки эффекты ОКС были низкими с отрицательными значениями. С целью установления генетической детерминации признаков у исходных форм был проведен анализ по модели Хеймана. Анализ однородности по разности дисперсий V_r и коварианс W_r показал на отсутствие эпистатических взаимодействий генов, что позволило перейти к построению графика регрессии. Такая картина позволяет нам судить о том, что признак повышения урожайности хлопка-сырца на одно растение у этих материалов управляется преимущественно доминантными генами. Низкая урожайность растений карликовой линии Л-02 управляется преимущественно рецессивными генами, а урожайность хлопка-сырца на одно растение у низкорослой линии Л-55-М управляется равным соотношением как доминантных, так и рецессивных генов.

По количеству коробочек на одно растение высокорослые сорта 141 и Ташкент-6 расположились у самого конца линии регрессии. Это указывает на то, что у этих сортов повышение числа коробочек на одно растение управляется преимущественно доминантными генами. Растения карликовой линии Л-02 имели самый низкий показатель по данному признаку и расположились у самого верхнего конца линии регрессии. Это свидетельствует о том, что минимальное количество коробочек на растение

как и его урожайность на одно растение контролируется преимущественно рецессивными генами.

По массе - сырца одной коробочки наблюдается несколько иная картина. Выше было отмечено, что у сорта 141 урожайность хлопка-сырца и количество коробочек на одно растение управляется преимущественно доминантными генами. Однако, масса хлопка-сырца одной коробочки у данного сорта контролируется рецессивными генами, т.к. точка расположения сорта 141 находится у самого верхнего конца линии регрессии. Аналогичная картина наблюдается также и по сорту Ташкент-6. Среди изученных родительских форм линия Л-3317-У, имея низкий показатель по массе-сырца одной коробочки, расположилась у самой нижней части линии регрессии, т.е. управляется преимущественно доминантными генами. Линии Л-02 и Л-55-М по крупности коробочек расположились в средней части линии регрессии, что указывает на равную долю действия как доминантных, так и рецессивных генов.

Заключение. Таким образом, на основании проведенных исследований выявлено, что у гибридов F_1 по урожаю хлопка-сырца и ее составляющих элементов, в зависимости от генотипов родительских компонентов и комбинациями скрещиваний изменяется по-разному. При этом у гибридов F_1 обнаруживается доминирование и сверхдоминирование признаков лучшего и худшего родителей, а также промежуточный тип наследования. Установлено, что признак количества коробочек и урожайность хлопка-сырца на одно растение у высокорослых сортов управляется преимущественно доминантными генами, а масса-сырца одной коробочки этих сортов контролируется преимущественно рецессивными генами. Анализ продуктивности родительских форм позволил заключить, что лучшими по продуктивности, комбинационной способности и доминантному типу генетического контроля оказались высокорослые сорта Ташкент-6 и 141. Следовательно, у гибридов, полученных с участием этих сортов большая вероятность выщепления урожайных особей в ранних поколениях, что делает

более эффективным действие отбора в начальных этапах селекции. Полученные в данной работе результаты, несомненно, могут быть использованы селекционерами при создании низкорослых скороспелых, высокоурожайных сортов хлопчатника, приспособленных и педназначенных к механизированной уборке урожая хлопка.

Список литературы:

1. Акмурадов Ш. Особенности карликовых и полкарликовых форм хлопчатника // Хлопководство. 1978, № 7, С.34-35.
2. Ахмедов К.Х. Наследование высоты растений и ее корреляция со скороспелостью и урожайностью хлопчатника. // Автореф. дисс. . . канд.с/х.наук. Ташкент, 1988, 23 с.
3. Бобоев С.Г, Муратов Г.А. Межвидовая гибридизация хлопчатника. // Монография. Ташкент, Изд-во «Nishon-Noshir», 2016, 178 с.
4. Джаббаров Х. Скороспелый карликовый мутант // Ж.: Хлопководство. 1970, № 8, с.30.
5. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта. // Москва, Колос, 1985, 351 с.
6. Мирахмедов С.М. Пути создания карликовых сортов хлопчатника // Хлопководство. Ташкент, 1977, № 3, с.37-38.
7. Мирахмедов С.М., Цыба А.Т. Селекция карликовых сортов хлопчатника в США // Хлопководство, Ташкент, 1979, № 8, с.40.
8. Симонгулян Н.Г. Комбинационная способность и наследуемость признаков хлопчатника. Ташкент, Изд-во «Фан», 1977, 144 с.
9. Симонгулян Н.Г., Лейсхрам О., Ибрагимов П. Пути создания низкорослых гибридов // Хлопководство. 1985, № 5, с.30-33.
10. Тяминов А.Р. Карликовая форма хлопчатника // Хлопководство, 1978, № 1, с.29.
11. Узаков Ю.Ф., Ким Р.Г. К селекции карликовых сортов хлопчатника // Сб. Труды ВНИИССХ, Ташкент, 1982, Вып.19, с.134-141
12. Узаков Ю.Ф., Ахмедов К.Х. Наследование низкорослости растений при экологически отдаленной гибридизации хлопчатника // Актуальные вопросы генетики и селекции хлопчатника. Сб. Научные труды ТашСХИ, Ташкент, 1987, с.26-35.
13. Ahmad M., Khan N.U., Mohammad F., Munir I., Shaheen S. Genetic potential and heritability studies for some polygenic traits in cotton (*G. hirsutum* L.). // Pakistan Journal of Botany. 2011, Vol. 43, Issue: 3, – pp. 1713-1718.
14. Griffing B. Concepts of general and specific combining ability in relation to diallel crossing systems. // Austral.J.Biol.Sci., 1956, 9, pp.463-493; Genetics II, 1958, 43, p.63.
15. Hayman B.J. The Theory and analysis of diallel crosses. // Genetics, 1956, vol.43, pp. 63-65.
16. Krishnamurty R., Hansy S. Combining ability of parents in *G. hirsutum* L. // J. of Agr. Boiology., 1979, Vol. 50, -pp.425-430.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ»

Каскулова Д.З.

*Студентка 3-го курса Института стоматологии
и челюстно-лицевой хирургии
Кабардино-Балкарского госуниверситета,
г. Нальчик*

Актуальность. Наличие ортодонтических конструкций в полости рта приводит к развитию патологии тканей пародонта. В связи с постоянным нахождением чужеродного раздражающего фактора в виде ортодонтической аппаратуры индивидуальная гигиена полости рта значительно затрудняется. Первопричиной развития осложнений и возникновения заболеваний полости рта является затруднение очистки межзубных промежутков и пришеечной поверхности зубов и образование большого количества зубного налета.

Ключевые слова : ирригатор, ортодонтическая аппаратура, десневые бороздки, парадонтопатоген , гигиена

Проблема профилактики заболеваний тканей пародонта является достаточно актуальной уже на протяжении многих лет. Особенно важными эти вопросы становятся, когда в полости рта появляются различные ортодонтические конструкции. По некоторым наблюдениям, присутствие ортодонтических конструкций в полости рта ведет к развитию патологии тканей пародонта в большинстве случаев. Современная ортодонтия имеет огромный арсенал аппаратуры, используемой в ходе лечения. Наряду со съёмными аппаратами, ранее часто применявшимися для

ортодонтического лечения, сегодня в 90% случаев используется несъемная ортодонтическая техника.

Из-за постоянного нахождением чужеродного раздражающего фактора в виде ортодонтической аппаратуры индивидуальная гигиена полости рта становится значительно сложной (Орехова Л. Ю., 2004). Главной причиной развития осложнений и возникновения заболеваний полости рта является затруднение очистки межзубных промежутков и пришеечной поверхности зубов, а также образование большого количества зубного налета. При формировании микробной биопленки, представляющей собой вязкий бактериальный слой

на поверхности зуба, продукты бактерий могут проникать к субэпителиальным тканям и вызывать воспалительную реакцию тканей пародонта. Зубодесневая борозда является входом проникновения инфекции в ткани пародонта.

Ранее отмечалось, что в 65-67% случаев гигиена полости рта у обследованных была неудовлетворительной, а препараты местной профилактики не давали нужного результата (Рубежов А. Л., 1999; Вошел Н., 1998). Есть данные о применении и изучении эффективности дополнительных приспособлений для профилактики заболеваний пародонта (Хоменко Л. А., Биденко Н. В., Остапко Е. И., Гматко В. И., 2001; Улитовский С. Б., Шаламай Л. И., 2003; Bronstein C. N., Briggs C., Brinier B. B., Согг-манК. С., 1990; Purucker P., 1993; Fine J. B., Harper C., Gordon J. V., Churls C. H., 1994; Newman M. G., Takei H. H., Carranza F. A., 2002).

В связи с неудовлетворительным гигиеническим состоянием полости рта у пациентов до начала ортодонтического лечения необходима профессиональная гигиеническая обработка, обучение и контроль гигиенических навыков.

Спустя месяц после начала ортодонтического лечения уровень гигиены полости рта у пациентов резко ухудшается, поэтому на протяжении 1-го месяца есть необходимость подбора комплекса индивидуальных гигиенических мероприятий с учетом используемой ортодонтической аппаратуры.

В связи со снижением мотивации в процессе ортодонтического лечения необходимо всем пациентам проводить профессиональную гигиену полости рта каждые пол года.

Было замечено, что в процессе ортодонтического лечения изменяется уровень гигиены полости рта и клиническое состояние пародонта в разной мере в зависимости от вида используемой аппаратуры. Наименее благополучной ситуация была среди пациентов, получающих лечение на несъемной лигатурной ортодонтической аппаратуре.

Изменение клинических параметров пародонта является следствием изменения соотношения сапрофитной, пародонтопатогенной и условно пародонтопатогенной флоры десневых бороздок. В результате было обнаружено наличие как положительных, так и отрицательных корреляционных взаимозависимостей между клиническими показателями и микробной обсемененностью тканей пародонта.

Присутствие в составе традиционных механических средств гигиены полости рта эфирсодержащего антисептического ополаскивателя и ирригатора значительно повышает эффект профилактики за счет уменьшения пародонтопатогенов и условных пародонтопатогенов и увеличения представителей аутофлоры, либо за счет уменьшения общей микробной обсемененности десневых бороздок.

Исследование динамики гигиенического статуса полости рта и состояния пародонта зубов

пациентов, пользующихся дугowymi ортодонтическими аппаратами с замковыми креплениями, фиксирующимися на вестибулярной поверхности зубов, показало, что гигиена полости рта ухудшается через несколько месяцев после фиксации несъемной конструкции. Достоверно значимого увеличения показателя гигиенического состояния ортодонтического аппарата также установлено не было. Увеличения значения пародонтального индекса, а следовательно, нарастания воспалительных явлений в пародонте зубов пациентов этой группы также не выявлено.

Обследование больных, пользующихся дугowymi ортодонтическими аппаратами с замковыми креплениями, фиксирующимися на оральной поверхности зубов, позволило определить достоверное ухудшение гигиены полости рта уже в течении 5-6 месяцев после наложения конструкции ($p < 0,01$). Оно сопровождалось снижением уровня гигиены самого протеза и нарастанием воспалительных изменений в пародонте зубов ($p < 0,05$ для обоих показателей).

При обследовании лиц, имеющих в полости рта съемные ортодонтические аппараты, были замечены отсутствие достоверно значимых показателей ухудшения гигиены полости рта, снижения уровня гигиены съемного ортодонтического аппарата и прогрессирования воспалительных изменений в пародонте зубов через несколько месяцев пользования указанными конструкциями ($p < 0,05$ для всех показателей).

Исследование адаптации больных к ортодонтическим аппаратам различных конструкций (по данным анкетирования) через 3-6 месяцев показало, что наибольшее негативное влияние на слизистую оболочку полости рта оказывали дуговые ортодонтические аппараты с замковыми креплениями, фиксирующиеся на оральной поверхности зубов, но высокая эстетичность указанных конструкций способствовала быстрой психологической адаптации к ним пациентов. Определенное отрицательное воздействие на слизистую оболочку полости рта оказывали и дуговые ортодонтические аппараты, фиксирующиеся на вестибулярной поверхности зубов. Кроме того, больные данной группы испытывали некоторый дискомфорт от наличия несъемных аппаратов, связанный с явным отрицательным влиянием указанных конструкций на сферу общения.

Проведенное анкетирование показало, что пациенты, которые использовали съемными ортодонтические аппараты, не испытывали трудностей при чистке зубов и аппаратов, но не считали имеющиеся у них конструкции удобными. Последнее связано с большим объемом, занимаемым съемными ортодонтическими конструкциями в полости рта, а также с их не столь прочной, как у несъемных аналогов, фиксацией. И наконец, пациенты последней группы, имеющие в полости рта несъемные ретенционные аппараты, были наиболее удовлетворены имеющимися у них ортодонтическими конструкциями.

В процессе исследования была составлена карта обследования стоматологических больных, включающая раздел оценки качества ортодонтических аппаратов различных конструкций и их взаимодействия с тканями протезного ложа. На основе карты построена ее электронная версия - компьютерная программа «Комплексная оценка тканей протезного ложа и качества зубных и челюстных протезов «КУЛЮС».

Далее была выработана реабилитационная программа для пациентов, пользующихся дугowymi ортодонтическими аппаратами с замковыми креплениями, включающая: а) регулярные диспансерные осмотры; б) чистку зубов лечебно-профилактическими зубными пастами; в) применение бальзамов-ополаскивателей; г) использование зубной щетки «Соникэир Элит» (Голландия-США), а также индивидуально подобранных ершиков и однопучковых щеток; д) местное применение антисептического гидрогеля «Аргакол», противовоспалительного препарата «Метрогил Дента Профессиональный», а также гелей «Асепта» и «Холисал»; е) массаж десен, губ, щек и языка.

Проведенный анализ обследования пациентов ортодонтической клиники подтвердил целесообразность применения индексной оценки гигиены полости рта, состояния пародонта зубов, а также гигиенического состояния ортодонтических аппаратов различных конструкций с целью повышения эффективности диспансерного наблюдения данного клинического контингента, а также назначения лечебно-профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Для осуществления самоконтроля за состоянием гигиены полости рта и ортодонтических аппаратов целесообразно рекомендовать пациентам ортодонтических клиник применение таблетированных индикаторов зубного налета - «Mira-2-Топ», «Динал» или «Paco Plack».

Считаем целесообразным более широко использовать в практической деятельности врача-ортодонта электронный аналог формализованной карты обследования стоматологического больного, существенно упрощающий процесс анализа результатов клинических исследований и обработки полученной информации, а также позволяющий создавать базы данных пациентов.

Эффективность предложенных мер профилактики, подтвержденная результатами клинических исследований, позволила рекомендовать зубные пасты и бальзамы-ополаскиватели «Пародонтаск» (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Великобритания), «Лакают актив» (Аркам ГмбХ, Германия), «Корсодил» (GlaxoSmithKline Healthcare, Германия) и «Весна Плюс» («Вита», Россия) для профилактики и лечения патологических изменений слизистой оболочки протезного ложа у лиц, пользующихся ортодонтическими аппаратами различных конструкций.

Литература

1. Антонова И.Н. Роль профессиональной гигиены полости рта в комплексном подходе к диагностике и лечению воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. канд.мед.наук. СПб, 2000. - 17 с.
2. Арсенина О.И., Сахарова Э.Б., Кабачек М.В., Попова А.В. Лечебно-профилактические мероприятия при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники: Пособие для врачей-ортодонтов. М., 2002. - 56 с.
3. Арсенина О.И., Попова А.В., Якубова М.Ш. Применение самолигирующих брекетов в ортодонтической практике: Пособие для врачей. - М., 2003.-32 с.
4. Арсентьева А.В. Анализ лицевого скелета у лиц с ортогнатическим прикусом по данным фасных телерентгенограмм: Автореф. дис. канд. мед. наук.-СПб, 2006.- 19 с.
5. Батурина О.С. Рентгеноцефалометрический анализ челюстно-лицевой области у больных с мезиальным прикусом: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 1996. - 15 с.
6. Безрукова И.В. Антимикробная эффективность препарата «Имудон» при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. — 2000.-№3(17).-С. 46-47.
7. Боровский Е.В., Данилевский Н.Ф. Атлас заболеваний слизистой оболочки полости рта. М.: Медицина, 1981. - 288 с.
8. Вавилова Т.П., Коржукова М.В. Профилактика стоматологических заболеваний при лечении современными несъемными ортодонтическими аппаратами. М., 1997 - 37 с. .
9. Вагнер В.Д., Семешок В.М., Чекунов О.В. Путеводитель по стоматологии ортопедической; Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2004. - 581 с.
10. Гожая Л.Д. Заболевания слизистой оболочки полости рта, обусловленные материалами зубных протезов (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2001. - 56 с.
11. Грудянов А.И. Методы профилактики заболеваний пародонта и их обоснование. // Стоматология. 1995. - № 3. - С. 21 - 24.
12. Дмитриева JT.A., Романов А.Е., Царёв В.Н., Ушаков Р.В., Карнаухов А.Т. Сравнительная характеристика антибактериальной активности новых антисептиков и перспективы их применения в стоматологической практике // Стоматология. 1997. - № 2. - С. 26 - 27.
13. 1. Bednar J. R., Gruendeman G. W., Sandrik J. L. A comparative study of frictional forces between orthodontic brackets and arch wires // Amer. J. Orthod. — 1991. — Vol. 100. —P. 513—522.
14. 2. Frazier M. C., Southard T. E., Doster P. M. Prevalence of demineralization during orthodontic treatment: an in vitro study // Am. J. Orthod. — 1996. — Vol. 110. —P. 459—465.
15. 3. Fleming T. F. Parodontologie. — Stuttgart, 1993. — 136 p.

BARRIERS - STIGMA AND DISCRIMINATION IN HIV-POSITIVE PEOPLE

*Kolarova Miglena**Department of Hygiene and Epidemiology,
Faculty of Public Health,
Medical University –
Varna, Bulgaria***БАРИЕРИТЕ - СТИГМА И ДИСКРИМИНАЦИЯ ПРИ ХИВ СЕРОПОЗИТИВНИТЕ***Коларова М.**Катедра „Хигиена и епидемиология“, Факултет по общественно здравеопазване,
Медицински университет –
Варна, България***БАРЬЕРЫ - СТИГМА И ДИСКРИМИНАЦИЯ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ЛЮДЕЙ***Коларова Миглена.**Кафедра гигиены и эпидемиологии,
факультет общественного здравоохранения,
Медицинский Университет –
Варна, Болгария***АННОТАЦИЯ**

Стигма и дискриминация, связанные с ВИЧ / СПИДом, определяются как процессы девальвации людей, живущих с ВИЧ или СПИДом или связанных с ними.

Целью настоящего исследования было изучение отношения к стигме и дискриминации медицинского персонала и ВИЧ серопозитивных.

Материал и методы. В ходе анонимного опроса было опрошено 230 медицинских работников с различными профессиональными обязательствами (практикующими врачами и студентами) в отношении ВИЧ-позитивного отношения и 100 ВИЧ-позитивных в отношении поведения и их социальной адаптации. Результаты были обработаны с помощью SPSS v. 20,0, с использованием вариационного, сравнительного, корреляционного и анализа рисков.

Результаты. Чуть более половины респондентов (58,00%) рассказали о рискованном поведении, которое привело к ВИЧ-инфекции. Из опрошенных специалистов только врачи обнаружили меньшую относительную долю тех, кто будет обслуживать ВИЧ-положительного пациента (68,10%). Основным мотивом отказа от передачи ВИЧ-статуса у 90,00% респондентов является страх дискриминации. Значительная часть ВИЧ-позитивных людей имеет врача общей практики (76,00%), только 36,00% врачей общей практики знают о ВИЧ-статусе пациента, а 74,00% не сообщают о своем ВИЧ-статусе при посещении их личный стоматолог или другой медицинский работник.

Вывод: Стигма и дискриминация являются важной эпидемиологической, клинической и психологической проблемой у пациентов с ВИЧ и СПИДом, которые блокируют доступ к услугам по тестированию и лечению.

ABSTRACT

HIV / AIDS-related stigma and discrimination are defined as the processes of impairment of people living with or associated with HIV and AIDS.

The aim of this study is to investigate the attitudes toward stigma and discrimination of nursing staff and HIV seropositives.

Materials and methods: Anonymous questionnaire surveyed 230 medical professionals with different professional involvement (practitioners and students) regarding attitudes to serving HIV seropositive and 100 HIV seropositive about their behavior and social adaptation. The results were processed with SPSS v. 20.0 using variational, comparative, correlation and risk analyzes.

Results: Just over half of the respondents (58,00%) are sharing the risky behavior that led to their HIV infection. From all of the specialists examined, only the physicians found a lower relative proportion of those who would serve an HIV seropositive patient (68,10%). The main reason for not sharing HIV status in 90,00% of the respondents is fear of discrimination. A significant proportion of HIV seropositives have an elected physician (76,00%), with only 36,00% of GPs aware of the patient's HIV status and 74,00% not reporting their HIV status when they visit different from their GP, Denta or Medical specialist.

Conclusion: Stigma and discrimination are an important epidemiological, clinical and psychological problem in HIV and AIDS patients, which blocks access to testing and treatment services.

Ключевые слова: дискриминация, эпидемиология, ВИЧ / СПИД, социальные факторы, стигма, страх
Keywords: discrimination, epidemiological, fear, HIV / AIDS, social factors, stigma

Introduction: Myths and misinformation increase the stigma and discrimination associated with HIV and AIDS. A cyclical link between stigma and HIV has been established. People who receive stigma and discrimination are marginalized and more vulnerable to HIV, while those living with HIV are more vulnerable to stigma and discrimination.

Society reacts with a double stigma. AIDS is still perceived as a terrible and disgraceful disease, with the formation of a negative attitude, with less respect and underestimation of personality and association with "deadly diseases" and "sexually transmitted diseases", including cancer and others. People living with HIV are perceived as "dangerous, dirty, stupid, worthless" compared to people with cancer or stroke [8]

HIV / AIDS-related stigma and discrimination are defined as the processes of impairment of people living with or associated with HIV and AIDS. [16] Globally, key populations and high-risk groups such as transgender, migrant, men who have sex with men (MSM) or sex workers, facing particularly high levels of stigma and discrimination. [12]

Most research studies that examine stigma typically fall into one of three broad categories:

1.enacted stigma, where people experience and report stigma first hand,

2.anticipated stigma, where people anticipate stigma on disclosure of HIV status and

3.internalized stigma, where people absorb and start to believe negative attitudes about themselves.

Experiences with enacted stigma and its associations with treatment delays and poor mental health outcomes are reported in multiple conducted studies.[2, 3,11,14,15,18] . Ekstrand and others found that 89% of doctors, 88% of nurses and 73% of nursing staff were reporting, that they would discriminate the people living with HIV / AIDS in situations of high likelihood of exposure. [5]

The purpose of this study is to investigate the attitudes toward stigma and discrimination of nursing staff and HIV seropositives.

Materials and methods: Anonymous questionnaire surveyed 230 medical professionals with different professional involvement (practitioners and students) regarding attitudes to serving HIV seropositive and 100 HIV seropositive about their behavior and social adaptation. The results were processed with SPSS v. 20.0 using variational, comparative, correlation and risk analyzes.

Results: The characteristics of the HIV seropositives studied are presented in Table.

Table. 1.

Socio - demographic factors		N/ %
Gender	Men	72/ 72,00 %
	Women	28/ 28,00 %
Age group	< 19 г.	12/ 12,00 %
	20 – 24 г.	26/ 26,00 %
	25 – 29 г.	30/ 30,00 %
	30 – 39 г.	14/ 14,00 %
	40 – 49 г.	10/ 10,00 %
	> 50 г.	8/ 8,00 %
Education	without education	4/ 4,00 %
	Primary education	20/ 20,00 %
	Secondary education	8/ 8,00 %
	High school	58/ 30,00 %
	University	10/ 10,00 %
Ethnic origin	Bulgarian	66/ 66,00 %
	Roma	14/ 14,00 %
	Turkish	16/ 16,00 %
	Other	4/ 4,00 %

The results shows that men (72.00%), persons aged 20-29 (56,00%) with high school (58,00%) and Bulgarian ethnicity (66,00%) predominate.

Just over half of the respondents (58,00%) are sharing the risky behavior that led to their HIV infection (MSM, followed by IUN and representatives of the group of prostituted men), while others do not

identify their behavior as risky or are afraid to admit it because of the risk of discrimination.

In the analysis of gender risk behavior, we found a significant difference between men and women ($\chi^2 = 30,51$; $p < 0,001$) (Figure 1). A strong correlation between gender and risk behavior was found ($\rho = 0,552$; $p < 0,001$). Gender forms about 30.50% of the risky behavior of individuals.

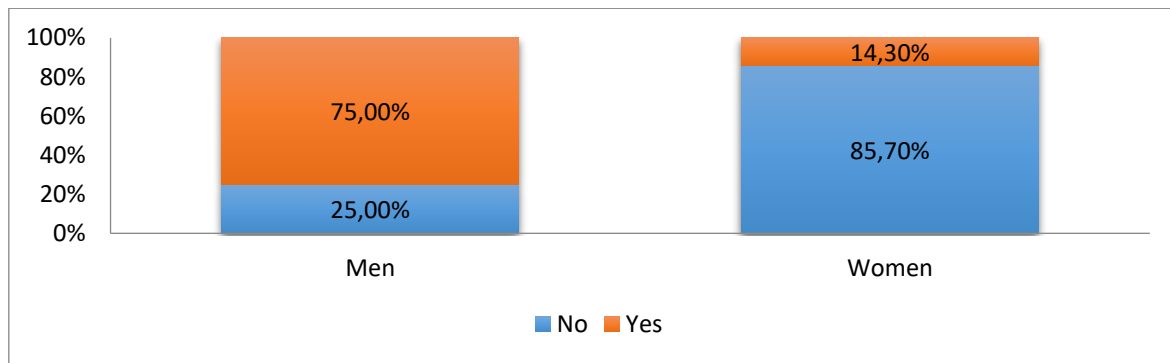


Figure 1. Affiliation to risky group by gender

The HIV seropositives we study belong to five risk groups, respectively of MSM, represented by 42%, followed by IDUs by 15% and only 1% are the representatives of the group of prostituted men (Figure 2).

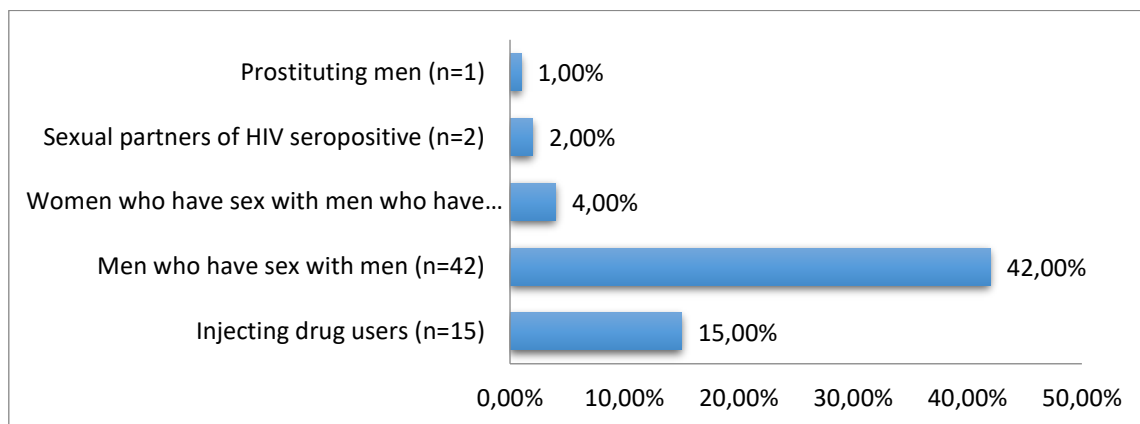


Figure 2. Affiliation to risk groups

In more than 1/3 (38,00%) of cases, the duration of HIV infection is between 1 and 2 years between 2-5 – 20% , > 10 - 18%, 5-10 – 14% and for months 10%.

In 64,00% of the respondents, the incidence of HIV infection was found in CAFRH (Cabinet for anonymous and free research for HIV), in 24% of different laboratories and medical centre about another disease in 12%. There is no significant difference in the results according to socio-demographic factors. AIDS stigma and discrimination are a growing problem in healthcare institutions around the world . They have a decisive impact to the lives of people living with HIV / AIDS and they are an important barrier for voluntary test and consultations.

HIV testing is done with the consent of the patient, and as with any other medical study or test, physicians cannot force a patient to do so. The physician cannot refuse to treat an HIV positive patient or patient who refuses to take the test.

The average age of the medical professionals participating in the survey is 34,9 years \pm 12,7 years, with a minimum age of 20 years and a maximum age of 81 years. The majority of persons are 24 years old (19,10%) and 25 years (13,90%). Over half of the respondents indicated that they would serve HIV seropositive patients (59,60%) (Figure 3).

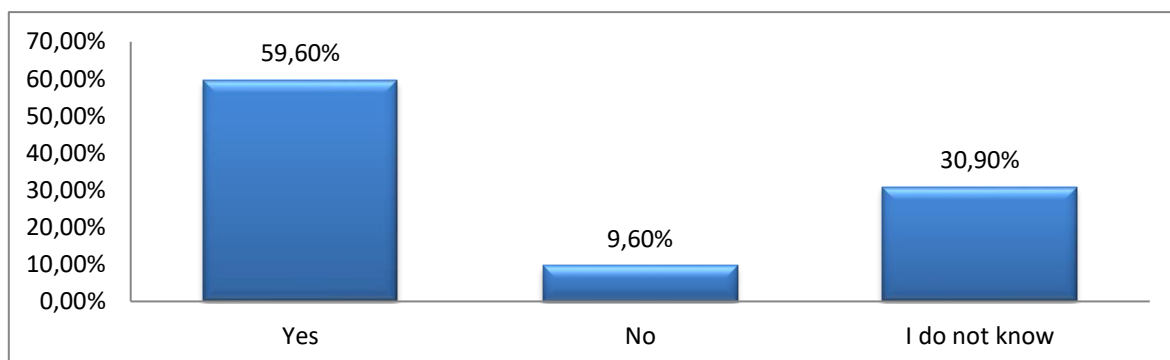


Figure 3. Care of HIV seropositive patients

In examining the results between the practitioners and students, we found a significant difference ($\chi^2 =$

19,63; $p < 0,001$), with the practitioners being more explicit in their positive response (Figure 4).

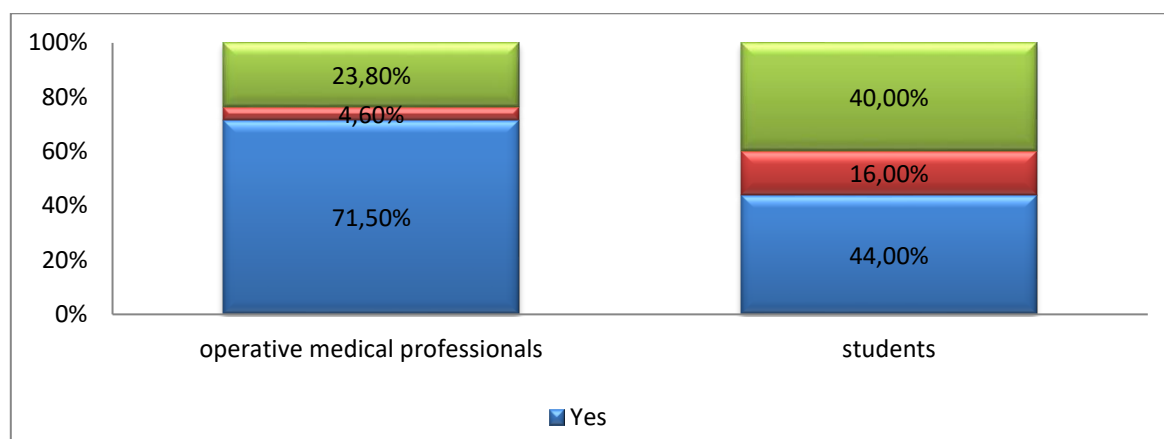


Figure 4. Comparative analysis of the readiness to serve HIV seropositive patients

From all of the specialists examined, only the physicians found a lower relative proportion of those who would serve an HIV seropositive patient (68,10%), nurses (77,60%), laboratory assistants (75,00%). Impression makes the high relative share of specialists

who do not know how they would react in such a situation about 25%.

About 2/3 of the respondents (65,70%) support the idea for mandatory HIV testing for all patients who seek medical help (Figure 5).

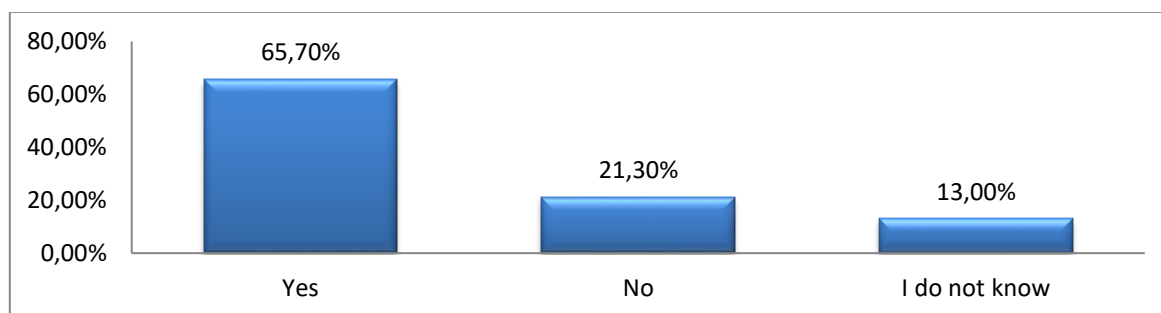


Figure 5. Support for conducting a compulsory HIV test

No significant difference was found in the opinion of current medical professionals (68,50%) and students (62,00%), which support the compulsory nature of HIV testing. 57,40% from doctors, 79,30% by nurses and 75,0% by laboratory assistants supporting the idea.

A significant proportion of HIV seropositives have their chosen physician (64,00%), with only 36,00% of GPs aware of their patient's HIV status. In 74,00% of HIV, seropositives do not disclose their HIV status when they visit a healthcare professional or dental doctor other than their GP. In general, respondents prefer only the doctors at the specialized treatment center to know about their condition.

Their biggest fear is that the secret of their illness would not be kept. On the one hand, the respondents believe that they should report their health status to the medical professionals for "moral reasons" and to receive more adequate care and treatment, but on the other hand, they either did not inform or selectively report. Most of the respondents said that they were not obliged to disclose their status, because the medical personnel had to use personal protective equipment to ensure their mutual safety. According to one of the respondents, their GP does not have the necessary competence in the

problem and will not bring them any benefit and it is not necessary to announce their status.

The main reason for not sharing HIV status in 90,00% of the respondents is fear of discrimination, expressed in a change in attitude towards them, from the deterioration of the quality of the medical care provided or directly from the refusal of medical care. The respondents, they cite offensive qualifications as examples of unprofessional treatment, curiosity about how they are infected with HIV, or refusing medical care, especially in the field of dental healthcare. Most do not report their HIV status or say they have hepatitis B or C. It is paradoxical that for healthcare professionals there is no problem in the care and treatment of patients with these much more contagious infectious diseases. Discrimination among health care services against people living with HIV / AIDS is serious, but it is also the only problem for people living with HIV / AIDS.

Half of the seropositives studied disagree with the HIV study (52,00%) as part of the compulsory study package when providing medical assistance (Figure. 6). Only 4,00% support the idea that HIV testing is a mandatory element in seeking medical help.

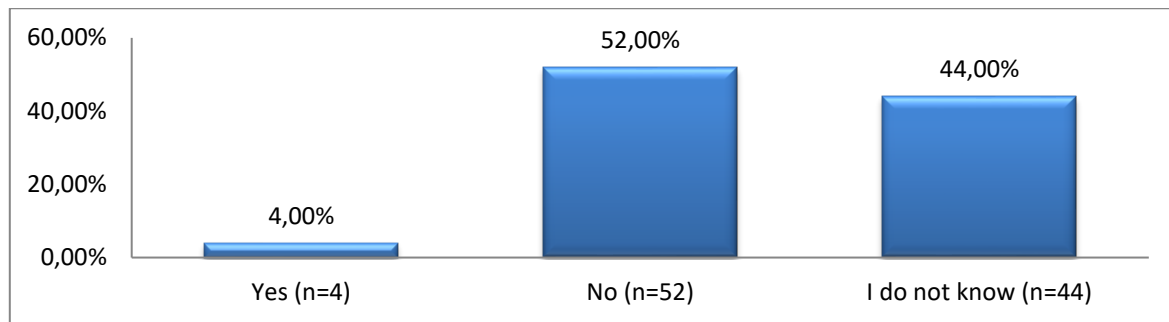


Figure 6. Support for making HIV testing mandatory

In examining the connection between consent HIV testing to be mandatory and fear of discrimination, we found that 53.30% of those who fear not being discriminated do not support the proposal for mandatory HIV testing.

In a comparative analysis of the responses of HIV-positive individuals and health professionals, we found a significant difference in their opinion, as

($\chi^2 = 131.12$; $p < 0.001$), half (52%) of HIV-positive individuals are not agree, HIV testing to be mandatory for all patients who have sought medical help, while a significant proportion (65,60%) of healthcare professionals believe that HIV testing should be mandatory for all patients who have sought medical help.

A significant proportion of the respondents (90.0%) think that it is necessary to introduce a preventive, periodic HIV test for the medical staff.

Discussion: In the seropositive respondents, age group 20-29, secondary education, Bulgarian ethnicity and male predominate, with half sharing about risky behavior (MSM followed by IDUs and representatives of the group of prostituted men), while the rest do not define their behavior as risky or afraid to recognize it because of the risk of discrimination.

Concerns about the risk of contracting HIV infection in medical students, physicians, and other healthcare professionals are well documented in the medical literature. In various researches among health professionals, it has been confirmed that lower levels of HIV / AIDS knowledge are associated with higher levels of stigmatization of PLHIV (people living with HIV). Most HIV positives do not report their HIV status to their GPs or other healthcare professionals because of fear of discrimination, resulting in a change in attitude towards them, a deterioration in the quality of medical care provided, or a direct refusal of such care. In the process of inquiring about barriers to accessing care and treatment, this study uncovered both covert and overt forms of stigma and discrimination in the healthcare system. Fear of stigma and rejection from society further compounds the problem of refusal and referrals of PLHA in the healthcare system. [9] We have found that accepted stigma is common in people living with HIV / AIDS and discrimination at the hospital level impedes access to healthcare. One of the major drivers of stigmatizing behaviors is a pervasive fear of HIV among medical professionals, including ward attendants, nurses, junior doctors and senior doctors, regarding occupational exposure to HIV. [1, 3, 7, 17]

Fear of stigma and rejection from society further compounds the problem of refusal and referrals of PLHA in the healthcare system. [9] The routine testing of patients for HIV does not reduce the risk of occupational exposure. Testing patients routinely for HIV as a precondition to accessing care is both stigmatizing and unreliable as a measure, given that patients may be in the window period during the clinical presentation and other blood transmitted diseases could be missed by this measure. Current practices contribute to frequent referrals of patients, irrespective of medical need, and a pervasive fear of occupational exposure to HIV. Compulsory HIV testing has a psychological effect on healthcare professionals. They make the necessary manipulations more calmly after being well informed. From this point of view, mandatory HIV testing reduce the stress in treatment of the patients, which health professionals felt in the absence of information about HIV status. [12] Strict adherence of the requirements that ensure complete safety and protect healthcare professionals from becoming infected with HIV is an important anti-epidemic factor. Stigma and discrimination are an important epidemiological, clinical and psychological problem in HIV and AIDS patients, which blocks access to testing and treatment services.

It is important to develop and validate the necessary health documents to regulate a number of AIDS responsibilities and activities. It is particularly important to comply with the requirements that ensure the complete safety and protection of healthcare workers from HIV infection.

Conclusion:

Stigma and discrimination are important epidemiological, clinical and psychological problem in patients with HIV and AIDS that block their access to testing and treatment services. Various studies described in the literature, similar to our study, found that lack of training and knowledge are barriers to the care and treatment of patients with HIV and AIDS. Creating stigma and discrimination against people living with HIV / AIDS in their health care is a prerequisite for their risky behavior such as hiding their HIV status. Avoiding health care due to stigmatization leads to negative consequences for people living with HIV and for the entire population because it increases morbidity and mortality (4). The effectiveness of epidemiological control in the field of healthcare and public structures largely depends on the efforts to overcome this phenomenon. Improving the knowledge about HIV transmission and the application of

universal precautions in all medical institutions in our country are necessary to reduce stigma and discrimination and to ensure proper control of infections.

References:

1. Charles B , Jeyaseelan L , Pandian AK , et al . Association between stigma, depression and quality of life of people living with HIV/AIDS (PLHA) in South India - a community based cross sectional study. *BMC Public Health* 2012;12:463.doi:10.1186/1471-2458-12-463
2. Datta S , Bhattacharjee S , Sherpa PL , et al . Perceived HIV related stigma among patients attending art center of a tertiary care center in rural West Bengal, India. *J Clin Diagn Res* 2016;10:VC09–12.doi:10.7860/JCDR/2016/21366.8669
3. Earnshaw VA , Bogart LM , Laurenceau J-P , et al . Internalized HIV stigma, art initiation and HIV-1 RNA suppression in South Africa: exploring avoidant coping as a longitudinal mediator. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25198.doi:10.1002/jia2.25198
4. Emmanuel N Kontomanolis, Spyridon Michalopoulos, Grigorios Gkaskaris, and Zacharias Fasoulakis, The social stigma of HIV–AIDS: society’s role HIV AIDS (Auckl). 2017; 9: 111–118.
5. Ekstrand ML , Ramakrishna J , Bharat S , et al . Prevalence and drivers of HIV stigma among health providers in urban India: implications for interventions. *J Int AIDS Soc* 2013;16:18717. doi:10.7448/IAS.16.3.18717
6. Golub SA , Gamarel KE . The impact of anticipated HIV stigma on delays in HIV testing behaviors: findings from a community-based sample of men who have sex with men and transgender women in New York City. *AIDS Patient Care STDS* 2013;27:621–7.doi:10.1089/apc.2013.0245
7. Joglekar N , Paranjape R , Jain R , et al . Barriers to ART adherence & follow ups among patients attending ART centres in Maharashtra, India. *Indian J Med Res* 2011;134:954.doi:10.4103/0971-5916.92642
8. Juliano.Caliari, S. Teles, R.Reis et All, Factors related to the perceived stigmatization of people living with HIV Rev. esc. enferm. USP vol.51 São Paulo 2017 Epub Oct 09, 2017
9. Mahajan AP , Sayles JN , Patel VA , et al . Stigma in the HIV/AIDS epidemic: a review of the literature and recommendations for the way forward. *AIDS* 2008;22:S57–65.doi:10.1097/01.aids.0000327438.13291.62
10. Maretha j. Visser, Jennifer d. Makin, Alain Vandormael, et al
1. HIV/AIDS stigma in a South African community. *AIDS Care*. 2009 Feb; 21(2): 197–206.
11. Mohit Nair, Pragya Kumar, Sanjay Pandey, Amit Harshana, Shahwar Kazmi, Laura Moreto-Planas, Sakib Burza Refused and referred-persistent stigma and discrimination against people living with HIV/AIDS in Bihar: a qualitative study from India, Published online 2019 Nov 25. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033790
12. National AIDS Control Organization. National integrated biological and behavioural surveillance (IBBS) 2014-15 high risk groups, 2015. Available: http://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/highlight-reference/document/India_IBBS_report_2014-15.pdf
13. Nour S, Hsieh YH, Rothman RE, et al. Patients Can Accurately Perform Their Own Rapid HIV Point-of-Care Test in the Emergency Department. *Point Care*. 2012;11(4):176–179
14. Rice WS , Crockett KB , Mugavero MJ , et al . Association between internalized HIV-related stigma and HIV care visit adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76:482–7 doi:10.1097/QAI.0000000000001543
15. Steward WT , Bharat S , Ramakrishna J , et al . Stigma is associated with delays in seeking care among HIV-infected people in India. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013;12:103–9.doi:10.1177/1545109711432315
16. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Fact sheet stigma and discrimination, 2018. Available: http://data.unaids.org/publications/factsheets03/fs_stigma_discrimination_en.pdf
17. Thomas BE , Rehman F , Suryanarayanan D , et al . How stigmatizing is stigma in the life of people living with HIV: a study on HIV positive individuals from Chennai, South India. *AIDS Care* 2005;17:795–801.doi:10.1080/09540120500099936
18. Turan B , Budhwani H , Fazeli PL , et al . How does stigma affect people living with HIV? the mediating roles of internalized and anticipated HIV stigma in the effects of perceived community stigma on health and psychosocial outcomes. *AIDS Behav* 2017;21:283–91.doi:10.1007/s10461-016-1451-5

Адрес для корреспонденции:

Коларова Миглена.
Кафедра гигиены и эпидемиологии, факультет общественного здравоохранения,
Медицинский Университет - Варна, Болгария

УДК:6163.-002.-563.001

OPTIMIZATION OF CONSERVATIVE TREATMENT OF CHRONIC GRANULATING PERIODONTITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC TONSILLITIS.

*Nasretdinova M.T.,
Nazarova N.Sh.,
Elmonov S.B.*

*Samarkand medical Institute Department of otorhinolaryngology,
Department of dentistry course faculty of postgraduate education*

ABSTARCT

The problem of early diagnosis and comprehensive treatment of chronic granulating periodontitis remains relevant due to its wide prevalence and high repeatability. Chronic tonsillitis is a common disease among all population groups, especially among children and young people. In the long course of this disease occurs immune status, leading to exacerbations of this disease and facilitates the transition process in a more severe form and is also correlated with more pronounced changes in immune status. There are a large number of different methods of treating chronic granulating periodontitis, but most of them are at the level of theoretical research and do not have a high practical value.

Key words: periodontitis, chronic tonsillitis, root canal, immunology.

The treatment options for chronic granulating periodontitis are quite extensive and varied, but dissatisfaction with the quality, timing and long-term results of treatment requires the search for new methods. The combination of chronic tonsillitis with periodontitis is a common disease among all population groups, especially among children and young people. Scientific research was conducted in the field of improving methods of antibacterial action on the root canal microflora and the possibility of influencing the periapical foci of chronic infection of the Palatine tonsils [1]. In the long course of this disease occurs immune status, leading to exacerbations of the disease and facilitates the transition process in a more severe form and is also correlated with more pronounced changes in immune status [2]. Many authors believe that chronic tonsillitis in combination with periodontitis is a clinical sign of a secondary immunodeficiency state of the body, in which immunopathological reactions occur and a number of factors of non-specific resistance and immunity are suppressed. This eventually leads to a disunion in the activity of local and systemic defenses of the body, which are not able to cope with the pathological focus in the tonsils and to the development of periapical foci. Literature data indicate the successful application of ultrasonic vibrations in endodontic practice when the root canal microflora is affected. The prospects for further research and wider introduction of ultrasound methods into clinical practice are explained by their ability to solve the tasks set for them [2,3].

Based on the above-mentioned problems, this work, in order to improve the effectiveness of treatment of chronic forms of periodontitis in combination with tonsillitis, is aimed at solving the problems of compiling a comprehensive and at the same time accessible to a practical dentist treatment method, including ultrasound treatment of root canals and Palatine tonsils [4,5].

Research materials and methods. In a series of clinical-anamnestic, clinical-laboratory, bacterioscopic, bacteriological, radiological,

radiovisiographic, electro-dental diagnostic studies, the material obtained during the examination and treatment of patients in the therapeutic Department of the "city dental clinic No. 1" of the city of Samarkand was studied. The target inspection was carried out on an individual basis. Patients with granulating form of chronic apical periodontitis in remission (the diameter of the focus is no more than 4 mm) in the number of 85 people were selected for research. Depending on the selected tactics of treatment patients were divided into two groups: group 1, control, 29 people (33.9%) of which used traditional methods of treatment of periodontitis (drug treatment of root canals with 3% sodium hypochlorite solution) for patients of group 2 — 56 person (66,1 %) — used medical treatment with the same solution with the use of extraction of the contents of the lacunae of the tonsils and simultaneous washing with an antiseptic solution furatsilina and the influence of low-frequency ultrasound. The therapy consisted of 10 sessions, and the treatment was performed every day. Immunological examination of patients was performed in accordance with standard tests recommended by who and included the determination of quantitative and functional indicators of cellular and humoral immunity, phagocytic activity of neutrophils, the content of circulating immune complexes (CEC). We evaluated: relative (in %) and absolute (number of cells in 1 μ l) content of T-lymphocytes (CD3+cells), their immunoregulatory subpopulations of T-helper/inducers (CD4+cells) and T-cytotoxic/effectors (CD8+ T-cells) and their ratio, which showed the value of the immunoregulatory index ($IRI = CD4+ / CD8+$), as well as the relative and absolute content of natural killers (CD16+). The functional activity of the immune cell link was assessed by the number of T-lymphocytes expressing the interleukin-2 (IL-2) receptor on their surface (CD25+ cells) and the number of HLA-DR antigens (HLA-DR+ cells).

Statistical processing of the obtained data was performed using the method of variational statistics and the method of pairwise comparisons (difference

method) with the calculation of the arithmetic mean (M), the average error of the average value (m), and the degree of probability (P). The average values of the two samples were compared using the student's t-test.

Research result. Clinical examination of the patient included visual examination, probing, thermometry, percussion, electro-dental diagnostics, radiographic and radiovisiographic examination. Based on the data of diagnostic studies, the method of ultrasonic treatment of root canals was determined. All patients with chronic granulating periodontitis were treated, including preparation of the carious cavity, opening of the cavity and endodontic treatment. Endodontic treatment is one of the leading stages in the anti-inflammatory therapy of periodontitis. Endodontic treatment included all the necessary interventions: 1) mechanical treatment of root canals, 2) drug treatment of canals, 3) filling of canals [4]. After medical and mechanical treatment of root canals with 3% sodium hypochlorite solution, the absence of microbial growth was observed in 18.4 % of cases, in 39.4% of cases there was a break in associative connections and the death of some types of microbial associates, the remaining participants of the Association were sown as monocultures. In the case when the qualitative composition of microflora did not change, its quantitative composition decreased. To remove putrid masses, planktonic suspension and smeared layer, we used ultrasonic diamond files, which perfectly conduct ultrasonic waves and require little effort for cleaning. Constant flow irrigation and vibration have a self-cleaning effect that promotes disinfection and cleans the channel at the same time. The best cleaning effect is due to the excitation, acoustic flows and cavitation caused by ultrasonic waves emanating from the activated file, which are a catalytic factor that increases, accelerates and improves the chemical action of the solution. The bacteria became more sensitive to the chemical action of the irrigant (3% solution of sodium hypochlorite). In the treatment of chronic granulating periodontitis, we used ultrasound with a frequency of 25 kHz, the effect was carried out for 30 seconds. Root canals were filled in the first visit using the method of lateral condensation of gutta-percha pins in combination with filling paste AH Plus (Dentsply), which proved to be a good anti-inflammatory and stimulating reparative processes. Result of treatment. According to research, the treatment of the root canal with an ultrasound tool can reduce the frequency of pain after filling the root canal up to 18% of cases. Data from the subsequent microbiological study indicated the death of microbial flora in 94.8 % of cases. When analyzing the results of treatment, it was obvious that in patients of group 2 (treatment was performed with the use of medication and ultrasound), the recovery process was faster than in patients of group 1 (treatment was performed only with the use of medication treatment of root canals). Patients of group 2 did not have any noticeable complications, except for slight sensitivity when pressing the tooth sharply, and there were no periosteal reactions with edema. In group 1 patients, the recovery process was longer, positive percussion was observed over the next 7-8 days, and

periosteal reactions with edema were observed. In two patients of group 1, therapeutic methods of treatment failed to achieve a stable result and had to resort to tooth extraction. Our results clearly demonstrate the advantages of using ultrasound in the treatment of chronic granulating periodontitis to influence the microflora of the root canal. Given the simplicity and speed, the ultrasonic treatment method can be used in any dental institutions directly at the patient's chair. Thus, the clinical effect of treatment only with the ultrasound device "Tonsillor" was temporary, unstable. In the long-term period (after 1 year), its effectiveness decreased. After 1 month of treatment with the tonsillor ultrasound device only, we did not find a reliable normalization of the majority of immunological status indicators with the clinical effectiveness described above. This can serve as a criterion for predicting the persistence of the clinical effect.

The use of the drug Polyoxidonium® in the main group of patients in combination with the ultrasound device "Tonsillor" contributed to an increase in remission in these patients for a year and further reduction of treatment courses and reduction of therapy sessions during one course. Also, in these patients, the number of exacerbations of chronic tonsillitis in the form of angina decreased, and in most patients, we did not observe any exacerbations of this disease for 1 year.

Thus, if the patients in the control group had to undergo conservative therapy 3-4 times a year, in the main group, the pronounced effect was achieved after the first course of treatment, which contributed to an increase in the period between repeated courses of therapy. In the future, we limited the main group of patients to 1-2 courses per year. This helped reduce the cost and time of treatment for patients, which significantly increased not only their quality of life, but also their desire to conduct treatment.

In the main group, we observed a positive effect in 75% of patients 1 month after complex therapy. In the long-term period, the positive clinical effect was preserved in 68.8% of patients, which is 2.5 times more than in the treatment of patients with tonsillor ultrasound alone.

With an exacerbation of chronic tonsillitis, which manifested as angina, the use of the drug Polyoxidonium® contributed to a lighter course of the disease. So, according to our observations, during the year, 7 patients of the control group had a medium-severe course of angina, one had a light course, and one had a severe one. An acute period with febrile fever and a pronounced sore throat symptom was observed in them for 5.7 ± 1.6 days. These patients were treated with antibacterial therapy for at least 10 days. The majority of patients in postero period observed phenomena tonirovannoye intoxication at least two weeks.

In patients of the main group, relapses of angina were observed in a lighter form, with a subfebrile temperature and a less pronounced sore throat symptom, and this symptom was 2.8 ± 1.3 days in them.

The use of the drug Polyoxidonium® did not exclude antibacterial therapy, but it allowed limiting the use of antibiotics to 5-7 days. the use of this method of treatment in combination with conventional methods

of endodontic treatment of periodontal teeth helps to reduce the number of relapses and reduce the duration of treatment, which gives a high economic effect. Thanks to the proposed method, it becomes possible to successfully treat teeth with chronic granulating periodontitis, and, consequently, to preserve the necessary supporting teeth for prosthetics.

Conclusions

1. it was Found that after the application of 3% sodium hypochlorite solution, the qualitative composition of the microflora does not change, but only its quantity changes (no growth of microorganisms was observed in 18.8%, in 39.4% of cases, there was a break in associative connections.) 2. ultrasound therapy methods were Developed for the treatment of chronic granulating periodontitis. The effect of 3% sodium hypochlorite activated by ultrasound on the microflora of each root canal is carried out for 30 seconds at a frequency of 25 kHz. 3. The structure of the root canal dentin was studied and described using scanning electron microscopy, before and after exposure to 3% sodium hypochlorite solution together with ultrasound. 4. under the influence of ultrasound, the dentin of the root canal wall is smoothed, a dense surface appears, which reduces the permeability of the root canal walls. 5. after exposure to ultrasound-activated 3% sodium hypochlorite on the root canal wall, in chronic granulating periodontitis, the

growth of microorganisms was not detected in 94.8% of cases.

Literature:

1. Колмакова И. Клиническая оценка эффективности ультразвуковой обработки корневых каналов при пульпитах и хронических периодонтитах // ДентАрт. 2004. — № 2. — С. 37–40.
2. Насретдинова М. Т. и др. Применение ингаляционной терапии при воспалительных заболеваниях гортани // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – №. 2-3.
3. Насретдинова М. Т., Хайитов А. А., Салимова Ш. С. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГРИБКОВЫХ РИНОСИНОСИТОВ // ВЕСТНИК ВРАЧА. – С. 27.
4. Садовский В. В. Применение высокотехнологичных методов в диагностике заболеваний зубов / В. В. Садовский, И. А. Беленова, Б. Р. Шумилович // Институт стоматологии. — 2008. — Т. 38, № 1. — С. 74–75.
5. Kunin A. Our experience in prophylaxis of recurrence (second) caries / A. Kunin, I. Belenova // Papers of the 3rd Pan-European Dental Congress, 9–11 dec. 2009. — P. 30

DOI 616.12-008.46-055.2:616.441

ASSESSMENT OF THE BLOOD LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH IMPAIRED THYROID FUNCTION

*Najmutdinova D.K.,
Nasirova A.K.
Tashkent medical academy*

УДК 616.12-008.46-055.2:616.441

ОЦЕНКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Нажмутдинова Д.К.,
Насырова А.К.
Ташкентская медицинская академия*

ABSTRACT

Objective. In the modern world, the number of patients with latent and overt hypothyroidism is constantly increasing. A connection was established between an increase in the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) and atherogenic dyslipidemia. The aim of our study was to determine the relationship between thyroid-stimulating hormone and the lipid spectrum in patients with subclinical hypothyroidism and euthyroidism.

Methods. The study involved 59 patients (40 women and 19 men) with various forms of hypothyroidism compensation. A control group was also formed of 40 patients (24 women and 16 men, comparable in age, without thyroid disease).

Results. In the course of our work, the following results were obtained: when euthyroidism was achieved during thyroid replacement therapy, the target blood lipids were not reached in the women examined. No relationship was found between the TSH values and blood lipid parameters in women receiving Levothyroxine and having achieved drug compensation. Between a group of patients with hypothyroidism and a control group (patients without thyroid pathology), a comparative analysis of clinical and laboratory parameters was performed. Differences in the level of TSH in the main and control groups were obtained ($p < 0.05$).

РЕЗЮМЕ

Цель. В современном мире количество пациентов, больных скрытым и явным гипотиреозом постоянно увеличивается. Установлена связь между повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и атерогенной дислипидемией. Целью нашего исследования было определить связь между тиреотропным гормоном и липидным спектром у пациентов при субклиническом гипотиреозе и эутиреозе.

Методика. В исследовании приняли участие 59 пациентов (40 женщин и 19 мужчин) с различными формами компенсации гипотиреоза. Также была сформирована группа контроля из 40 пациентов (24 женщин и 16 мужчин, сопоставимых по возрасту, без патологии щитовидной железы).

Результаты. В ходе нашей работы были получены следующие результаты: при достижении эутиреоза при проведении заместительной терапии тиреоидными препаратами у обследованных женщин недостигнуты целевые значения липидов крови. Не получены связи между значениями ТТГ и показателями липидов крови у женщин, получающих препараты Левотироксин и достигших медикаментозной компенсации. Между группой пациентов с гипотиреозом и контрольной группой (пациенты без патологии ЩЖ), был проведен сравнительный анализ клинических и лабораторных параметров. Получены различия по уровню ТТГ в основной и контрольной группах ($p < 0,05$).

Заключение. Представленное исследование, проведенное на амбулаторном приеме, не выявило появления взаимосвязей тиреотропного гормона на фоне субклинического и компенсированного гипотиреоза с липидным профилем, что указывало на необходимость назначения препаратов, влияющих на метаболический синдром и снижающих холестерин низкой плотности.

Keywords. subclinical hypothyroidism, euthyroidism, lipid spectrum.

Ключевые слова: субклинический гипотиреозидизм, эутиреозидизм, липидный спектр.

Changes in the lipid profile are explained by the regulatory effect of TG on the activity of some key lipoprotein metabolism enzymes. So for example, T3 stimulates hepatic cholesterol synthesis, indicating enzyme 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase). This leads to a decrease in intracellular concentration cholesterol. In addition, thyroid hormones activate LDL cholesterol receptor hepatocytes, promoter of the LDL cholesterol receptor gene contains a reactive element (TRE), which when interacting with T3cb enhances gene expression LDL cholesterol receptor. T3cv stimulates the ester carrier protein enzyme cholesterol (Cholesterol ester transfer protein, CETP), an enzyme that transports the esterified cholesterol from HDL cholesterol to LOP and TG cholesterol, and TGs also stimulate lipoprotein lipase (LPL) of adipose tissue, which catabolizes triglyceride-containing lipoproteins and hepatic triglyceride, hydroxylated HDL2 into HDL3 [15]. TTG carries out effects on body weight, thermogenesis and lipolysis, these effects are mediated in skeletal muscle and adipose tissue. TSH regulates fatty acids (FAs), OXS and carbohydrate homeostasis by activation through the liver [1].

Absorption of cholesterol by endocytosis through LDL cholesterol receptors contributes to the hormone T3. Other proteins involved in uptake cholesterol, such as SREBP-2 and SR-B1, are also indicated by this hormone.

Lipid metabolism disorders have a number of features, as in MG, so in SG, for example, in MG, the level of OXC, LDL cholesterol increases, but there is a decrease, or vice versa, a paradoxical increase in HDL cholesterol. As you know, the absorption of iodide in the thyroid gland is an important step in TG synthesis,

with direct participation of the nitriodiodide symporter (NIS) Despite being highly dependent on TSH, the gene encoding NIS regulated by non-TTG signaling pathways. Meanwhile, research Ringseis R. performed on rats proved that the gene encoding NIS is subject to regulation of sterile regulatory binding proteins elements (SREBPs) that were originally identified as regulators lipid biosynthesis. Studies conducted on rat FRTL-5 thyroid cells, showed that TSH stimulates the expression and activity of SREBPs through the gene SREBP, which is involved in lipid synthesis. Observed almost identical effects of cAMP agonist forskolin instead of TSH. To TSH receptor deficient mice in which TSH / cAMP regulatory gene was blocked, expression of SREBP isoforms in the thyroid gland, was markedly reduced by compared to healthy mice. Over expression active SREBPs caused strong activation of the 5'-flanking region rat NIS gene, via indirect binding to SREBP. Received the results prove that TSH acts as a regulator of SREBP expression and maturation of thyroid epithelial cells [2,3].

Materials and methods

The study included 59 patients (40 women and 19 men), average age 51.2 ± 7.8 years, disease duration 8.0 ± 6.4 years. A control group was also formed of 40 patients (24 women and 16 men, comparable in age, without thyroid disease).

Assessment of the blood lipid spectrum in women who achieved drug compensation of hypothyroidism Despite the achievement of the target TSH level during hormone replacement therapy, the main group retained increased values of OXC, LDL cholesterol, TG, non-HDL cholesterol and a low content of HDL cholesterol. elevated levels of OXC, LDL cholesterol, non-HDL cholesterol (Table 1).

Table 1

Indices of blood lipids in patients 41-60 years in patients receiving replacement therapy with thyroid hormones (TSH to 4.00 mIU/L)

Indicators	Group of examined	M±m	Me[Q1;Q3]
Cholesterol, mmol/L	Main	5.88±0.10	5.80[5.17;6.59]
	Control	6.11±0.12	5.99[5.27;6.87]
LDL-cholesterol, mmol/L	Main	3.84±0.10	3.90[3.19;4.52]
	Control	3.85±0.11	3.94[3.05;4.56]
HDL-cholesterol, mmol/L	Main	1.14±0.03	1.10[0.92;1.30]
	Control	1.64±0.04	1.63[1.40;1.91]
TG, mmol/L	Main	1.98±0.13	1.72[1.21;2.20]
	Control	1.39±0.07	1.20[0.97;1.55]

According to our data, in patients 41-60 years old with compensated hypothyroidism compared with the control group, higher TG indices were determined (1.98 ± 0.13 mmol/L and 1.39 ± 0.07 mmol/L, $p = 0.001$) and the average levels of HDL cholesterol were reduced (1.14 ± 0.03 mmol/L and 1.64 ± 0.04 mmol/L, $p = 0.001$).

Similar data were obtained by comparing blood lipid parameters in women receiving thyroid hormone replacement therapy and having reached a TSH level in the range of 0.4-2.5 mU / L and in the control group with similar TSH values.

Thus, we obtained data that, when euthyroidism is achieved during thyroid replacement therapy, the target blood lipids were not achieved in the women examined. No relationship was found between the TSH values and blood lipid parameters in women receiving Levothyroxine and having achieved drug compensation. Between a group of patients with hypothyroidism and a control group (patients without thyroid pathology), a comparative analysis of clinical and laboratory parameters was performed. The main and control groups were comparable in age: 51.2 ± 7.8 and 51.35 ± 0.58 years. Differences in the level of TSH in the main and control groups of 2.7 ± 0.12 and 1.37 ± 0.07 ($p = 0.008$) were obtained.

One of the objectives of our study was to compare the level of lipids in the main and control groups. The question of the correction of dyslipidemia while achieving drug compensation for hypothyroidism remains debatable. There are several studies conducted in recent years on the effectiveness of replacement therapy for hypertension. A number of authors believe that with the normalization of thyroid status with L-T4 drugs, the target values of blood lipids are achieved, other researchers have conflicting data. Among them, 8 studies were conducted as double-blind, placebo-controlled. There were no changes in the levels of cholesterol in earlier studies [4]. In two other studies, the values of total cholesterol, cholesterol-LDL and cholesterol-lowering decreased during treatment with thyroid hormones [5].

In contrast, the indicators of total cholesterol and cholesterol-LDL, but not cholesterol-HDL, improved in the other four studies [6,7,8,9]. In our work, despite the achievement of the target TSH level in the group of women with hypothyroidism during hormone replacement therapy, the main group retained higher

values of OXC, LDL cholesterol, TG compared to the recommended GFCF from 2012 [10].

According to our data, in women 45-64 years old with compensated hypothyroidism compared with the control group, higher TG indices were determined (1.98 ± 0.13 mmol / L and 1.39 ± 0.07 mmol / L, $p = 0.001$) and decreased average HDL cholesterol levels (1.14 ± 0.03 mmol / L and 1.64 ± 0.04 mmol / L, $p = 0.001$). It is important to note that even when lower TSH values (less than 2.5 mU/L) are reached, similar data were obtained. The literature contains data from several studies that could not demonstrate a significant effect of L-T4 on the lipid profile in patients with hypertension [11,12]. A number of authors conclude that the beneficial effects of L-T4 on the lipid profile in patients with hypertension are mainly levels of OH and LDL [1]. The content of TG and HDL during replacement therapy does not change significantly [13]. Morgunova TB, Fadeev VV, in their study evaluated the lipid profile before the appointment of L-T4 drugs in women with primary hypothyroidism and after 3 months taking the drug. Patients (60 people) were divided into 2 groups of 30 people, depending on the initial level of TSH. The first group included women with low normal TSH levels within (0.4–2.0 mU / l), the second group with high normal TSH (2.1–4.0 mU/L). At the start of the study revealed that the group of women with high normally TTG have significantly higher levels of total cholesterol ($p = 0.002$), LDL cholesterol ($p = 0.02$), triglycerides ($P = 0.03$). After dose reduction the received L-T4 in this group with a transition in its high normally interval TSH values was observed a significant increase in atherogenic fractions HCLNP ($p = 0.02$). In the group with highly normal TSH after increasing the dose of L-T4, no significant dynamics of the lipid spectrum was detected [14].

References

- McCarthy, E. Management of patients with subclinical hypothyroidism in Primary Care / E. McCarthy, A. Russell, P. M. Kearney // Ir. Med. J. – 2016. – V. 109(1). – P. 346–367.
- Shin, D. J. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism and connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein / D. J. Shin, T. F. Osborne // Clin. Endocrinol. – 2003. – V. 278, N 3. –P. 34114–34118.

3. Update on the molecular biology of dislipidemia / I. Ramasamy et al. // Clin.Chim.Acta. – 2016. – V. 454. – P. 143–185.
4. Cooper, D. S. Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial / D. S. Cooper, R. Halpern, L. C. Wood // Ann. Intern. Med. – 1984. – V. 101. – P. 18–24.
5. Dunn, D. Hypothyroidism in women / D. Dunn, C. Turner // Nurs Womens Health. – 2016. – V. 20(1). – P. 93–98.
6. Carle, A. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study / A. Carle, I. B. Pedersen, N. Knudsen // Clin. Endocrinol (Oxf). – 2015. doi: 10.1111/cen.12787.
7. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study / A. Boeving, G. Paz-Filho, R. B. Radominski et al. // Thyroid. – 2011. – V. 21. – P. 355–360.
8. Masson, D. The role of plasma lipid transfer proteins in lipoprotein metabolism and atherogenesis / D. Masson, X. C. Jiang, L. Lagrost // J. Lipid. Res. – 2009. – V. 50, Suppl. – S201–206.
9. Ordovas, J. M. Association of cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study / J. M. Ordovas, L. A. Cupples // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. – 2000. – V. 20 (5) – P. 1323–1329.
10. Rossiyskiye rekomendatsii VNOK. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tselyu profilaktiki i letcheniya ateroskleroza (V peresmotr) // Ateroskleroz. 2012. – V. 8, № 2. – P. 61–89.
11. Gupta, A. Echocardiographic changes and alterations in lipid profile in cases of subclinical and overt hypothyroidism / A. Gupta, R. S. Sinha // J. Assoc. Physicians India. – 1996. – Vol. 44. – P. 546, 551–553.
12. Postprandial hyperlipidemia in overt and subclinical hypothyroidism / S. Arican, Bahceci, A. Nuzcu et al. // Eur. J. Intern. Med. – 2012. – V. 23. – e141–145.
13. Simona L. Bar D.T. Holmes J.F., Asymptomatic hypothyroidism and statin-induced myopathy // Canadian Family Physician. 2007. Vol. 53. P. 428–431.
14. Morgunova T.B. Kliniko-laboratorniye pokazateli i kachestvo jizni patsiyentov s raznoy stepenyu kompensatsii gipotireoza / T.B. Morgunova, Yu.A. Manuylova, V.V. Fadeev // Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya. – 2010. V. 6, № 1. – P. 54–62.
15. Low cholesteryl ester transfer protein (CETP) concentration but normal CETP activity in serum from patients with short-term hypothyroidism Lack of relationship to lipoprotein abnormalities / M. Dedecjus, D. Masson, T. Gautier et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2003. – V. 58 (5). – P. 581–588.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА.

Низовибатько Оксана Борисовна

*Тамбовский государственный университет им. Г.П.Державина.
Тамбов. Доцент, кандидат медицинских наук*

SURGICAL TREATMENT OF NODULAR EUTHYROID GOITER

Nizovibatko Oxana Borisovna

*Candidate of Medical science. Associate professor
TSU named after G.R.Derzhavin*

АННОТАЦИЯ

Определение объема резекции щитовидной железы при узловом эутиреоидном зобе имеют важное прогностическое значение для качества жизни оперируемого. В результате специфики функционирования щитовидной железы в целом и в отдельно взятом случае, профилактики осложнений во время операций и в послеоперационном периоде, к определению объема операции следует подходить индивидуально.

ANNOTATION

Assessment of the volume of thyroid resection in case of nodular euthyroid goiter has an important prognostic value for the quality of life of the patient. Considering special functions of the thyroid gland, the prevention of complications during operations and in the postoperative period, the determination of the volume of operation should be approached individually.

Ключевые слова. Узловой зоб, резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия, экстрафасциальная резекция щитовидной железы, тиреодология.

Keywords. Nodular goiter, thyroid resection, thyroidectomy, extrafascial thyroid resection, thyroidology.

До настоящего времени в отношении объема оперативных вмешательств при многоузловом зобе существуют разногласия. Приверженцы резекции одной или обеих долей щитовидной железы, в зависимости от локализации узловых изменений, обосновывают свою тактику, в основном, опасением повреждения возвратных нервов и

околощитовидных желез и стремлением сохранить неизменную функционирующую паренхиму органа. В тоже время ряд авторов настаивает на экстрафасциальных вмешательствах, направленных на полное удаление доли или всей щитовидной железы, обеспечивая тем самым радикальность операции.

Цель: Обоснование объема операции при узловых формах нетоксического зоба на основе анализа частоты послеоперационных осложнений при различных видах вмешательств.

Методы: Нами проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 216 пациентов с узловыми формами зоба. Из исследования исключены больные, у которых выявлены злокачественные новообразования щитовидной железы. 72 пациента перенесли субфасциальные резекции, в 11 наблюдениях – одной доли в связи с односторонним поражением и у 61 больного – субтотальные резекции обеих долей щитовидной железы, 144 больным выполнили экстрафасциальные операции на щитовидной железе, 25 пациентам вмешательство проведено в объеме гемитиреоидэктомии и удаления перешейка щитовидной железы, остальным 119 больным провели экстирпацию щитовидной железы.

Результаты: В группе пациентов, перенесших субфасциальные резекции щитовидной железы, у 3 больных (4,17%) наблюдали клинко-ларингоскопическую картину повреждения нижних гортанных нервов: в 2 случаях возник односторонний и в одном – двухсторонний парезы гортани; в 2 наблюдениях течение послеоперационного периода осложнилось постоянной формой гипопаратиреоза (2, 78%); и у 10 больных (13,9%) в сроки от 2 до 6 месяцев по результатам контрольных ультразвуковых исследований зафиксированы рецидивы (много)узлового зоба.

Среди пациентов, оперированных по экстрафасциальной методике с выделением возвратных нервов и околотщитовидных желез, парезы гортани произошли у 4 больных (2,78%), один из которых оказался двухсторонним. Постоянных форм послеоперационного гипопаратиреоза и рецидива узлового зоба в аналогичные вышеописанные сроки наблюдения не было выявлено.

Суточная доза тиреоидных гормонов с целью проведения заместительной терапии после односторонних и двусторонних вмешательств, соответственно, достоверно не отличалась в обеих группах исследованных наблюдений.

Выводы. При сравнительной характеристике случаев возможного развития послеоперационных осложнений в виде гипопаратиреоза и рецидива узлового зоба после односторонних и

двусторонних экстрафасциальных или субфасциальных вмешательств при (много)узловом зобе достоверно отличались, соответственно 0%/2,7% и 0%/13,9% соответственно.

При сравнительной характеристике случаев возможного развития послеоперационных осложнений в виде одностороннего или двухстороннего пареза гортани после односторонних и двусторонних экстрафасциальных или субфасциальных вмешательств при (много)узловом зобе достоверно не отличались.

Суточная доза тиреоидных гормонов с целью проведения заместительной терапии после односторонних и двусторонних экстрафасциальных или субфасциальных вмешательств, соответственно, достоверно не отличалась в обеих группах исследованных наблюдений.

Список литературы.

1. А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Л.И. Ипполитов, О.Ю. Карпова, Р.М. Нурутдинов. Нарушение подвижности голосовых складок при операциях на щитовидной железе // Ижевск.:Современные аспекты хирургической эндокринологии, тез. докл. Материалы XVIII Российского симпозиума с международным участием – 2017. С. 297-301.

2. Т.В. Хоробрых, А.И. Глухов, Л.И. Ипполитов, Д.В. Жуликов, И.И. Быков, И.А. Марченко, Р.М. Нурутдинов. Пункционная гистобиопсия в комбинации с исследованием теломеразной активности в ткани как метод предоперационной диагностики узловых образований щитовидной железы // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2017. - №10. - С.38-40.

3. Т.В. Хоробрых, А.И. Глухов, Л.И. Ипполитов, Д.В. Жуликов, И.И. Быков, И.А. Марченко, Р.М. Нурутдинов. Новые возможности предоперационной диагностики узловых образований щитовидной железы: пункционная гистобиопсия с исследованием теломеразной активности в ткани // Ижевск.:Современные аспекты хирургической эндокринологии, тез. докл. Материалы XVIII Российского симпозиума с международным участием – 2017 С. 289-291

УДК 61.616-06
ГРНТИ 76.29.39

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТА С ОТЯГОЩЕННЫМ КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ И АБСЦЕССОМ ЛЕГКОГО,
ОСЛОЖНЕННЫМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ЛЕГОЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ**

Самородов Николай Александрович

*Заведующий дифференциально-диагностическим отделением,
ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения
Кабардино-Балкарской республики
(г.Нальчик, Дубки, «Больничный городок»)*

Гапонова Лариса Георгиевна

*Врач-рентгенолог, ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер»
Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской республики
(г.Нальчик, Дубки,
«Больничный городок»)*

Соколов Евгений Георгиевич

*Доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе,
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
(г.Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4)*

Васильев Игорь Владимирович

*Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
(г.Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4)*

АННОТАЦИЯ

Целью представления данного клинического случая является демонстрация эффективности комплексного подхода к лечению пациента с бактериальной легочной деструкцией, осложненной рецидивирующими легочными кровотечениями.

Материалы и методы. Пациент с осложненным течением абсцедирующей пневмонии левого легкого на фоне тяжелой сопутствующей патологии, после длительного курса антибактериальной терапии по поводу основного заболевания. При поступлении в дифференциально-диагностическое отделение ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Министерства Здравоохранения Кабардино-Балкарской республики проведено стандартное обследование согласно федеральным клиническим рекомендациям, продолжена неспецифическая антибактериальная терапия, определены показания к плановому хирургическому вмешательству.

Результаты. На фоне контролируемого лечения антибиотиками широкого спектра действия в течении 4.5 месяцев у пациента сохранялись клинические проявления заболевания и полости распада в левом легком, что явилось показанием к хирургическому лечению. Во время подготовки к оперативному вмешательству, в связи с очередным рецидивом легочного кровотечения, по жизненным показаниям использованы эндобронхиальные методы гемостаза с положительным эффектом. После краткосрочной предоперационной подготовки выполнена чрезтрахеобронхиальная катетеризация абсцесса верхней доли левого легкого. При обследовании пациента через 1.5 месяца после операции зафиксировано отсутствие у него жалоб и закрытие полостей распада в легком, что является критерием эффективного лечения.

Выводы. Клинический пример демонстрирует высокую эффективность персонифицированного подхода к лечению пациентов с отягощенным коморбидным фоном и осложненным течением легочных деструкций, которые являются угрожаемыми как по развитию хирургических осложнений, так и по возникновению послеоперационных осложнений при применении резекционных оперативных методов лечения.

ABSTRACT

The purpose of the demonstration of this clinical case was to show the effectiveness of an integrated approach to treating a patient with bacterial pulmonary destruction complicated by recurrent pulmonary bleeding.

Materials and methods. A patient with a complicated course of abscessed pneumonia of the left lung against a background of severe concomitant pathology, after a long course of antibacterial therapy for the underlying disease. Upon admission to the differential diagnostic department of the State Health Institution "Tuberculosis Dispensary" of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, a standard examination was carried out according to national clinical recommendations, non-specific antibiotic therapy was continued, indications for planned surgical intervention were determined.

Results. Against the background of controlled treatment with broad-spectrum antibiotics for 4.5 months, the patient retained the clinical manifestations of the disease and decay cavity in the left lung, which was an indication for surgical treatment. During preparation for surgery, in connection with the next relapse of pulmonary hemorrhage, endobronchial hemostasis methods with a positive effect were used for health reasons. After short-

term preoperative preparation, tracheobronchial catheterization of an abscess of the upper lobe of the left lung was performed. When examining the patient 1.5 months after the operation, his absence of complaints and the closure of decay cavities in the lung were recorded, which is a criterion for effective treatment.

Conclusions. The clinical example demonstrates the high effectiveness of the personalized approach to treating patients with a burdened comorbid background and complicated pulmonary destruction, which are threatened both by the development of surgical complications and by the occurrence of postoperative complications when using resection methods of treatment.

Ключевые слова: легочные деструкции, легочное кровотечение, чрезтрахеобронхиальная катетеризация, дренирование абсцесса легкого

Keywords: pulmonary destruction, pulmonary hemorrhage, tracheobronchial catheterization, drainage of lung abscess

Введение. Несмотря на последние достижения медицинской практики и появление новых эффективных антибактериальных препаратов (АБП), пневмония остается чрезвычайно распространенным и угрожающим жизни заболеванием [8]. По частоте летальных исходов пневмония стоит на первом месте среди всех инфекционных заболеваний, в 20-25% случаев является причиной смерти и занимает пятое место среди ее причин [6]. В последние годы сохраняется рост заболеваемости этим страданием среди всех возрастных групп и имеется тенденция к увеличению числа больных с острыми гнойными деструктивными процессами в легких, к которым относятся деструктивная пневмония и острый абсцесс легкого [4].

Острые абсцессы легкого являются самыми частыми гнойными осложнениями легких, они развиваются в среднем у 4-7% больных пневмонией [11]. Сохранение высокой частоты острых гнойно-деструктивных заболеваний легких обусловлено целым рядом причин, включая несвоевременную диагностику заболевания, которое в ранней стадии протекает в виде острой респираторной инфекции, позднюю госпитализацию и трудности определения лечебной тактики ведения таких пациентов [10].

Лечение, как правило, начинают с интенсивной комплексной консервативной терапии. Показанием к операции считают отсутствие эффекта от этого лечения, хронизацию процесса, наступающую в сроки от 6 до 14 недель с момента заболевания, наличие угрожающих жизни осложнений [7]. После высокотравматичных оперативных вмешательств временная инвалидизация отмечается в 30—40 % случаев, а стойкая потеря трудоспособности — у 7.1—9.7 % больных [2].

Известная роль бронхиального компартмента как мощной дренажной системы, предохраняющей легкое от интраканаликулярного распространения патологического процесса, обуславливает актуальность изучения новых способов санации полостей распада в легких [2]. С учетом анатомических особенностей бронхо-легочной системы наиболее предпочтительным является восстановление проходимости бронхов методами бронхологической санации. Однако, в ряде случаев, возникают условия, когда их разрешение требует проведения санационных мероприятий через

грудную стенку, с использованием приемов «малой легочной хирургии» [1].

Несмотря на значительные успехи в лечении, летальность при этой патологии достигает 10%, а проблема деструктивной пневмонии и острого абсцесса легкого освещена в настоящее время в небольших количествах работ, которые основаны на единичных наблюдениях [3, 5, 9].

Вышеперечисленное требует разработки оптимального алгоритма лечения деструктивной пневмонии и острого абсцесса легкого с использованием миниинвазивных хирургических методик, что обеспечит более раннее закрытие полостей распада в легком и сократит срок лечения больных.

Описание клинического случая. Пациент А. (64 года, пенсионер) в сентябре 2017 года обратился за медицинской помощью с жалобами на повышение температуры тела до 40 °С, одышку, боли в грудной клетке слева и кровохарканье. Из анамнеза известно, что в течении 10 дней лечился на дому цефтриаксоном и левофлоксацином без эффекта. При дообследовании в противотуберкулезном диспансере был установлен диагноз: внегоспитальная левосторонняя верхне-долевая бактериальная (возбудитель - *Klebsiella pneumoniae*) пневмония, средне-тяжелое течение, стадия неполного разрешения.

Диагноз был установлен на основании лабораторных (лейкоцитоз крови с палочкоядерным сдвигом, повышение СОЭ и С-реактивного белка), клинических (лихорадка, боли в груди, кашель и одышка), рентгенологических (инфильтративные изменения в левом легком), бронхологических (левосторонний верхне-долевой гнойный эндобронхит), бактериологических (рост культуры *Klebsiella pneumoniae* в смывах из бронхов) и гистологических (колликвационный некроз и лейкоцитарная инфильтрация в легочной ткани, фибрин и организация экссудата в просвете альвеол) методов исследования (рис. 1). Диагностические пробы и комплекс анализов мокроты и смывов с бронхов на туберкулез (ПЦР, микроскопия, посев на *Vacstec* и плотные среды, пробы «диаскинтест» и «квантифероновый тест») – отрицательно. Посев мокроты и биоптата легкого на грибы (*Candida* и *Aspergillus*) роста не дал.

Из сопутствующих заболеваний у больного имелись: 1) Сахарный диабет, тип 2, инсулинзависимый, тяжелое течение, стадия декомпенсации, диабетическая полинейропатия и

нефропатия с ХБП 3Б стадии; 2) Атеросклероз аорты, коронарных и церебральных артерий, артериальная гипертония 3ст., рссо-4. ХСН 2«Б»ст.,

ФК-3; 3) Ожирение 3ст.; 4) ХОБЛ 3ст., смешанный (преимущественно обструктивный) тип, средне-тяжелое течение, неполная ремиссия, ДН 2-3ст.

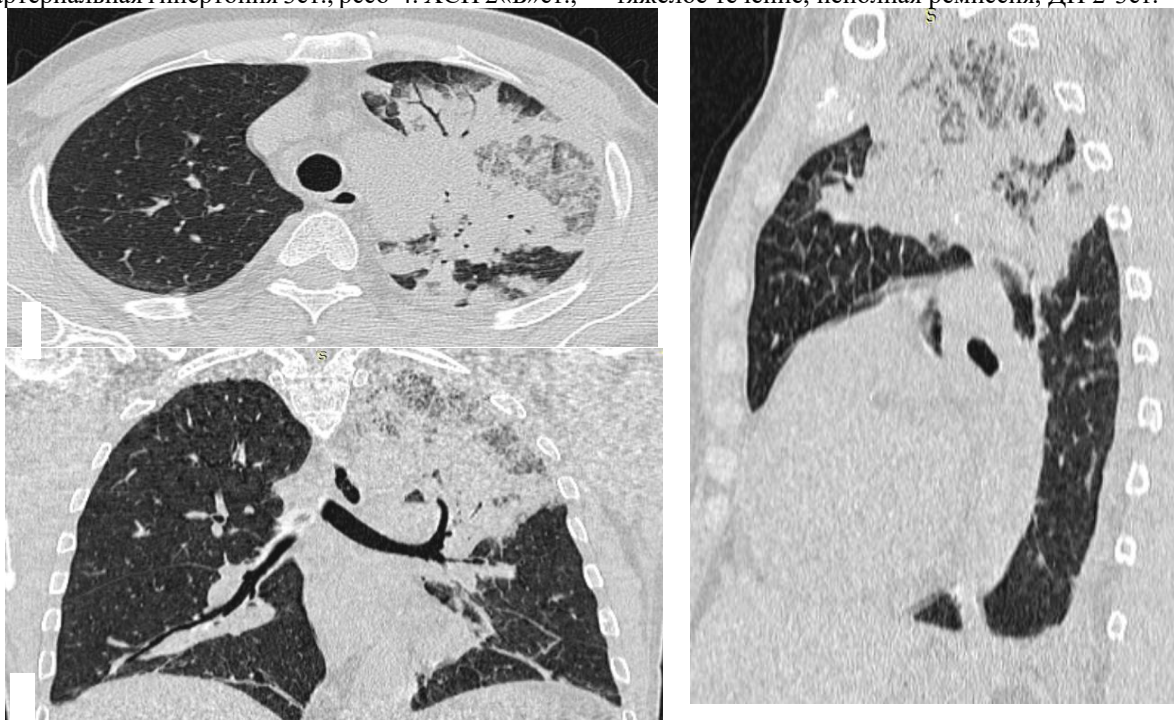


Рисунок 1. МСКТ органов грудной полости от 09.2017 г.: легочный режим (а – аксиальная; б – сагиттальная; в – коронарная плоскости) – через 10 дней после первых признаков респираторного заболевания

Проводилась противовоспалительная, дезинтоксикационная, муко- и бронхолитическая, общеукрепляющая и антибактериальная терапия, коррекция сопутствующей патологии. До получения результата резистогаммы из антибактериальных препаратов назначались амоксилав и канамицин - без эффекта.

После получения роста в диагностически значимом титре культуры *Klebsiella pneumoniae* в смывах из бронхов проведен тест на чувствительность к АБП, была установлена резистентность (-) к гентамицину, амикацину, амоксилаву, меропенему, ломефлоксацину, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину и цефепиму; чувствительность (+) бактерии была сохранена только к линезолиду, погранично сохранена (+/-) – к кларитромицину. Для

дальнейшего лечения пациент переведен в пульмонологическое отделение городской клинической больницы.

Продолжил стационарное лечение в течении 28 дней, из АБП получал имипенем, кларитромицин и линезолид. Лечение дополнялось гормонотерапией, бронхоскопическими санациями и небулайзерной терапией. На фоне проводимой терапии отмечена частичная положительная клиническая динамика в виде снижения температуры тела до 38 °С и уменьшения болевого синдрома, кровохарканье при этом сохранялось. Рентгенологически отмечена отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в левом легком, появления деструктивных изменений в верхней доле (S1-2) и в (S6) нижней доли (рис. 2).

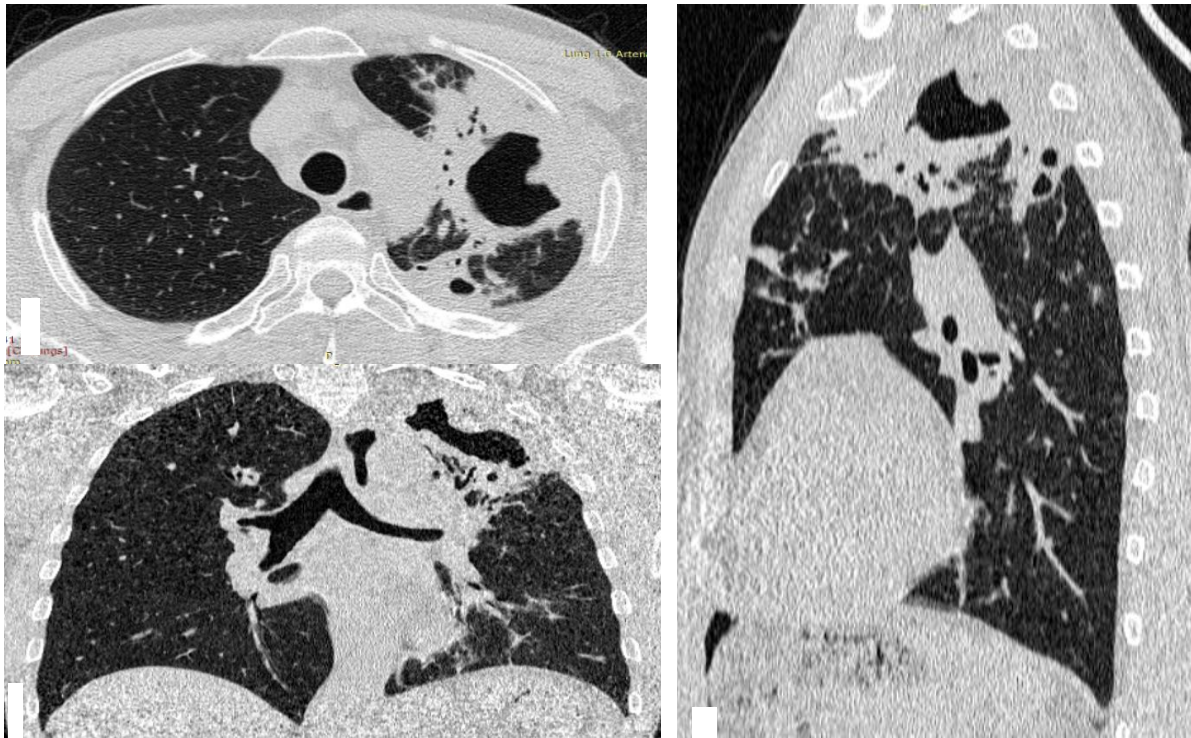


Рисунок 2. МСКТ органов грудной полости от 25.10.2017 : легочный режим (а – аксиальная; б – сагиттальная; в – коронарная плоскость) – через 1.5 месяца после начала лечения

Ввиду осложненного течения пневмонии и недостаточного эффекта от проведенной терапии, для дальнейшего лечения больной направлен в торакальное отделение республиканской клинической больницы, куда явился спустя 22 дня. В течении этого времени принимал на дому народные средства.

В торакальном отделении продолжена антибактериальная (цефперазон, линезолид, кларитромицин/эритромицин) терапия, однократно выполнен бронхо-альвеолярный лаваж, проведена массивная гемостатическая терапия по причине развившегося профузного легочного кровотечения с отхождением алой крови в объеме до 200 мл одновременно. Рентгенологической динамики не отмечено. Выписан на 42 день в удовлетворительном состоянии для дальнейшего долечивания в поликлинике по месту жительства.

Через неделю после выписки у больного вновь появился субфебрилитет, продуктивный кашель с отхождением гнилостной мокроты с неприятным запахом в объеме до 500-800 мл/сут и кровохарканье. Самостоятельно обратился на консультацию к торакальному хирургу и был направлен в противотуберкулезный диспансер.

В конце декабря 2017 года больной госпитализирован повторно в дифференциально-диагностическое отделение ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Министерства Здравоохранения Кабардино-Балкарской республики с диагнозом: множественные постпневмонические (*Klebsiella pneumoniae*) абсцессы в/доли (S1-2) и н/доли (S6) левого легкого в фазе обострения, средне-тяжелое течение, МКБ-10 (J85.2).

На момент поступления в стационар отмечалась стабилизация сахарного диабета на фоне инсулинотерапии (сахар крови – 7.8 ммоль/л). С учетом данных резистогаммы сформирован режим антибиотикотерапии (доксциклин 200 мг/сут, азитромицин 500 мг/сут, линезолид 600 мг/сут), продолжена противовоспалительная и общеукрепляющая терапия.

Данные объективного осмотра: телосложение гиперстеническое, повышенного питания – масса тела 96 кг, рост 173 см (индекс массы тела 32.1 кг/м²). Кожа бледная, периферические лимфоузлы не увеличены, периферических отеков нет, температура 38.2 °С. Видимые слизистые оболочки бледные. Грудная клетка правильной формы. Одышка при минимальной физической нагрузке, ЧДД – 20-23 в минуту. В левом легком дыхание жесткое, в верхние отделы не проводится, слева на верхушке выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. ЧСС – 96 уд/мин, АД – 100/60 мм рт ст. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются, поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Физиологические испражнения в норме.

Данные лабораторного и инструментального обследования: в клиническом анализе крови при поступлении отмечался незначительный лейкоцитоз (12.5×10^9) и анемия (Hb=99 г/л), в остальном – без существенных отклонений от нормы. В биохимическом анализе крови повышен С-реактивный белок (28 мг/л) и снижен общий белок (53.5 г/л), в остальном – без существенных отклонений от нормы.

Посев мокроты и смывов с бронхов на флору роста не дал. Спирометрия от 22.12.2017 г.: ЖЕЛ в пределах нормы (4.85 л, 86%), ОФВ₁ снижен (2.32 л, 56%). Электрокардиограмма от 22.12.2017 г.: Синусовый ритм с ЧСС 70/мин, ЭОС отклонена влево, гипертрофия правого желудочка, неполная блокада ЛНПГ.

На следующие сутки после госпитализации у больного отмечен рецидив профузного легочного кровотечения объемом 300 мл (Hb=78 г/л), потребовавший проведения интенсивного курса гемостатической терапии и временной эндоскопической клапанной бронхоблокации левого верхне-долевого бронха (ВДБ) в экстренном порядке.

Фибробронхоскопия от 23.12.2017 г.: продолжающееся легочное кровотечение, источник – Б1-3 левого легкого. Левосторонний, ограниченный ВДБ, гнойный эндобронхит на фоне диффузного катарального трахеобронхита. С целью гемостаза левый ВДБ обтурирован клапанным бронхоблокатором №13 (Медланг, рег.уд. № ФСР 2011/12768 от 28.12.2011г., Россия).

Фибробронхоскопия от 28.12.2017 г.: диффузный катаральный эндобронхит, состояние после клапанной бронхоблокации левого ВДБ, признаков легочного кровотечения нет. Бронхоблокатор удален.

Из лучевых методов исследования были выполнены: рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в прямой и боковой проекции, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОГК и селективная бронхография.

На фоне месячного контролируемого лечения отмечена положительная клиническая динамика в виде уменьшения одышки, нормализации температуры тела и купирования легочного кровотечения. При динамическом рентгенологическом обследовании отмечено незначительное рассасывание и ограничение

инфильтративных изменений в S6 левого легкого, сохранение деструктивных изменений в верхней доле левого легкого в прежнем объеме.

После обследования и интенсивного курса терапии тактика ведения больного обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. Ввиду рецидивирующего течения воспалительного процесса в левом легком и сохраняющихся полостей распада в верхней доле определены показания к проведению планового оперативного вмешательства в объеме дренирования абсцесса легкого чрезбронхиальным способом. От резекционных хирургических методов лечения решено воздержаться по причине отягощенного коморбидного фона больного и высокого риска послеоперационных осложнений.

Течение и особенности оперативного вмешательства и послеоперационного периода. Для дренирования полостей абсцесса в легком решено было использовать полимерный катетер Фогарти (КПЭТ № 8F/3,5 – 400, Россия), позволяющий провести временную окклюзию дренирующей полости бронха путем раздувания баллона, в случае возникновения профузного легочного кровотечения. С целью уменьшения дискомфорта больного при проведении санаций абсцесса, местом для введения катетера выбрано пространство между 1-ым и 2-ым хрящевыми полукольцами трахеи.

Одновременно с выполнением пункционной трахеостомии пациенту проведена фибробронхоскопия, при этом конец введенного через микротрахеостому катетера захвачен эндоскопическими щипцами «тип Аллигатор» и под визуальным контролем заведен в субсегментарный бронх, дренирующий полости в левом легком. При рентгеноскопическом контроле зафиксировано положение конца катетера в полости абсцесса, после чего катетер фиксирован обвивным швом к коже шеи (рис. 3).

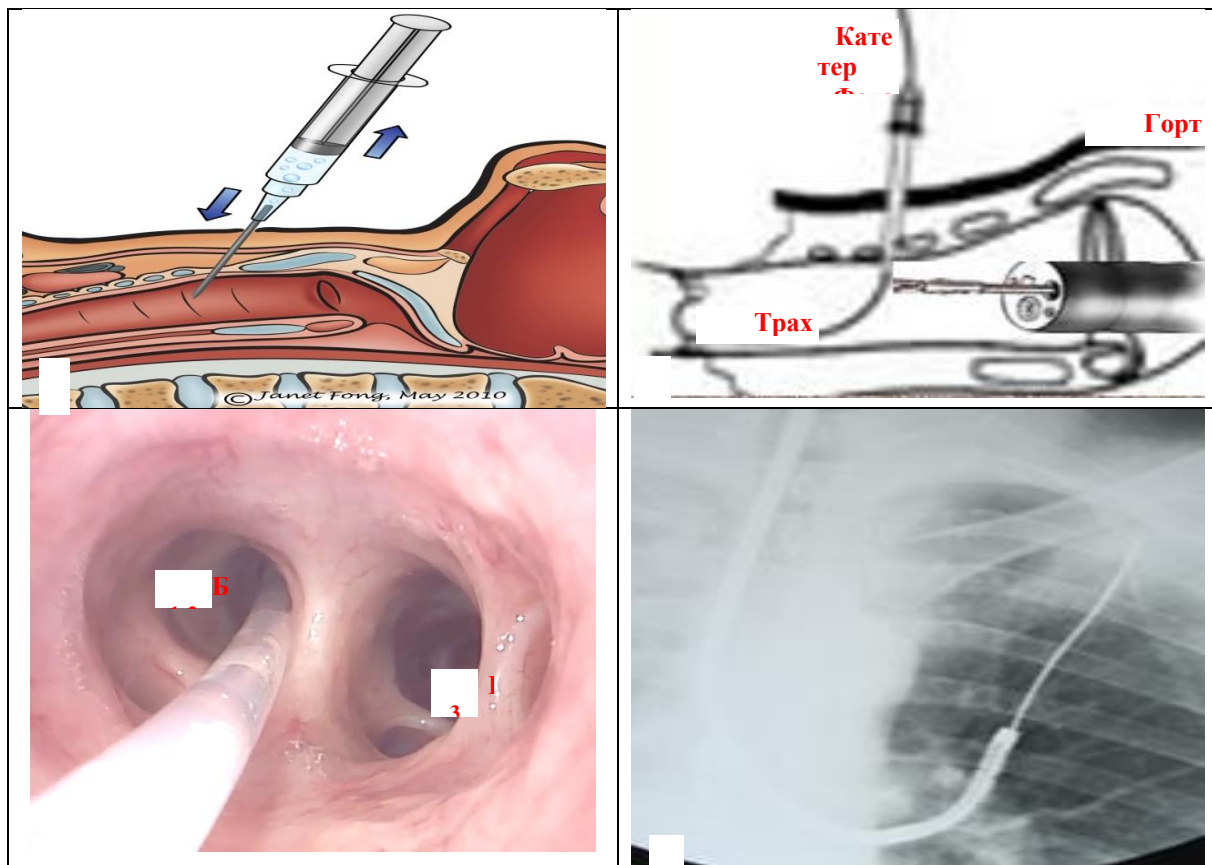


Рисунок 3. Этапы операции (а – пункция передней стенки трахеи; б – конец катетера захвачен эндоскопическими щипцами) и интраоперационные фото (в – эндофото, катетер заведен в Б1-2 левого легкого; г - рентген-контроль положения катетера в легком)

С целью контроля положения катетера в трахео-бронхиальном дереве и исключения его миграции, на следующие сутки после

хирургического вмешательства выполнена МСКТ ОГК (рис. 4, 5).

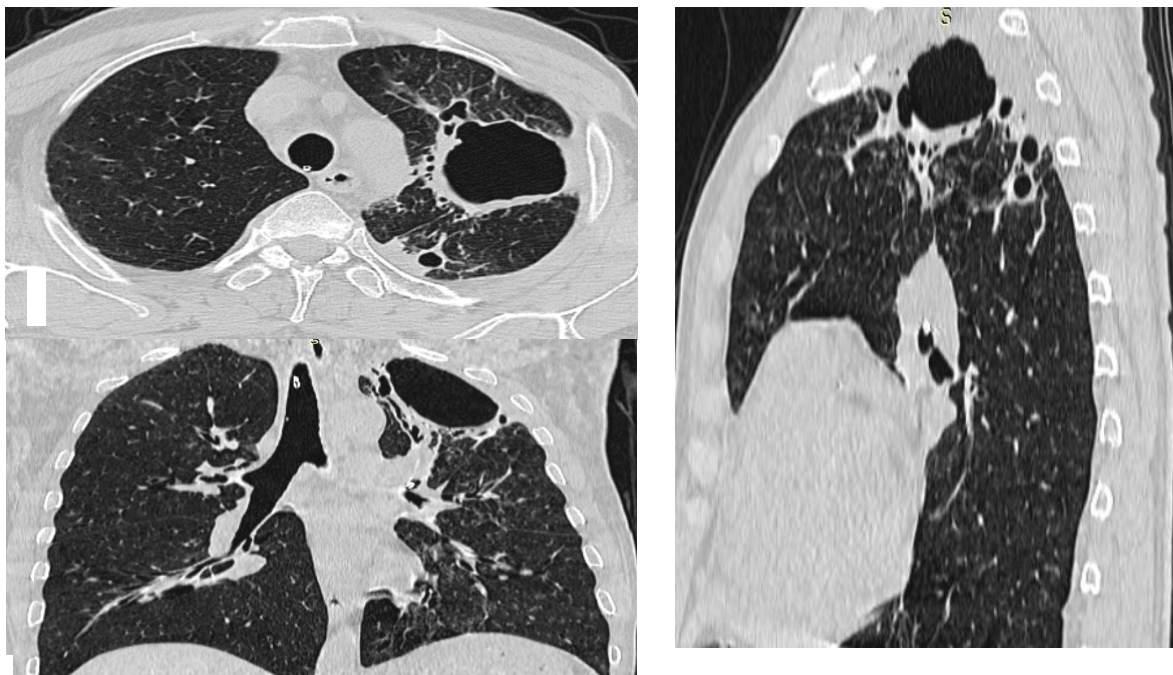


Рисунок 4. МСКТ органов грудной полости от 15.01.20. ' г.: легочный режим (а – аксиальная; б – сагиттальная; в – коронарная плоскость) – на следующие сутки после катетеризации абсцесса легкого

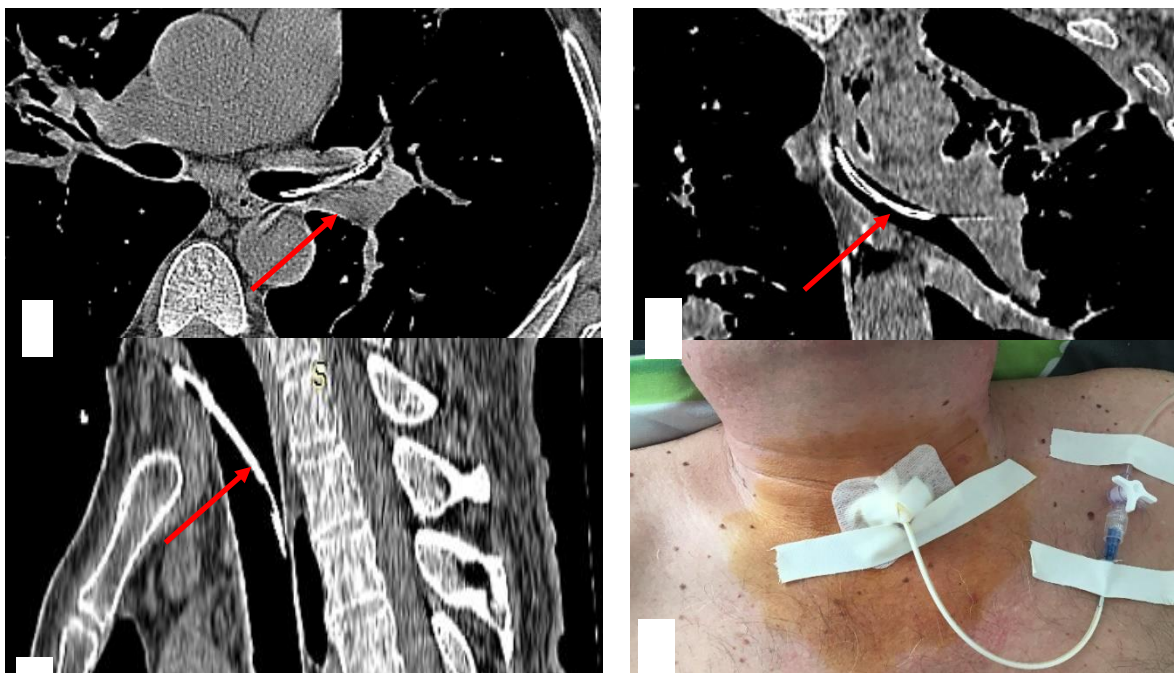


Рис. 5. МСКТ органов грудной полости от 15.01.2018 г.: мягкотканый режим, стрелкой показано положение катетера в трахео-бронхиальном дереве (а – в трахее; б – в левом главном бронхе; в – в левом верхне-долевом бронхе) - на следующие сутки после катетеризации абсцесса легкого. Фото больного после установки катетера (г).

В отделении в течении 4 дней после операции проводились промывания полости абсцесса легкого через катетер 3 раза в день растворами хлоргексидина и фурацилина, после чего в него вводились протеолитические ферменты и муколитики. На 5-ые сутки после операции пациент выписан из отделения в удовлетворительном состоянии для дальнейшего амбулаторного лечения у хирурга по месту жительства, были даны четкие рекомендации по выполнению санаций и уходу за катетером.

Повторно больной обследован через 1.5 месяца после катетеризации абсцесса легкого:

общее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, в течении 2 недель (со слов больного) мокрота слизистая в минимальном количестве, отмечается незначительная мацерация кожи шеи вокруг катетера. Катетер удален, больной направлен на контрольное рентгенологическое обследование.

Выполнена МСКТ ОГК, на которой отмечена положительная динамика в виде формирования грубого линейного ячеистого участка пневмофиброза в в/доле левого легкого, закрытие полостей распада и рассасывания инфильтрации (рис. 6).

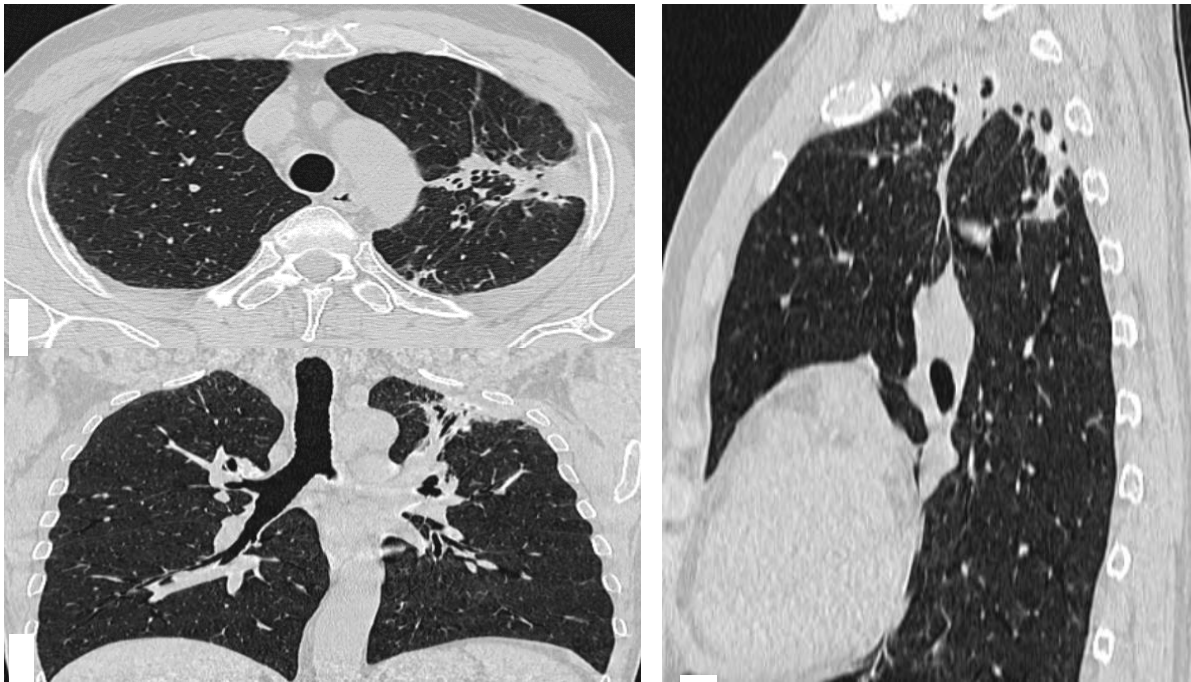


Рисунок 6. МСКТ органов грудной полости от 27.02.201. : легочный режим (а – аксиальная; б – сагиттальная; в – коронарная плоскость) – через 1.5 мес. после катетеризации абсцесса легкого

Выводы. Комплексный персонифицированный подход к лечению пациента с осложненным течением абсцедирующей пневмонии и отягощенным коморбидным фоном, позволил добиться стабилизации гнойно-некротического процесса в легком путем контролируемой антибиотикотерапии и с помощью этапных миниинвазивных хирургических вмешательств.

Применение эндоскопической клапанной бронхоблокации способствовало стабильному гемостазу на пике легочного кровотечения. Выполнение следующего этапа хирургического лечения, направленного на санацию полостей в легком с их последующим закрытием, с использованием чрезтрахеобронхиальной катетеризации абсцесса на фоне эффективной комбинации антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде в совокупности привели к успеху.

Список литературы:

- 1.Балясников А.В. Торакоабсцессостомия в комплексном лечении гангренозных абсцессов и гангрены легкого: Автореф. дисс. канд. мед. наук / А.В. Балясников. М., 2007. - 24 с.
- 2.Блашенцева С. А. Методика эндоскопического дренирования острых абсцессов легких / С. А. Блашенцева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001. №1. С. 36—40
- 3.Власов П.В., Нуднов Н.В., Шейх Ж.В. Компьютерно - томографическая семиотика в пульмонологии. // Медицинская визуализация. - 2010. - № 6 - С. 75-83

4.Гостищев В.К., Харитонов Ю.К. Лечение острых абсцессов легких // Рус. Мед. Журнал. - 2001. - Т.9. - №3 - 4. - С. 103

5.Кармазановский Г.Г., Старостина Н.С., Косова И.А. КТ-семиотика гнойно-деструктивных процессов в грудной клетке: показания к хирургическому лечению. М.: Издательский дом Видар-М, 2012 - 22-40 с.

6.Пермяков Н.К. Острые пневмонии // Тех. арх. - 1988. - № 3. - С. 10

7.Радомский В. Т. Оценка консервативного и оперативного лечения абсцессов легких с учетом имеющихся иммунных нарушений / В. Т. Радомский, Е. В. Радомский // Пульмонология. 2001. № 2. С. 59—63

8.Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. - М., 2014. - С. 82

9.Яковлев В.Н., Араблинский А.В., Шейх Ж.В. и др. Полостные и кистозные образования в легких // Медицинская визуализация - 2012. - №2.-С. 44-51

10.Яцковский А.Н. Метод оценки функциональной активности клеточных ядер / А.Н. Яцковский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1987. - №1. - С. 76-79

11.Chalmers J.D., Singanayagam A., Murray M.P et al. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. Thorax. 2009; 64(7): 592-597 p.

CLINICAL AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS IN TREATMENT GROUPS OF PATIENTS WITH ACUTE THROMBOSIS OF DEEP LOWER EXTREMITYDOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.760](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.760)*Khasanov Vali Rahmatullaevich
Tashkent State Medical Academy***КЛИНИКО-УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ГРУПП ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ***Хасанов Вали Рахматуллаевич
Ташкентская Медицинская Академия***ABSTRACT**

The article is dedicated to the study of the effectiveness, immediate and long-term results, according to ultrasound examination, catheter-aspiration thrombectomy, thrombolysis and antiplatelet therapy in patients with acute vein thrombosis of the lower extremities, since there is no consensus in the available literature on the feasibility and results of endovascular catheter-aspiration thrombectomy and thrombolysis with thrombosis of the veins of the lower extremities.

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена изучению эффективности, непосредственных и отдаленных результатов, по данным УЗДСК, катетерно-аспирационной тромбэктомии, тромболиза и антиагрегантной терапии у больных с острым тромбозом вен нижних конечностей, поскольку в доступной литературе нет единого мнения о целесообразности проведения и результатах эндоваскулярных катетерно-аспирационной тромбэктомии и тромболиза при тромбозе вен нижних конечностей.

Ключевые слова: клиничко-ультразвуковые, острый тромбоз, нижние конечности, экстренная хирургия, риск. фактор.

Key words: clinical ultrasound, acute thrombosis, lower limbs, emergency surgery, risk. factor.

Deep vein thrombosis of the lower extremities is one of the most urgent problems in medicine today, since untimely treatment leads to high mortality from pulmonary embolism (pulmonary embolism), early patient disability [1; 4; 8]. Given the high prevalence, tendency to relapse, the development of complications, the cost of treatment with THVNA and, especially, pulmonary embolism is high [4]. Leading experts from different countries develop and update recommendations that analyze and summarize evidence-based medicine data relevant at the time of their creation [2; 9]. However, the literature data indicate the absence in real clinical practice of unconditional implementation of the new diagnostic algorithms recommended by experts, drug and surgical approaches for effective treatment and prevention of THVLE [3, 10; 13].

The most obvious reason for the positive dynamics of outcomes in patients with pulmonary embolism over the years of the registry was the improvement of diagnostic approaches using a combination of prognostic scales, measuring the level of D-dimer, as well as multi-spiral computer angiopulmonography. Another reason for improving outcomes of treated patients was the optimization of anticoagulant therapy [6; 7].

Materials Methods

We analyzed the results of endovascular intervention in 34 patients with THVLE who were

hospitalized in the 2nd clinic of the Tashkent Medical Academy from 08/01/2016 to 02/01/2019; 19 patients were female, 14 patients were male, aged 30 to 70 years. Patients turned on 3-8 days from the onset of the disease with complaints of edema and soreness of the lower limb. Etiological factors included the following: postoperative period after orthopedic surgery, abdominal interventions, hormone therapy, and idiopathic thrombosis.

All patients were admitted to clinics on average 2 ± 4 days from the onset of symptoms of acute venous thrombosis. Endovascular interventions were performed 1-3 days after receipt. The difference in the circumference of the lower extremities averaged: in the middle third of the tibia $+ 3 \pm 5$ cm; in the middle third of the thigh $+ 5 \pm 7$ cm. The diagnostic stage was started with ultrasonic duplex scanning (UZDS). During the ultrasound examination, the level of thrombosis and the nature of the thrombus were determined. We used the classification of LET (Lower Extremity Thrombosis).

Results and discussion

In order to achieve the objectives of the study, 105 patients were examined, the results of the examination and treatment of patients with acute deep vein thrombosis of the lower extremities were analyzed, and who received treatment in the emergency surgery department of the TMA multidisciplinary clinic for the period from 2014 to 2019. Of the 105 patients, the risk of factors was as follows (Table 5).

Table 5.

Risk Factors		
Risk Factor	Abs.	%
Long-term immobilization	6	5,7
Injuries / fractures	7	6,6
postpartum	7	6,6
postoperative	10	9,5
Hormone therapy	14	13,3
Idiopathic nature	61	58

Upon admission, a thorough collection of complaints, medical history and physical examination was carried out. The most common symptoms are

edema and pain in the lower extremities, which shows a high diagnostic significance (Table 6).

Table 6.

The clinical picture of THVLE upon admission to the clinic

Symptoms	Edema	Pain	Cyanosis	Cramps	Lack of symptoms
Abs.	102	100	20	15	3
%	97,1	95,2	19	14,2	2,8

These symptoms are the first sign of patient alertness and are the reason for seeking medical help. It is the clinic of impaired venous outflow from the lower extremity that leads to a decrease in the QOL of patients

with THVLE, affecting both the physical functioning of a person at home and in society, and psychological status.

Table 7.

Prescription THVLE in Patients on Admission

Prescription	1-3 day	4-7 day	7-10 day	11-14 day
Abs.	48	31	16	10
%	45,7	29,5	15,2	9,5

We divided the patients into the study groups according to the duration of the disease according to two clinical signs: edema and pain in the lower extremities (Table 7). It was noted that the number of patients with edema is constant at any prescription of the pathological process, and the pain syndrome decreases in all groups with an increase in the duration of the disease, which is due to the compensatory ability of the venous collaterals. Timing of THVLE plays an important role during the course of the disease and can affect the effectiveness of anticoagulation, fibrinolysis of patients because, if a person does not experience pain in the legs, he can perform a little housework, minor physical exertion, and therefore less worry about your

condition. To determine the tactics of treatment, an important point is the determination of the localization and nature of the proximal border of the thrombus; For this purpose we used the classification LET.

1. This classification is convenient, as it reflects the clinic of the disease, the tactics of the endovascular method of treatment for THVLE and prophylaxis in the development of pulmonary embolism. 2. The nature of the proximal part of the thrombus: floating, occlusal and parietal.

3. The length and diameter of the floating part of the thrombus.

The distribution of patients into groups according to this classification is presented in table 8.

Table 8.

The distribution of patients by the level of thrombosis

Classification on localization	Control group (55 patients)	Abs.%	Main group (50 patients)	Abs.%
1-class			3	6 %
2-class	5	9,0 %	4	8 %
3-class	6	10,9 %	7	14 %
4-class	5	9,0 %	4	8 %
2-class + 3-class	35	63,6 %	26	52 %
1-class + 2-class + 3-class	6	10,9 %	6	12 %

According to the LET classification, in the control and main groups, class 2 is more common with a combination of class 3 (thrombosis of PBV, OBV, HBV and iliac veins), a smaller amount of class 1 (thrombosis of the lower leg veins) and class 4 (IVC thrombosis at a level below the renal veins) are almost equally patients in groups; these patients were identified interoperatively during cavagraphy at the stage of cavavafilter installation. The prevalence of these segments is most common taking into account the clinical picture. For example, with thrombosis of sural

veins, the edema is insignificant or may be absent due to passable veins-compensators (HBV) or powerful collaterals (in our study this was noted in 3 (6%) patients), and the diagnosis can only be established with instrumental methods of research. Thrombosis of OBV and ileal veins is characterized by swelling of the leg and thigh, which leads to the patient immediately seeking medical help and subsequent hospitalization. By the nature of the top of the thrombus, the following groups were distinguished: floating, parietal, and occlusal thrombi (Table 9).

Table 9.

**The nature of the proximal thrombus border in the subjects groups
(absolute and relative values)**

Character proximal thrombus parts	Control group (55 patients)	Main group (50 patients)
Floating	7 (12,7 %)	11 (22 %)
Parietal	14 (25,4 %)	15 (30 %)
Occlusal	34 (61,8 %)	24 (48 %)

In group 1, floating thrombi were noted in 7 (12.7%) patients, in group 2 - in 11 (22%) patients. The occlusal form in group 1 - in 34 (61.8%) patients, in group 2 - in 24 (48%) patients. Parietal thrombi were noted in group 1 - in 14 (25.4%) patients, in group 2 - in 15 (30%) patients.

Thus, the obtained clinical data suggest that edema and pain in the lower extremities are of high diagnostic value in cases of suspected DVT. This allows you to refer the patient to an ultrasound scan, which is not only a diagnostic tool, but also an indicator of the effectiveness and thrombosis, thrombolysis and the duration of the ACT. The most common patients are those with thrombosis of the iliofemoral segment (a combination of grade 2 and grade 3 according to the LET classification) and with thrombosis of DFV, SFV and popliteal vein (grade 2 according to the LET classification)..

References

1. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Распространенность и профилактика тромбозов в клинической практике: российские результаты международного регистра ENDORSE.// Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17(3): 32-40.
2. Хрыщанович В.Я., Климчук И.П., Калинин С. С., Турлюк Д.В., Роговой Н.А. Результаты применения локального катетерного тромболитика у пациентов с илефеморальным флеботромбозом// Военная медицина. 2018; 1: 77-82.
3. Beyer-Westendorf J. et al. Venous thromboembolism prevention and treatment: expanding the rivaroxaban knowledge base with real-life data.// European Heart Journal Supplements. 2015; 17 (Suppl. D): D32-D41.
4. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.// Thromb Haemost. 2007; 98 (4): 756-764.

5. Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence.// Am J Hematol. 2012; 87(Suppl. 1): 63-67.

6. Jimenez D., de Miguel-Diez J., Guijarro R. et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism analysis from the RIETE registry.// J Am Coll Cardiol. 2016; 67: 162-70.

7. Khanna A.K., Singh S. Postthrombotic Syndrome: Surgical Possibilities. Thrombosis. 2012; 2012: 1-7.

8. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)// Eur. Heart J. 2014; 35: 3033-3080.

9. Konstantinides S.V. Trends in Pulmonary Embolism Outcomes. Are We Really Making Progress?// J. Am. Col. Cardiol. 2016; 67(2): 171-173.

10. Kyrle P.A., Rosendaal F.R., Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis// Lancet. 2010; 376(9757): 2032-2039.

11. Papadakis E. et al. DOACs dose adherence during initial and long term VTE management. Practical implications, findings from the RIETE registry. <http://www.gth2017.org/en/showAbstract/546>.

12. Schiro T.A., Sakowski J., Romanelli R.J. et al. Improving adherence to best-practice guidelines for venous thromboembolism risk assessment and prevention. Am. J. Health. Syst. Pharm. 2011; 68: 2184-2189.

13. Vedantham S.Z., Goldhaber J.A., Julian S.R., Kahn M.R., Jaff D.J., Cohen E., Magnuson M.K., Razavi A.J. et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed

- Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis// New Engl. J. Med. 2017; 377(23): 2240-2252.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ И СПОСОБЫ ИХ ВЫЯВЛЕНИЯ.DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.763](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.74.763)**Алехина Анна Владимировна***аспирант кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, врач общей практики БУЗ ВО «Семилукская РБ им. А.В. Гончарова»***Силютин Марина Владиславовна***кандидат медицинских наук, доцент кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, научный руководитель Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. Воронеж, Россия***АННОТАЦИЯ**

В данной статье описана актуальность развития геронтологии и гериатрии в современном обществе; рассмотрены различные функциональные нарушения, которые наблюдаются у пожилых людей. Также в моей статье указаны причины трудностей в своевременной постановке диагноза пожилым людям у врачей первичного звена здравоохранения и предложен инновационный метод решения данной проблемы. Разработка Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которую мы предлагаем внедрить в практику врачей-гериатров, врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), поможет быстро и правильно поставить диагноз, назначить требуемые дополнительные обследования и назначить лечение.

Введение. В настоящее время проблема развития геронтологии и гериатрии становится очень актуальной. Человечество хочет сохранять трудоспособность, жизненную активность, хорошее самочувствие и внешний вид как можно дольше. Это может быть достигнуто, если мы будем на ранних этапах выявлять различные функциональные нарушения у пожилых людей, давать рекомендации по профилактике и лечению, по нормализации образа жизни.

Геронтология - наука о продлении жизни, сегодня стала актуальной научной проблемой. Предупреждение преждевременного старения человека – основная задача геронтологии как важная социальная и биологическая проблема в безопасности жизнедеятельности человека. Геронтология изучает влияние условий жизни на процессы старения и стареющего человека и разрабатывает мероприятия, направленные на устранения отрицательного воздействия факторов окружающей среды в целях продления активной и полноценной жизни человека. В настоящее время в нашей стране активно развивается данное направление; в том числе, и наша Воронежская область участвует в программе развития такого направления, как геронтология и гериатрия. Для врачей первичного звена это направление представляет особый интерес, т.к. в большей степени приходится сталкиваться с пожилыми пациентами.

В настоящее время около 15% населения мира составляют лица пожилого и старческого возраста, численность которых – более 400 млн человек. В России, согласно последней переписи населения, проживают свыше 29 млн лиц старше трудоспособного возраста. Ожидается, что в ближайшее время численность лиц старших возрастных групп еще больше возрастет при общем сокращении численности населения страны.[6] Число жителей старше трудоспособного возраста в

Воронежской области, по сравнению с 2006 г., выросло, и составляет на 2017г свыше 665 тыс (28,5%).

«Раньше мы были в ситуации, что пожилых — меньшинство, сейчас мы переходим постепенно в ту ситуацию, когда пожилых — большинство» - сказала Ольга Ткачева (главный внештатный гериатр России). В связи с этим, по ее словам, встают «серьезные вопросы увеличения периода активного долголетия и поддержки людей старших возрастов».[7]

У людей старших возрастных групп имеется большое количество заболеваний с хроническим течением – мультиморбидность. Чем старше пациент, тем большее количество заболеваний у него имеется. Это связано как с возрастными инволютивными изменениями, так и нерациональной терапией данной категории пациентов. Во-первых, из-за полиморбидности, назначается очень много препаратов, не всегда сочетающихся друг с другом; во-вторых, из-за когнитивных нарушений пожилые люди не могут правильно их принимать, в-третьих, также влияет ценовая политика. Вместе с тем существуют клинические и клинико-организационные проблемы в реализации порядков оказания гериатрической помощи.

Известные ранее способы обследования пожилых людей очень трудоемки. К примеру, комплексная гериатрическая оценка, основанная на опросниках и шкалах, является важной, но трудоемкой и продолжительной процедурой[5]. Одновременно наблюдается невысокий уровень знаний врачей различных специальностей в области современных гериатрических взглядов, по сути в системе здравоохранения отсутствует гериатрический подход к пациенту.[1] Врачи находятся в вакууме в связи с отсутствием четко выстроенной системы сквозного геронтологического образования. Плохо

внедряются электронные технологии контроля за состоянием здоровья пожилых людей [2].

Результаты исследований. Система здравоохранения в России и мире радикально меняется, это вызвано изменениями в демографии, ростом количества хронически больных людей, растущим финансовым давлением из-за быстрого роста затрат, кадровым голодом. Меняющаяся парадигма, связанная с переходом к пациент-центрированному здравоохранению, существенным образом меняет цифровую стратегию в отрасли и сервисы, которые внедряются в ней. Регуляторы в сфере здравоохранения в каждой стране сейчас играют критически важную роль при разработке правильных систем, стратегий и процессов, позволяющих повысить качество лечения при одновременном снижении нагрузки на отрасль.

В настоящее время большинство западноевропейских стран уже разработали свою стратегию eHealth, цели внедрения и план будущего масштабирования и дополнения здравоохранения новыми сервисами. Такие страны, как Великобритания, Германия, Нидерланды, Швеция, Дания, Норвегия и Финляндия, имеющие наиболее развитую инфраструктуру в здравоохранении, уже начали внедрение систем нового поколения. Основные приоритеты для будущих инвестиций в eHealth включают в себя:

- интероперабельные системы электронных медицинских карт,
- облачные вычисления,
- миграцию на веб-приложения,
- умные решения удаленного мониторинга,
- электронные рецептурные системы,
- управление документами,
- системы клинических заметок,
- интегрированные системы слежения за жизненно важными параметрами здоровья,
- мобильные медицинские приложения,
- консолидацию центров обработки данных,
- системы восстановления информации, обеспечивающие непрерывность бизнес-процессов.

В обществе в целом и системе здравоохранения в частности назрела ситуация поиска и внедрения нового эффективного инструментария сквозного образования в области геронтологии и гериатрии с учетом новых клинических и биологических данных о процессах старения человека во взаимосвязи с социальным компонентом. Ещё в древности проблема старения была актуальной. Пример этому цитата Цицерона: «Когда я думаю о старости, я вижу четыре причины, из-за которых мы по привычке считаем ее несчастным периодом нашей жизни: она отстраняет нас от активной жизни, ослабляет наши физические силы, лишает нас чувственных удовольствий и приближает смерть». Специалисты в области геронтологии и гериатрии считают, что именно развитие данного направления приведет к максимально длительному поддержанию активной

жизни и опровержению того, что старость – самый плохой период нашего существования.

Многие исследователи организации геронтологической помощи отмечают, что важна разработка инструментария по выявлению синдрома старческой астении и других гериатрических синдромов, обучение правилам применения опросников и шкал в гериатрии, проведение комплексной гериатрической оценки [2]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что необходима система непрерывного медицинского образования в области гериатрии, которая бы интегрировала современный опыт телемедицинских технологий, eLearning и обеспечила формирование гериатрического подхода в здравоохранении [3].

Целесообразно добавить, что наши разработки по внедрению цифровых технологий, в частности, мобильного приложения Всемирной организации здравоохранения, помогут врачам в их работе с пожилыми людьми, реализуют менее энергозатратный способ раннего выявления различных функциональных нарушений, дадут возможность ранней реабилитации пожилых пациентов и, соответственно, приведут к повышению качества жизни и активному долголетию.

Инновационное приложение, которое поможет врачам первичного звена и гериатрам выявлять на ранней стадии функциональные нарушения (когнитивные нарушения, нарушение питания, снижение слуха, зрения, нарушение двигательной активности и депрессию, часто присутствующую у пожилых и так редко выявляемую при обычном врачебном осмотре) - ICOPE Handbook App Всемирной организации здравоохранения. Это цифровое приложение, которое поддерживает реализацию подхода интегрированной помощи пожилым людям (ICOPE). Интерактивное приложение шаг за шагом направляет работников здравоохранения и социального обеспечения в процессе скрининга пожилых людей, подверженных риску зависимости от ухода в обществе, проведения лично-ориентированной оценки потребностей пожилых людей в области здравоохранения и социального ухода, а также разработки индивидуального ухода. Приложение также может использоваться правительствами и организациями для обучения работников здравоохранения и социальных служб оказанию персонализированной помощи.

ICOPE - это научно обоснованный подход, разработанный ВОЗ, который помогает системам здравоохранения поддерживать здоровое старение посредством разработки и внедрения ориентированной на человека и скоординированной модели помощи. ICOPE делает упор на раннем вмешательстве в приоритетные состояния здоровья, связанные со снижением физических и умственных способностей пожилых людей, к которым относятся: ограничения мобильности, недоедание, нарушение зрения и

потеря слуха, снижение когнитивных способностей и депрессивные симптомы.

Проведенные исследования показали, что цифровое приложение значительно сокращает время обследования больного; показывают, что даже в условиях нынешней неблагоприятной эпидемиологической обстановки (когда введен режим самоизоляции из-за распространения новой коронавирусной инфекции), участковый или семейный врач может провести скрининг с помощью приложения на дому.

Обсуждение. После проведенных исследований подведем итоги – цифровой метод менее энергозатратный и трудоемкий, но в то же время позволяет выявлять различные функциональные нарушения (когнитивные нарушения, нарушения двигательной активности, нарушение слуха, зрения, недостаточность питания, снижение мышечной силы, вероятная депрессия и др.) у пожилых людей на ранней стадии.

Следует добавить, что такое заболевание, как депрессия у пожилых людей выявляется очень редко. Пациенты не рассказывают о снижении своего настроения и о различных мыслях, которые их посещают, а врачи не заостряют на этом внимание. В данном мобильном приложении вопросы подобраны таким образом, что при проведении скрининга можно заподозрить депрессию или склонность к ней и быстро принять соответствующие меры.

Выводы. Необходимо учитывать, что дефекты личности и физические недостатки в большинстве случаев являются проявлением болезни, а не старости, и соответствующий уход и лечение могут улучшить состояние больных, вернуть им здоровье.

Гериатрический уход более сложен и требует от медицинского персонала большего внимания и времени, чем обычный медицинский уход. Здесь должны учитываться многие психологические и социальные факторы. Понятие «уход за больным» включает не только физический уход, но и восстановление нарушенных психических и физических функций, поддержание или развитие социальных связей больного с семьей и обществом, в котором он находится.

Основными принципами ухода является уважение к личности больного, принятие его таким,

какой он есть, со всеми его физическими и психическими недостатками, раздражительностью, болтливостью, во многих случаях слабоумием и т. д.

Таким образом, скрининг функциональной способности у пациентов старших возрастных групп – актуальная проблема для первичного звена здравоохранения. В его проведении нам поможет комплексная гериатрическая оценка и цифровые технологии, например, мобильное приложение WHO ICOPE Handbook App (специальное тестирование пациентов с последующей интерпретацией результатов). Я хочу предложить врачам первичного звена здравоохранения использовать это мобильное приложение в своей работе. С помощью таких разработок мы сможем на ранней стадии выявлять функциональные нарушения у пожилых людей. Чаще всего у людей старших возрастных групп бывают когнитивные нарушения, нарушения слуха, зрения, двигательной функции, депрессии. Раннее выявление данных нарушений позволит нам сохранить активное долголетие наших пациентов, увеличить продолжительность жизни. Мы ведь хотим, чтобы наши близкие дольше были с нами, дольше находились в здравом уме, могли заниматься своим любимым хобби, изучать что-то новое для себя и просто жить в этом прекрасном мире.

Литература.

1. Guralnik J.M. et al., 2016, Clegg A. et al., 2013, Song X., Milnitski A., Rockwood K., 2010
2. Люцко В.В., Посещаемость врачей общей практики (семейных врачей) в Российской Федерации за период 2007-2017гг., 2019
3. Иванова М.А., 2017; Стасевич Н.Ю. и соавт., 2015, 2017
4. WHO, Technical Report on Ageing, 2015
5. Ткачева О.Н. Методические рекомендации для пожилых; Москва, 2017
6. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С.; Старение. Профессиональный врачебный подход; Национальное руководство; с.90-95, Москва, 2014
7. Клинические рекомендации по старческой астении, Н.К. Рунихина, В.С. Остапенко, О. Н. Ткачева, с.10.

ЕВРАЗИЙСКИЙ СОЮЗ УЧЕНЫХ (ЕСУ)

Ежемесячный научный журнал

№ 5 (74)/2020

6 часть

Редакционная коллегия:

д.п.н., профессор Аркулин Т.В. (Москва, РФ)

Члены редакционной коллегии:

- Артафонов Вячеслав Борисович, кандидат юридических наук, доцент кафедры экологического и природоресурсного права (Москва, РФ);
- Игнатьева Ирина Евгеньевна, кандидат экономических, преподаватель кафедры менеджмента (Москва, РФ);
- Кажемаев Александр Викторович, кандидат психологических, доцент кафедры финансового права (Саратов, РФ);
- Кортун Аркадий Владимирович, доктор педагогических, профессор кафедры теории государства и права (Нижний Новгород, РФ);
- Ровенская Елена Рафаиловна, доктор юридических наук, профессор, заведующий кафедрой судебных экспертиз, директор Института судебных экспертиз (Москва, Россия);
- Селиктарова Ксения Николаевна (Москва, Россия);
- Сорновская Наталья Александровна, доктор социологических наук, профессор кафедры социологии и политологии;
- Свистун Алексей Александрович, кандидат филологических наук, доцент, советник при ректорате (Москва, Россия);
- Тюменев Дмитрий Александрович, кандидат юридических наук (Киев, Украина)
- Варкумова Елена Евгеньевна, кандидат филологических, доцент кафедры филологии (Астана, Казахстан);
- Каверин Владимир Владимирович, научный сотрудник архитектурного факультета, доцент (Минск, Белоруссия)
- Чукмаев Александр Иванович, доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права (Астана, Казахстан)

Ответственный редактор

д.п.н., профессор Каркушин Дмитрий Петрович (Москва, Россия)

Художник: Косыгин В.Т

Верстка: Зарубина К.Л.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Адрес редакции:

г.Москва, Лужнецкая набережная 2/4, офис №17, 119270 Россия

E-mail: info@euroasia-science.ru ;

www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии г.Москва, Лужнецкая набережная 2/4, офис №17, 119270 Россия