

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОГЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2021 №2

2011 йылдан чиңа бозилади

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
АХВОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Ашрапов Ж.Р., Асадуллаев У.М., Казаков Ш.Ж. К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ	Ashrapov Zh.R., Asadullaev U.M., Kazakov Sh.Zh. ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLIAL BRAIN TUMORS IN CHILDREN	8
Бабаджанов Б.Д., Матмуротов К.Ж., Саттаров И.С., Душамов И.Т., Сайтов Д.Н. СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ	Babajanov B.D., Matmurotov K.Z., Sattarov I.S., Dushamov I.T., Saitov D.N. DIABETIC FOOT SYNDROME: CURRENT VIEWS AND TREATMENT STRATEGY	11
Бойко Е.В., Юсупов Ш.Х., Тилляшайхова Р.М., Хасанов Ш.Т. ИММУНОТЕРАПИЯ, ПРЕДСТАВЛЕННАЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА	Boyko E.V., Yusupov Sh.Kh., Tillyashaikhova R.M., Khasanov Sh.T. IMMUNOTHERAPY PRESENTED IN THE FIRST LINE OF TREATMENT FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	15
Закирходжаев Ш.Я., Паттахова М.Х. ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ COVID-19	Zakirkhodzhaev Sh.Ya., Pattakhova M.Kh. LIVER DAMAGE IN COVID-19 PATIENTS	21
Кульманова М.У., Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С., Нуралиева З.С., Каримжонов М.Р. НЕПРЯМЫЕ И ПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ	Kulmanova M.U., Inoyatova F.Kh., Khaitov M.S., Nuralieva Z.S., Karimjonov M.R. INDIRECT AND DIRECT LIVER FIBROSING MARKER	24
Мирхамидов Д.Х., Насиров Ф.Р., Касимов С.С., Бахадирханов М.М., Наврузов Э.Р. ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУРЫ УРЕТРЫ У МУЖЧИН	Mirkhamidov D.Kh., Nasirov F.R., Kasimov S.S., Bakhadirhanov M.M., Navrusov E.R. PROBLEMS OF TREATMENTS OF URETHRIC STRUCTURE DISEASE IN MEN	33
Муханов Ш.А., Юсупов А.Ф., Гиясова А.О., Мубаракова К.А. МИКРОИМПУЛЬСНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТРАНССКЛЕРАЛЬНАЯ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИЯ: ИННОВАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ	Mukhanov Sh.A., Yusupov A.F., Giyasova A.O., Mubarakova K.A. MIKROIMPULS LASER TRANSCLERAL CYCLOPHOTOCOAGULATION: AN INNOVATION IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA	36
Рахматова С.Н., Саломова Н.К. ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	Rakhmatova S.N., Salomova N.K. DAMAGE TO THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN A NEW CORONAVIRUS INFECTION	39
Сайдова С.Й., Тешаев Ш.Ж. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ	Saidova S.Y., Teshaev Sh.J. ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF CONGENITAL HEART DEFECTS AND PHYSICAL DEVELOPMENT	42
Суннатов Р.Д., Муллабаева Г.У., Джрафоров С.М., Шривастава С.К., Джалаев Ф.З., Аминов С.А., Сабиров С.И., Сабиров А.У. КОРОНАР ВА УЙҚУ АРТЕРИЯЛАРИНИНГ ҚҰШМА АТЕРОСКЛЕРОЗИДА ЭНДОВАСКУЛЯР АМАЛИЁТЛАР	Sunnatov R.D., Mullabaeva G.U., Djafarov S.M., Srivastava S.K., Djalalov F.Z., Aminov S.A., Sabirov S.I., Sabirov A.U. ENDOVASCULAR INTERVENTIONS FOR CONCOMITANT CORONARY AND CAROTID ARTERIES ATHEROSCLEROSIS	45
Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О. СУРУНКАЛИ БҮЙРАК КАСАЛЛИГИДА КОМБИНИРЛАНГАН ПРЕПАРАТ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАННИНГ ҚҰЛЛАНИЛИШИ	Tursunova L.D., Jabbarov O.O. THE USE OF THE COMBINATION DRUG SACUBITRIL/VALSARTAN FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE	48
Шайхова Г.И., Ортиков Б.Б., Абдуллаева Д.Г. ПРАВИЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ КОРОНАВИРУСЕ	Shaikhova G.I., Ortikov B.B., Abdullaeva D.G. PROPER NUTRITION FOR CORONAVIRUS	52
Шамсиев Ж.А., Зайнев С.С., Давранов Б.Л. БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ – ВРОЖДЁННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА	Shamsiev J.A., Zainiev S.S., Davranov B.L. HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN CHILDREN - A CONGENITAL MALFORMATION OF THE LARGE INTESTINE	59
Эргашев У.Ю., Курязов А.М., Мустафакулов Ф.И., Якубов Д.Р., Минавархуджаев Р.Р. НЕОБХОДИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В УЗБЕКИСТАНЕ	Ergashev U.Yu., Kuryazov A.M., Mustafakulov F.I., Yakubov D.R., Minavarkhudjayev P.P. THE NEED AND PROSPECTS FOR THE USE OF STEM CELL TRANSPLANTATION IN UZBEKISTAN	63

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Закирходжаев Ш.Я., Паттахова М.Х.

COVID-19 KASALLIGIDA JIGARNING SHIKASLANISHI XUSUSIYATLARI

Zakirxodjaev Sh.Ya., Pattaxova M.X.

LIVER DAMAGE IN COVID-19 PATIENTS

Zakirkhodzhaev Sh.Ya., Pattakhova M.Kh.

Ташкентская медицинская академия

Covid-19 kasalligi kechishi davrida bemorlarning ma'lum qismida, ayniqsa og'ir va kritik xolatdagi bemorlarda jigar zararlanishi kuzatilgan. Bunga virusning bevosita ta'siri bo'lgan tizimli yallig'lanish («sitokin bo'roni»), gipoksiya, gipovolemiya, shok xolatidagi gipotoniya, dori – darmonlarning gepatotoksik ta'siri va boshqa xolatlar sabab bo'lishi mumkin. Bemorlarning 14-53% foizida bioximik ko'rsatkichlarning o'zgarishini kuzatish mumkin. Jigarning surunkali kasalliklarida SARS-CoV-2 infeksiyasining kechishiga doir ma'lumotlar xozirgi davrga qadar juda kam bo'lganligi bois ko'pgina savollar xanuz ochiq qolmoqda.

Kalit so'zlar: COVID-19, jigar zararlanishi, immun yalliglanish, gepatotsitlar zararlanishi, interleykin buroni.

During the COVID-19 pandemic, liver damage is found in a significant number of patients, especially those with severe disease. The liver is negatively influenced by various factors, including viral liver damage, systemic inflammation ("cytokine storm"), hypoxia, hypovolemia, hypotension in shock, drug hepatotoxicity, etc. Data on the interaction of existing liver disease with the course of SARS-CoV- infection 2 are currently limited, so many questions remain open.

Key words: COVID-19, liver damage, immune inflammatory reaction, hepatocytes damage, interleukin storm.

В связи с пандемией коронавирусной инфекции изучение особенностей поражения органов и систем у больных COVID-19 является актуальной проблемой. COVID-19 рассматривается как системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также сердца, почек, кишечника [2]. Тяжелые формы заболевания сопровождаются гипериммунным воспалением, дисбалансом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием эндотелиальной дисфункции и особых форм васкулопатий (тромботическая микролегиопатия и внутрисосудистая коагулопатия). Это состояние, по мнению ряда экспертов, следует именовать тромбовоспалительным процессом, или COVID-19-ассоциированной коагулопатией [6,7].

Цель исследования

Обобщение результатов изучения повреждений печени у пациентов с COVID-19, которая, по разным данным, варьирует в разной степени [25]. Дисфункция печени у пациентов с COVID-19 может быть обусловлена гепатотропным действием вируса или таких факторов, как системная воспалительная реакция, гипоксия (связанная с поражением легких) полиорганская недостаточность, нарушение микроциркуляции, использование гепатотоксических лекарственных средств [12]. Прямое действие вируса SARS-CoV-2 может поражать непосредственно клетки печени, что подтверждается обнаружением повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2 в холангiocитах [4,22]. Пациенты с далеко зашедшими стадиями хронических диффузных заболеваний печени имеют более высокий риск инфицирования вследствие иммунных нарушений, обусловленных наличием цирроза [1].

COVID-19, как и любая системная вирусная инфекция, часто ассоциируется с преходящим подъемом уровня трансаминаз, что может отражать

общую активацию иммунного воспаления, вызванную циркулирующими цитокинами, без нарушения функции печени, которое обозначается как «сторонний гепатит» (bystander hepatitis) [3]. Повышение уровня трансаминаз (как правило, в 2 раза по сравнению с нормой) отмечается у 43-57% больных с инфекцией COVID-19 [5,9]. Кроме того, уровень трансаминаз может повышаться на фоне приема лопинавира и ритонавира, возвращаясь к норме после завершения лечения [17]. В этих ситуациях возможно развитие реактивного гепатита. Было показано, что повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), уменьшение количества тромбоцитов, а также низкий уровень альбумина в крови в момент поступления ассоциируются с более высокими показателями летальности [28]. По состоянию на 10 марта 2020 г. в семи относительно крупномасштабных исследованиях были представлены клинические характеристики пациентов с COVID-19, у которых отмечались повреждения печени [5,20]. Исследователи сообщают о повышенных уровнях АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в диапазоне от 14 до 53% [5,10,11,26], что свидетельствует о нарушении функции печени.

Гистологическое исследование биоптатов печени больных с COVID-19 выявило мелкокапельную жировую инфильтрацию и слабо выраженное воспаление в дольках печени, что указывает на метаболические нарушения в печени, так как некроз, цирроз или фиброз не был обнаружен. Инвазии вируса в гепатоциты не выявлено [23], хотя при вирусных гепатитах (В, С и Д) гепатотропность их подтверждается в биоптатах печени. При патоморфологической оценке биоптатов печени пациентов, умерших от COVID-19, были обнаружены умеренный микровезикулярный стеатоз и легкое лобулярное и порталное воспаление, указывающие, что возможной причиной данных

изменений могла стать инфекция SARS-CoV-2 [23]. Более значимыми находками являются мультифокальный печеночный некроз [19,24] без явной воспалительной клеточной инфильтрации. Редко можно наблюдать канальцевый холестаз [24].

Согласно результатам исследований А.Ш. Ревишвили и соавт. [1], у 35,5% пациентов с COVID-19 при первичной КТ выявляется уменьшение плотности печени, у 47,5% коэффициент отношения плотности печени к плотности селезенки был меньше 1. Эти показатели в группе КТ 3-4 были достоверно меньше, чем в группе КТ 1-2. Иными словами, при COVID-19 наблюдается гепатит, характеризующийся уменьшением плотности печени при КТ. Полученные авторами результаты подтверждают данные других авторов, наблюдавших 115 пациентов с COVID-19, среди которых уменьшение плотности печени при КТ отмечалось у 26,09%, преимущественно с тяжелым течением заболевания (58,82%). Авторы показали, что тяжесть заболевания коррелирует не только с активностью АСТ, уровнем СРБ и процентом поражения паренхимы легких, но и с уменьшением отношения плотности печени к плотности селезенки <1 [13]. С течением заболевания на контрольных КТ отмечалось увеличение средних значений плотности печени с 43,9 до 55,75 HU и коэффициента отношения плотности печени к плотности селезенки с 0,93 до 1,15, что не позволяет рассматривать такое поражение исключительно как преморбидное состояние и может свидетельствовать о преходящем характере изменений. Аналогичные изменения КТ печени наблюдались при малоактивной форме гепатитов.

Помимо перечисленных механизмов поражения печени при COVID-19, респираторный дистресс-синдром и полиорганская недостаточность способны вызывать гипоксию и шок, обуславливать ишемию и реперфузионную дисфункцию печени. Уменьшение содержания кислорода и накопление липидов в гепатоцитах во время шока и при гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток. Последующее увеличение активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления может действовать как вторичный посредник, дополнительно усиливая высвобождение множества провоспалительных факторов, повреждающих печень [27], таких как печеночные антигены, интерлейкин-6 и др.

Данные о связи заболеваний печени с течением SARS-CoV-2 инфекции в настоящее время очень ограничены, а многие аспекты этой проблемы до конца не изучены. Так, хронический вирусный гепатит В (более распространенный в Китае, чем в Европе), по-видимому, не оказывает влияния на исходы COVID-19 [10]. Кроме того, существует неподтвержденное предположение, что иммуносупрессия может даже обеспечить потенциальную защиту от иммунопатологических изменений, вносящих свой вклад в развитие повреждения легких при наиболее тяжелом течении заболевания [14,23]. Это может быть связано с синдромом активации макрофагов в рамках гипервоспалительного синдрома, характе-

ризующегося цитокиновым «штурмом» с развитием полиорганного поражения [16].

Хотя у большинства симптоматических пациентов заболевание протекает в легкой форме, около 20% из них становятся тяжелыми или критическими больными, обычно начиная со 2-й недели от начала заболевания, а у некоторых развивается дыхательная недостаточность. При лабораторных исследованиях выявляется повышение в плазме крови уровня цитокинов и других воспалительных маркеров, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, а также фактора некроза опухоли, С-реактивного белка, что у части пациентов приводит к цитокиновому штурму, аналогично тому, что наблюдается при нарушении микроциркуляции в печени при гриппе, атипичной пневмонии и БВРС. Поскольку в результате гипоксии гепатоциты уже становятся восприимчивыми к повреждениям, эта чрезмерная иммунная реакция может вызвать повреждение гепатоцитов и привести к усугублению нарушения функции.

У некоторых пациентов этот процесс усугубляется также снижение перфузии печени из-за сердечной недостаточности, подобно гипоксическому повреждению печени, наблюдаемому у пациентов без COVID-19. Последнее обычно встречается у пожилых людей с застойной сердечной недостаточностью и низким сердечным выбросом. Однако на фоне сердечной недостаточности застой в печени и развитие кардиального цирроза печени в исследованиях не наблюдается.

Одна из важных функций печени – детоксикация, и в частности лекарственных средств. Применяемые методы лечения, включающие гидроксихлорохин, антибиотики и противовирусные препараты, могут усиливать повреждение печени вследствие потенциальной гепатотоксичности. Так, в отчете из Бразилии, подготовленном М.В. Falcão и соавт. (2020), описана пациентка с пневмонией, вызванной SARS-CoV. После приема двух доз (800 мг) гидроксихлорохина отмечалось 10-кратное увеличение активности аминотрансфераз и их снижение до нормального уровня после прекращения приема препарата. Авторы предположили, что применение более высоких доз гидроксихлорохина может приводить к лекарственному повреждению печени при COVID-19. Гепатотоксичность, вызванная гидроксихлорохином, наблюдается редко. Описаны случаи повреждения печени при приеме терапевтических доз гидроксихлорохина у пациентов с системной красной волчанкой, поздней кожной порфирией, болезнью Стила [15,18].

Механизмы повреждения печени, связанные с гидроксихлорохином, изучены недостаточно. Тем не менее, в этих случаях не происходит развитие лекарственных гепатитов и цирроза печени. Гепатотоксичность может быть обусловлена воздействием метаболитов, окислительным стрессом, токсическими или синергетическими эффектами, связанными с воспалительными процессами [21].

В связи с этим для клинической практики остается очень важным вопрос о межлекарственном взаимодействии. На сайте Ливерпульского университе-

та (Великобритания) (www.covid19-druginteractions.org) представлены основные экспериментальные препараты, которые сегодня используются в терапии COVID-19 с указанием их механизмов действия; дана оценка совместного применения с другими средствами с учетом рисков и преимуществ, длительности применения, состояния пациента, приема лекарств по поводу ранее установленных заболеваний [8], особенно сахарного диабета, ишемической болезни сердца, гипертонии, гломерулонефрита и др.

Таким образом, механизмы гепатотропности вируса SARS-CoV-2, а также опосредованное влияние на печень на фоне аутоиммунного воспаления изучены недостаточно. Все пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в дальнейшем наблюдении для оценки отдаленных последствий функции печени.

Выводы

1. У больных COVID-19 поражается ряд органов, особенно респираторная система, на фоне гипериммунного воспаления, гипоксии и коагулопатии, что, в первую очередь, отражается на состоянии печени.

2. При поражениях печени у больных COVID-19 наблюдается повышение активности трансаминаз и снижение содержания общего белка в крови транзиторного характера.

3. При поражении печени коронавирусной инфекцией на фоне интерлейкинового шторма отмечаются иммунопатологические сдвиги в гепатоцитах.

4. Некоторые лекарственные препараты (противовирусные, гидроксихлорохин, антибиотики) при лечении больных COVID-19 могут усиливать поражение и дисфункцию печени.

5. Патогенез и исходы поражения печени при заболевании COVID-19 изучены недостаточно, а также оптимальный подход к лечению не разработан, что требуют глубоких научных исследований.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Закирходжаев Ш.Я., Паттахова М.Х.

Во время пандемии COVID-19 повреждения печени обнаруживаются у значительного числа пациентов, особенно у тех, у кого заболевание протекает в тяжелой форме. На печень отрицательное влияние оказывают различные факторы, в том числе вирусное поражение печени, системное воспаление («цитокиновый шторм»), гипоксия, гиповолемия, гипотензия при шоке, гепатотоксичность лекарств и др. Данные о взаимодействии существующего заболевания печени с течением инфекции SARS-CoV-2 в настоящее время ограничены, поэтому многие вопросы остаются открытыми.

Ключевые слова: COVID-19, поражение печени, иммунная воспалительная реакция, повреждение гепатоцитов, интерлейкиновый шторм.