



ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ - КАК НЕРЕШЕННАЯ ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНЫ

Холов Х.А.

Тешаев О. Р.

Бобошарипов Ф. Г.

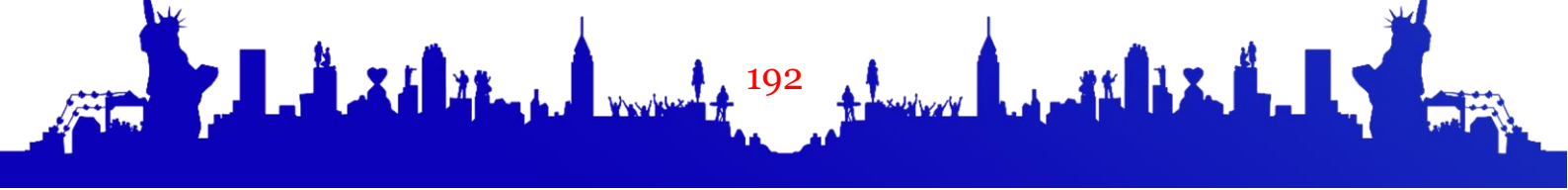
Амонуллаев А.Х.

Надилова Ю.И.

Ташкентская Медицинская Академия , Республика Узбекистан , г. Ташкент
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7726661>

Острый панкреатит (ОП) — одно из самых распространенных и тяжелых хирургических заболеваний [27]. В последнее десятилетие отмечается неуклонное возрастание частоты ОП в структуре хирургических заболеваний органов брюшной полости. В начале 20 века ОП описывали как казуистику, однако в настоящее время по частоте развития заболеваний органов брюшной полости он уступает только острому аппендициту и острому холециститу [11]. Еще 25 лет назад ОП составлял 0,5-1,0% от всех хирургических заболеваний органов брюшной полости. В настоящее время его частота возросла в 10-15 раз и, по данным различных авторов, составляет от 4,7% до 15,6% [1, 38]. Следует отметить, что в развитых странах этот показатель превышает 10%, тогда как в развивающихся странах эта цифра колеблется в пределах 5-8%. Это объясняется двумя причинами: увеличением абсолютного числа больных и улучшением диагностики заболевания [12, 31, 37].

Но неизменными остаются результаты его лечения и летальность, которая составляет 1,5% - 26,5% [4, 5, 8, 43]. При панкреонекрозе этот показатель колеблется от 5,95 до 82% [3]. Также отмечается увеличение частоты более тяжелых форм панкреатита, все чаще наблюдается панкреонекроз, сопровождающийся тяжелыми осложнениями, как в ранней, так и в поздней стадии заболевания. Инфицирование панкреатического некроза наблюдается в 4-9% случаев среди всех больных ОП. В структуре летальности от ОП на долю вторичной инфекции приходится от 40 до 80% [26, 3, 63]. В 97% случаев летальность обусловлена осложненными формами болезни. При этом, патологический процесс в ПЖ может прекратиться, а осложнения принимать доминирующее значение [55]. В этих условиях важную роль играет своевременная диагностика заболевания, которая, в настоящее время, заметно улучшилась, однако проблемы остаются и по сей день. Установление диагноза панкреонекроза до операции представляет



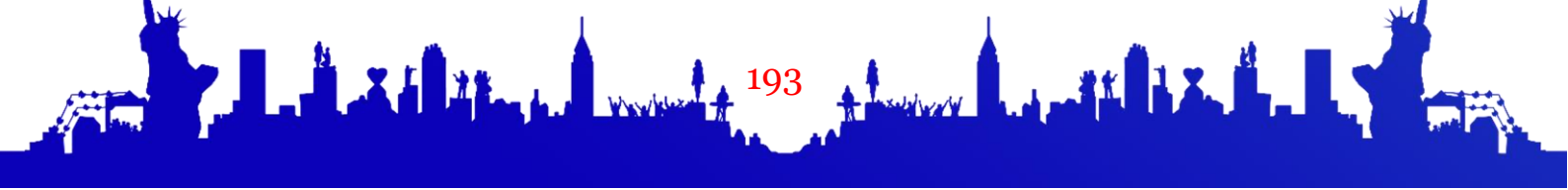


значительные трудности. Вместе с тем, это имеет большое значение при выборе рациональной тактики лечения больного. Благодаря современным методам диагностики, лечения и профилактики, летальность при ОП в последние годы снизилась до 6-21% [4, 36, 59], однако, при гнойных осложнениях и панкреонекрозе эта цифра превышает 35% [9], а среди выживших больных у 73% возникает стойкая утрата трудоспособности, что придает данной проблеме неоспоримую социальную значимость, поскольку пик заболеваемости приходится на лиц активного трудоспособного возраста 30-50 лет.

Летальность при данной патологии обусловлена в основном развитием тяжелых некротических форм, вызывающих системную воспалительную реакцию организма [71]. формирование некроза поджелудочной железы происходит в течение 1-2-х суток болезни, и именно в это время терапевтическое воздействие максимально эффективно. при поступлении больного данные лабораторных и инструментальных методов обследования не всегда позволяют однозначно судить о тяжести его состояния и дальнейшем течении заболевания.

Бурное развитие инструментальных методов исследования позволили клиницисту «увидеть» поджелудочную железу и оценить степень вовлечения ее в патологический процесс [18, 19, 26]. В то же время диагностика ОП остается сложной задачей. Несмотря на большое количество новых диагностических тестов и методов лечения, практическому врачу в ряде случаев не удается добиться удовлетворительных результатов [27, 51]. Диагностические тесты дают нечеткие, неспецифические данные, в большинстве своем их проведение трудоемко и обременительно для больного и клинициста [33].

На основании анализа сводных данных 74 авторов Кубышкин В.А. (1986) установил, что на этапе доклинической диагностики отмечено 59% ошибок; 31% ошибок наблюдалось при поступлении больных в стационар и 10% - при постановке окончательного диагноза. У 47% пациентов методом диагностики ОП явилось оперативное вмешательство. Нередко (6-50%) правильный диагноз устанавливали только на секционном исследовании. На догоспитальном этапе диагностические ошибки составили 75,8%, а в приемном отделении у 65,5% больных диагностировали другие заболевания органов брюшной полости. На догоспитальном этапе только у половины больных ставят правильный





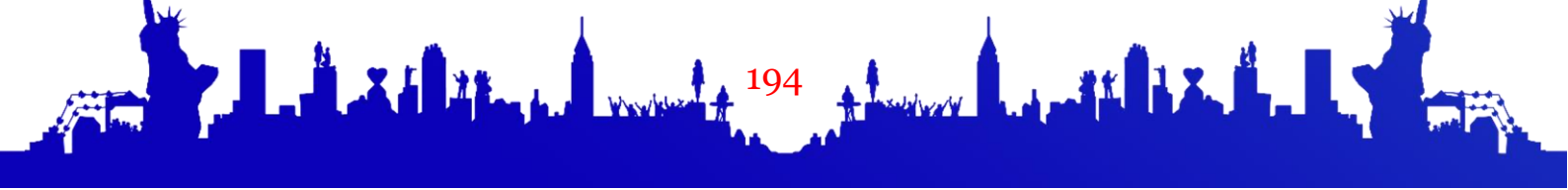
диагноз панкреонекроза. Остальные больные поступают в стационар с диагнозами острого холецистита, прободной язвы, острой кишечной непроходимости и других острых заболеваний брюшной полости [33].

Диагностика ОП складывается из трех этапов. На первом этапе устанавливают предварительный диагноз ОП. При панкреонекрозе течение заболевания может быть прогрессирующим и требуется применение второго этапа диагностики, на котором устанавливают клиничко-морфологическую форму, прогнозируют его течение. Комплекс диагностических приемов на третьем этапе направлен на своевременное выявление инфицированного панкреонекроза [34].

Существующие системы оценки тяжести пациента — APACHE II, SAPS, MODS, SOFA, Glasgow, J. Ranson и др. — обеспечивают приемлемую точность (около 80%) только через 48 ч от начала заболевания, а до этого времени они малоинформативны [24]. Это значит, что тяжесть состояния 20% больных некротическим панкреатитом не будет своевременно оценена этими системами до клинической очевидности его ухудшения. Время, когда адекватное лечение может повлиять на исход заболевания, оказывается упущенным. На фоне свершившегося панкреонекроза осложнения возникают лавинообразно, несмотря на мероприятия по их предупреждению. В связи с этим важное значение приобретает наиболее раннее выделение больных с агрессивным, деструктивным характером заболевания для проведения оптимального комплекса интенсивной терапии.

Одним из диагностически значимых лабораторных исследований является определение уровня амилазы крови. При панкреонекрозе отмечается резкое повышение активности амилазы в крови с последующим быстрым значительным снижением в течение первых суток. Кроме того, уровень амилазы может повышаться при эпидемическом паротите, почечной недостаточности, сахарном диабете. Как следствие этого чувствительность и специфичность определения амилазы крови при ОП достигает 71% [24].

Уровень трипсин-активирующего пептида играет важную роль в определении формы ОП, но для окончательного подтверждения этой зависимости требуется рандомизированное клиническое исследование. В настоящее время единственными сывороточными маркерами, имеющими диагностическую ценность для определения тяжести ОП, является С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, антипротеазы альфа-1-



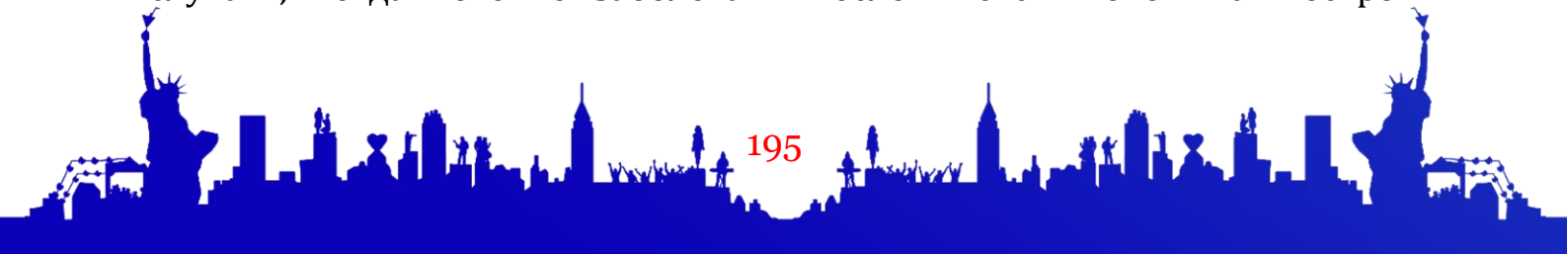


антитрипсин, альфа-2-макроглобулин. Точность определения панкреонекроза на основании уровня С-реактивного белка достигает до 93% [50, 65]. Одним из перспективных направлений совершенствования качества диагностики инфицированных форм панкреонекроза и стратификации больных по тяжести состояния в научно-практических исследованиях является определение концентрации прокальцитонина – маркера системной воспалительной реакции и бактериального инфицирования. Меньшее практическое значение имеет определение активности липазы и трипсина. Многочисленные исследования показали [28, 29], что активность липазы в крови больных ОП в первые сутки заболевания лишь умеренно повышается и не достигает статистически достоверных отличий от нормального уровня. Изменения уровня активности липазы выявляется, начиная с третьих суток заболевания. При отечной форме заболевания существенных отличий от нормальных показателей не наблюдается.

Активность трипсина при всех формах панкреатита в течение первых двух недель сохраняется на уровне нормальных показателей. Повышение активности трипсина наступает на 3-9-е сутки от начала заболевания в зависимости от формы панкреатита [33].

Таким образом, показатели активности протеолитических ферментов не имеют существенного значения для диагностики и дифференциального диагноза ОП, особенно в начале заболевания. Одним из высокоэффективных тестов в диагностике ОП является определение тканевых ферментов ПЖ – эластазы и трансамидазы, которые в норме не определяются. Динамическое наблюдение в первые пять дней болезни показало повышение активности эластазы и снижение активности трансамидазы при абортном течении заболевания и противоположные изменения – при прогрессирующем течении. Однако в практике лечебных учреждений исследование данных ферментов производится редко ввиду сложности и трудоемкости лабораторной методики [2,4].

Существенное значение при ОП придают нарушениям электролитного состава крови. Наибольшие изменения возникают при панкреонекрозе. Чаще наблюдается плазменная гипокалемия [76, 79], однако может определяться и гиперкалемия. Последняя возникает в тех случаях, когда течение заболевания осложняется шоком или острой





почечной недостаточностью. Это свидетельствует об отсутствии определенной закономерности изменений уровня калия при ОП.

Менее существенны колебания уровня натрия. В одних исследованиях о гипонатриемии упоминается лишь тогда, когда речь идет о тяжелых случаях [27, 33, 69], в других исследованиях, напротив, отмечено незначительное повышение уровня натрия в сыворотке. Таким образом, противоречивые работы, посвященные изучению микроэлементов при ОП не позволяют говорить о диагностической ценности определения микроэлементов.

Для подтверждения диагноза ОП, установления стадии и причины заболевания важное значение играют инструментальные методы исследований: рентгеноскопия грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография, ангиография, лапароскопия и гастродуоденоскопия [28, 32, 52, 56, 62, 64].

Накопление клинического опыта позволяет отметить сегодня неопределимое значение высокоинформативных томографических методик клинической практике. [66, 67].

Высоко информативна методика лапароскопии и ангиографии в диагностике ОП, однако их применение ограничено в связи с инвазивностью последних, и в настоящее время указанные методы используют в лечебных целях [18, 61].

Среди инструментальных исследований менее эффективными являются обзорные рентгенологические исследования грудной клетки и брюшной полости, гастродуоденоскопия, которые лишь косвенно могут указывать на ОП [81].

В этих условиях наиболее приемлемым диагностическим методом является УЗИ. У ряда больных с ОП отсутствует параллелизм между клиническими проявлениями заболевания и морфологическими находками. Точность УЗИ при распространенном поражении ПЖ достаточно высока – 87-94%, однако при ограниченном поражении органа этот показатель ниже – 59-73% [34, 58]. Кроме того, к сожалению, при любой форме ОП существуют серьезные препятствия для обследования брюшинного пространства. Прежде всего – это скопление газов при сопровождающем ОП парезе кишечника, а также ряд острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, с которыми приходится проводить дифференциальную диагностику. КТ является





самым чувствительным методом диагностики, которым позволяет получить информацию о состоянии ПЖ и забрюшинного пространства, выявить некроз паренхимы железы, жидкостные образования, абсцессы и т.д.[56, 60].

При оценке тяжести ОП по данным КТ, Baltazar E.J. (1990) выделял следующие топографические варианты: А – нормальная ПЖ (0 баллов); В – локальное или диффузное увеличение ПЖ с очагами размягчения ткани, с нечеткими контурами, расширением вирсунгова протока, небольшие очаги скопления жидкости в паренхиме ПЖ (1 балл, объем поражения ПЖ менее 30%); С – к указанным изменениям присоединяется воспалительные изменения в парапанкреатической клетчатке (2 балла, объем поражения 30-50%); D – единичные, плохо дифференцируемые очаги скопления жидкости вне паренхимы ПЖ или образование флегмоны (3 балла, объем поражения ПЖ более 50%); E – два или более очага скопления жидкости вне паренхимы ПЖ или формирование абсцесса (4 балла) [69].

Часто наблюдается, что при изначально сравнимой тяжести болезни на фоне проводимого стандартного многокомпонентного лечения у ряда пациентов некротический процесс ограничивается, формируются гнойники, которые могут быть дренированы из мини-доступа или под ультразвуковым контролем. У другой группы некрозу подвергаются разные отделы забрюшинной клетчатки без тенденции к отграничению, развиваются тяжелые системные осложнения. Данное различие, на наш взгляд, не может быть объяснено только с позиций выраженности иммунодефицита у конкретного человека. Вопрос, в силу каких причин в одном случае больше выражены явления панкреонекроза как такового, в другом — некротического парапанкреатита, остается нерешенным. Ранние патогенетические механизмы ОП и его осложнений раскрыты ограниченно, что находит свое отражение в недостаточно научном подходе к лечению. Однако в настоящее время проводится большое количество экспериментальных работ, посвященных изучению процессов, происходящих в ПЖ на клеточном уровне [26].

Лечение ОП традиционно разделяют на консервативное и хирургическое. При этом время начала консервативных мероприятий, их составляющие, адекватная оценка эффективности влияют на сроки и объем оперативного вмешательства. В России и зарубежных странах разработаны протоколы ведения больных при данной патологии. Тем не

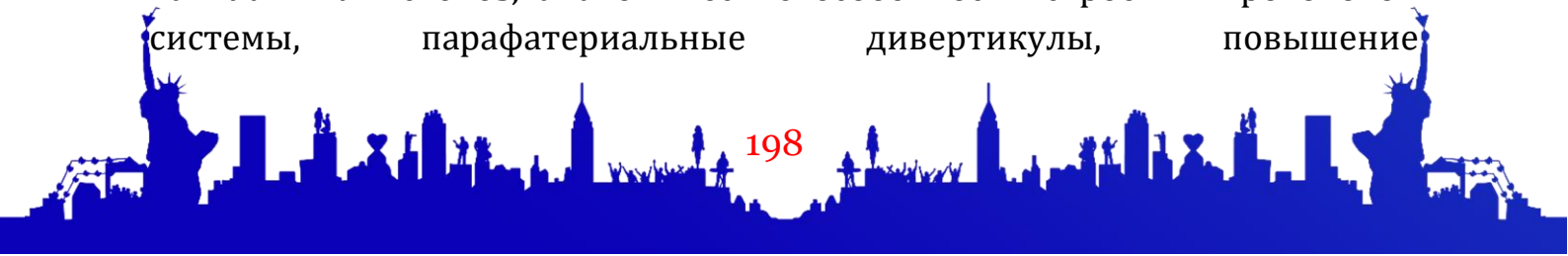




менее существуют противоположные взгляды на многие аспекты лечения: длительность проведения антисекреторной терапии препаратами соматостатина и ее влияние на исход болезни; целесообразность антибиотикопрофилактики при деструктивных формах и выбор стартовой антибактериальной терапии, характер нутриционной поддержки — сочетание парентерального и раннего энтерального питания; необходимость незамедлительной операции при диагностированном инфицированном панкреонекрозе; показания к тому или иному объему оперативного лечения и др. [1, 14].

Тяжесть состояния больного ОП в наибольшей степени определяется выраженностью эндотоксемии, которая в свою очередь зависит от цитокиновой реакции организма [4, 78]. «Цитокиновая буря», возникающая в острой фазе заболевания, приводит к усугублению интоксикации, неадекватная и несвоевременная коррекция которой лежит в основе развития панкреатогенного шока, полиорганной недостаточности (ПОН) и септических осложнений. В связи с этим в последние десятилетия в практике интенсивной терапии тяжелых форм панкреатита широкое распространение получили различные методы экстракорпоральной детоксикации. Несмотря на это, среди специалистов нет единого мнения относительно сроков применения тех или иных методик в контексте фазового течения ОП, необходимой кратности процедур, их эффективности.

Известны многочисленные факторы, которые могут вызывать развитие данного заболевания. На органном уровне их действие приводит к возникновению двух или более патологических механизмов, ведущих к деструкции панкреатоцитов, повреждению эпителия в области дуктоацинарных соединений и парадоксальному выбросу панкреатических ферментов в межуточную ткань и кровеносное русло. Разрушение клеточных мембран активизирует калликреин-кининовую, плазминовую, тромбиновую системы, и процесс выходит за границы местного [17]. Один из таких механизмов — панкреатическая гиперсекреция, вызванная чрезмерной пищевой нагрузкой, приемом алкоголя, некоторыми медикаментами. Другой часто реализуемый патогенетический путь — возникновение протоковой гипертензии, связанной с нарушением оттока на уровне фатерова соска: камни, спазм папиллы или стеноз, анатомические особенности строения протоковой системы, парафатериальные дивертикулы, повышение

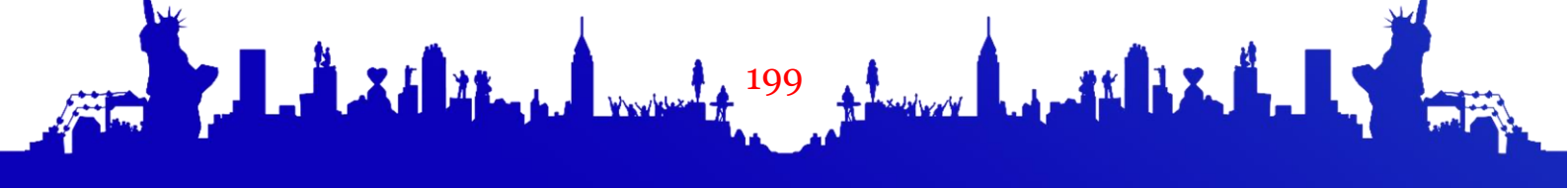




внутридуоденального давления [14]. ОП может развиваться также в результате ишемии ПЖ как локального характера, так и системного при сосудистых заболеваниях, шоках различного генеза. Отдельного внимания заслуживают факторы, оказывающие прямое повреждающее воздействие на панкреатоциты. Это вирусы эпидемического паротита, коксаки, аденовирусы, сальмонеллы, иерсинии, хеликобактер, аскариды, а также некоторые виды медикаментов и химических веществ [88]. Повреждение ПЖ может явиться следствием закрытой или проникающей травмы брюшной полости, интраоперационного воздействия.

Различные патологические механизмы приводят фактически к однотипному повреждению клеток железы [24]. Однако то, что происходит на субклеточном уровне, какие процессы ответственны за развитие тяжелых форм болезни, внеорганных осложнений, остается недостаточно изученным. Внутриклеточная активация протеолитических, а затем по каскадному механизму и других ферментов (эластазы, фосфолипазы А₂) приводит к выбросу предсуществующих цитокинов — интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), некоторые из которых через систему рецептор-взаимодействующих протеинкиназ вызывают активацию нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) [132]. Фосфолипаза А₂ участвует также в обмене полиненасыщенных жирных кислот Омега-6 и Омега-3. Метаболиты Омега-6 (лейкотриен В₄ и тромбоксан А₂) усиливают воспалительную реакцию, в то время как производные Омега-3 (лейкотриен В₅ и тромбоксан А₃) ответственны за противовоспалительный ответ [45]. Нарушение баланса метаболизма Омега-6 и Омега-3 приводит к усилению воспалительных процессов [75, 83].

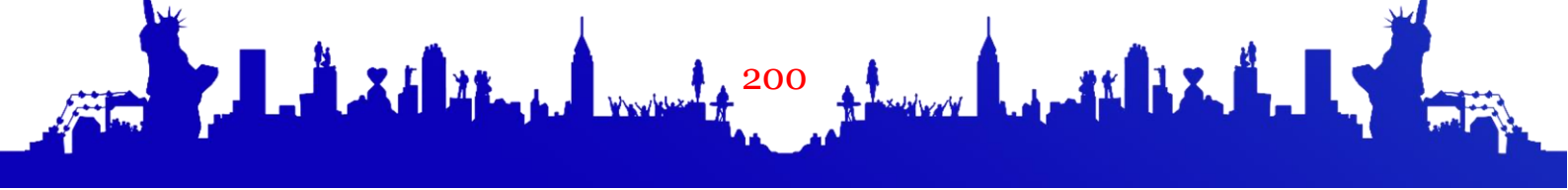
Для ОП характерна лейкоцитарная инфильтрация, которая играет активную роль в патофизиологии заболевания. Матричная металлопротеиназа-9 нейтрофилов вызывает разрыв базальной мембраны эндотелия капилляров ПЖ, легких, печени, почек, надпочечников и других органов с последующим выходом компонентов крови в интерстиций [89]. Кроме того, указанный фермент является медиатором миграции нейтрофилов в различные органы и их адгезии. Разрушение эндотелиального барьера приводит к активации тучных клеток и выбросу биогенных аминов, что сопровождается развитием полиорганной дисфункции [5,53]. Выявлена и защитная роль





лейкоцитарной инфильтрации [15,76]. В ходе исследования внутрипанкреатической миграции, экстравазации лейкоцитов и микроперфузии на различных моделях отека и некротического панкреатита установлено, что первоначальным событием активации нейтрофилов является окклюзия панкреатических капилляров за счет данных клеток, которая предшествует их трансвенулярной экстравазации. Ингибирование внутрипросветной аккумуляции лейкоцитов ведет к развитию массивных капиллярных геморрагий и трансформации легкого панкреатита в летальный геморрагический некроз [32,76]. Таким образом, внутрипросветная миграция и аккумуляция лейкоцитов представляют собой потенциально жизнеспасующий механизм гемостаза при ОП и зависят от экспрессии определенных генов. Клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы в ответ на стимуляцию провоспалительными медиаторами переходят в активированное состояние, характеризующееся избыточной продукцией активных форм кислорода. Эти формы кислорода, особенно гидроксильный радикал, инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), ведущее к повреждению биологических мембран [10]. Следствием этого является потеря мембранного потенциала митохондриями, истощение запасов АТФ и некроз клетки. Кроме того, при повышении проницаемости мембран происходит выход прокоагулянтов, а слои фосфолипидов служат матрицей для ферментативных реакций системы гемостаза [32]. Вышесказанное обуславливает нарушение гемокоагуляционных связей, развитие сладж-синдрома и формирование микротромбов в сосудах при активации ПОЛ [5, 17]. В результате снижается перфузия и усугубляется гипоксия.

Однако внеклеточная генерация радикалов свободного кислорода не вызывает типичных ферментных и морфологических изменений. Для развития ОП необходимо вовлечение не только ПОЛ, но и других механизмов [88]. В то же время имеется ряд адекватных ферментных и неферментных систем, стабилизирующих перекисное окисление, обрывающих его на стадии образования первичных нестойких соединений [40]. Активность ферментной антиоксидантной системы может быть разной. Например, для глутатион-пероксидазы она зависит от селена и при его дефиците значительно снижается [89]. Показано, что генетический полиморфизм в отношении глутатион-S-трансферазы обуславливает различный по выраженности воспалительный ответ: истощение глутатиона способствует у ряда больных прогрессированию ОП

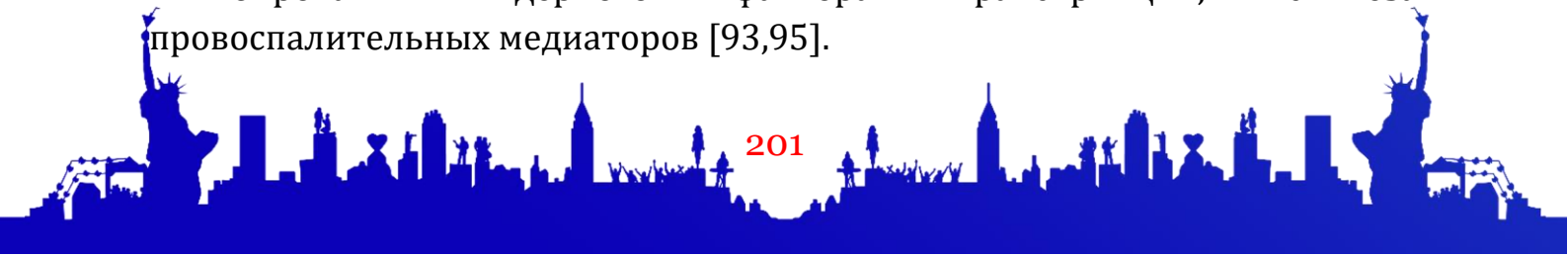




с развитием тяжелых некротических форм [90]. Установлено, что гибель клеток происходит в результате апоптоза и собственно некроза, роль которых различна. Тяжесть экспериментального панкреатита прямо коррелирует с распространенностью некроза и обратно - с выраженностью апоптоза. Последний опосредован высвобождением цитохрома С в цитозоль [73].

Развитие и течение острых хирургических заболеваний во многом зависят от состояния систем, поддерживающих гомеостаз. Среди них важная роль принадлежит иммунной системе. Одной из ее главных эффекторных функций с позиций общей физиологии и патологии является воспаление. Исход заболевания во многом зависит от адекватности воспалительной реакции [39, 91]. Некоторые исследователи с целью оценки реакции иммунной системы ввели понятие «норма патологии» [77]. По данным этих авторов, адекватный иммунный ответ характеризуется умеренным лейкоцитозом, увеличением спонтанного НСТ-теста в 2—3 раза, нормальными или умеренно сниженными показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В ряде исследований подчеркнута роль генетического полиморфизма в предрасположенности к тому или иному варианту иммунного ответа и тяжелому клиническому течению ОП. Например, наличие аллели, ответственной за синтез фактора хемотаксиса моноцитов (протеин-1 хемотаксиса моноцитов), связано с риском развития тяжелого панкреатита [79]. Аналогичные данные получены относительно генетических вариантов по ИЛ-8, ФНО- α [47,92].

Имеющиеся знания о механизмах патогенеза ОП в определенной степени позволяют понять, почему при схожей выраженности начальных клинических и лабораторных признаков течение заболевания может варьировать от быстрого купирования всех проявлений до массивного некроза ПЖ с развитием тяжелой ПОН. В то же время все большее количество данных указывают на роль генетического фактора в развитии тяжелого течения болезни для конкретного больного. С одной стороны, это обуславливает пессимизм в плане возможности влияния на данный фактор, с другой — стимулирует масштабные исследования, направленные на разработку лекарственных средств, блокирующих реакции воспаления на ранних стадиях, в том числе и на уровне ингибирования ядерного фактора транскрипции, синтеза провоспалительных медиаторов [93,95].

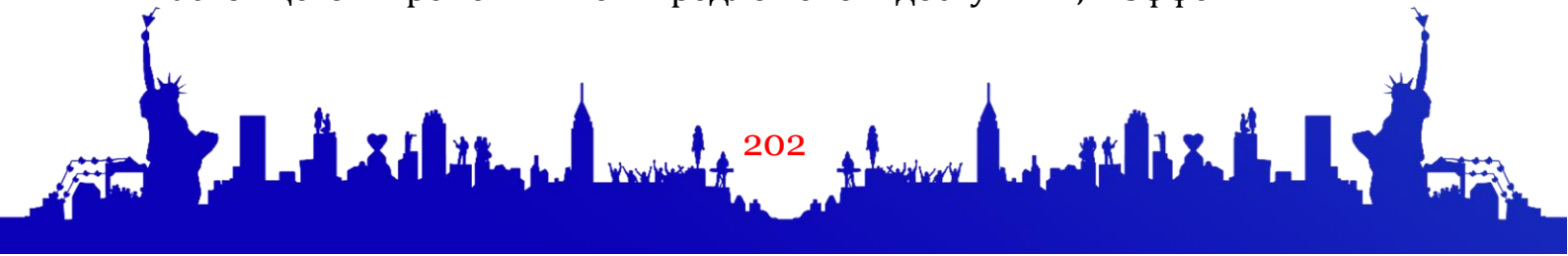




Многообразие этиологических факторов развития острых воспалительных процессов в ПЖ, клинических и морфологических проявлений заболевания стало причиной создания многочисленных классификаций ОП. Основной проблемой является нечеткость определения терминов, особенно при характеристике гнойных форм, степени тяжести, что затрудняет формирование однородных групп при клинических испытаниях методов лечения. Спорные вопросы определения клинико-морфологических вариантов заболевания, его осложнений, тяжести патологического процесса обсуждались на нескольких интернациональных согласительных конференциях.

На симпозиуме в Атланте панкреатический некроз определен как зона нежизнеспособной паренхимы ПЖ, размер которой составляет более 3 см в диаметре или более 30% от объема железы [47]. Из-за неопределенности минимальных критериев, используемых для определения некроза, трудно сравнить исследования из различных учреждений [96]. Существуют разногласия и в разделении ОП по степени тяжести. Ряд авторов [97] с целью оптимизации объема интенсивной терапии предлагают выделять группы со средней тяжестью заболевания, пограничной тяжестью состояния. Как отмечено выше, критерии для тяжелого панкреатита включили ПОН и/или местные осложнения. Это определение описывает гетерогенную группу пациентов с разным уровнем тяжести. Например, прогноз панкреатического некроза с ПОН более серьезен, чем без таковой при формировании кисты или панкреатического абсцесса. Большинство пациентов с некротическим панкреатитом без ПОН выживают, а при наличии ПОН летальность может достигать 47% [33, 89]. Также не определены различия между преходящей и стойкой ПОН, хотя у пациентов со стойкой ПОН более серьезный прогноз [57].

Многочисленными исследованиями подтвержден тот факт, что прогнозирование тяжелого течения ОП на момент поступления больного в стационар приводит к достоверному снижению летальности вследствие своевременного проведения комплексной интенсивной терапии [9, 57]. Немедленно начатое адекватное лечение в условиях отделения реанимации достоверно снижает количество осложнений и летальность в указанной группе больных [87]. Однако следует признать, что до настоящего времени не предложено доступных, эффективных и





достоверных критериев прогнозирования течения острого тяжелого панкреатита и выбора лечебной тактики [42].

Анализ литературных данных показывает, что к настоящему времени не существует единой точки зрения по целому ряду ключевых аспектов данного заболевания. В практическом русле наибольшие разногласия вызывают диагностика и прогнозирование тяжелых форм острого панкреатита, выбор хирургической тактики. Разработка новых способов оценки тяжести течения острого панкреатита и методов лечения возможна при дальнейшем изучении патогенетических механизмов этой болезни.

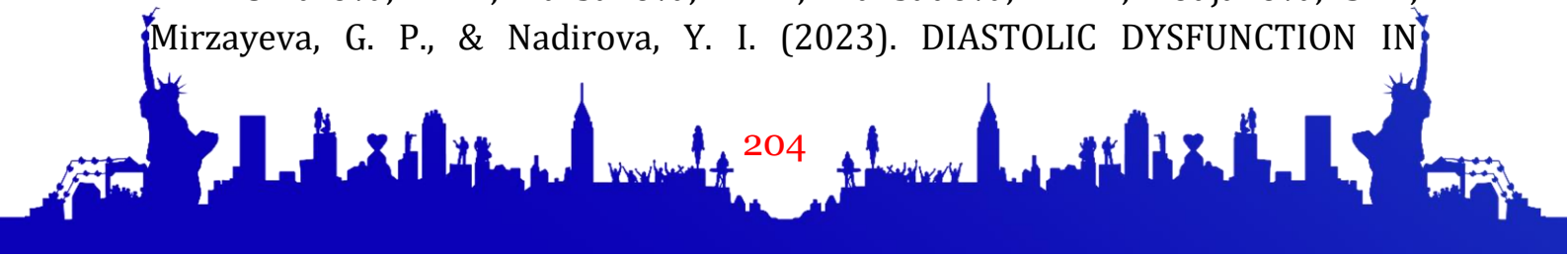
Использованная литература:

1. Агапов К.В., Шутов А.А. Лечение деструктивного панкреатита синтетическими аналогами соматостатина. В кн.: Тезисы докладов 16-го Межд. конгресса хирургов-гепатологов. Екатеринбург 2009; с. 50.
2. Акилин К.А. Применение малоинвазивных вмешательств в комплексном лечении острого панкреатита: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Москва: 2003. – 24 С.
3. Холов, Х. А., Бобшарипов, Ф. Г., & Надирова, Ю. И. К. (2016). Оптимизация диагностики острого панкреатита. Биология и интегративная медицина, (6), 150-159.
4. Холов, Х. О., & Ёғли, Ғ. Ж. О. (2021). Хроническая парапротезная инфекция после аллогерниопластики. Биология и интегративная медицина, (3 (50)), 12-18.
5. Тешаев, О., Холов, Х., Бабажонов, А., & Ортиқбоев, Ф. (2022). ПРИМЕНЕНИЕ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТОВ ПРИ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences, 2(6), 257-264.
6. Тешаев, О. Р., Холов, Х. А., & Жураев, Ж. Н. (2019). Использование отечественного препарата «ФарГАЛС» у больных различной степени тяжести и локализации ожоговой болезни. Биология и интегративная медицина, (8 (36)), 15-25.
7. Мавлянов, А. Р., Алимов, С. У., Холов, Х. А., & Мавланов, Д. А. (2020). ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ УРГЕНЧСКИЙ ФИЛИАЛ РНЦЭМП. In Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации (pp. 239-241).





8. Тешаев, О., Дадажонов, Э., Холов, Х., Абдуллаев, З., Бобожонов, А., & Жумаев, Н. (2015). Лапароскопические вмешательства в ургентной хирургии. Журнал проблемы биологии и медицины, (2 (83)), 121-124.
9. Palimbetiva, D. N., Sadykov, R. R., Babajonov, A. B., & Sadykov, R. A. (2019). Mode of Modeling Thermal Burns of the Skin with the Evolution of a Cicatricial Alopecia. Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, (2), 61-65.
10. Тешаев, О. Р., Наврузов, Б. С., Бабажонов, А. Б., & Гозиев, Ж. О. Ў. (2021). СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ДИВЕРТИКУЛЕЗА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ. Re-health journal, (2 (10)), 267-270.
11. Алимов, С. У., Мавлянов, О. Р., Каримов, Х. Я., & Бабажонов, А. Б. (2021). ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЕМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВАХ. Re-health journal, (1 (9)), 217-219.
12. Тешаев, О. Р., Муродов, А. С., & Садыков, Р. Р. (2016). Влияние лазерных (СО 2-лазера и фотодинамической терапии) методов лечения на планиметрические показатели гнойных ран в эксперименте. Журнал теоретической и клинической медицины, (6), 17-19.
13. Аскарров, Т. А., Хамдамов, Б. З., Муродов, А. С., Сайфиддинов, С. И., & Тешаев, У. Ш. (2015). Перспективы применения лазерной фотодинамической терапии в лечении гнойно-некротических поражений стопы при сахарном диабете. In Международная научно-практическая конференция. Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых. Сочи. Россия (pp. 18-20).
14. Тешаев, О. Р., Муродов, А. С., Касымова, К. Р., Садыков, Р. Р., & Тавашаров, Б. Н. (2012). Эффективность фотодинамического воздействия на возбудителей рожистого воспаления. Врач-аспирант, 52(3.4), 597-601.
15. Хамдамов, Б., Аскарров, Т., Муродов, А., Мардонов, Ж., Хамдамов, И., Сайфиддинов, С., ... & Тешаев, У. (2015). Лазерная фотодинамическая терапия в лечении гнойно-некротических поражений стопы при сахарном диабете. Журнал проблемы биологии и медицины, (1 (82)), 94-97.
16. Тешаев, О. Р., Муродов, А. С., & Садыков, Р. Р. (2016). Оценка эффективности лечения гнойных ран в эксперименте с применением лазерных методов лечения (фотодинамическая терапия и СО 2-лазер). Лазерная медицина, 20(3), 54-55.
17. Umarova, Z. F., Tursunova, L. D., Maksudova, M. X., Xodjanova, S. I., Mirzayeva, G. P., & Nadirova, Y. I. (2023). DIASTOLIC DYSFUNCTION IN





PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE LATE AFTER CORONARY STENTING (Doctoral dissertation).

18. Umarova, Z. F., Tursunova, L. D., Maksudova, M. X., Hodjanova, S. I., Mirzayeva, G. P., & Nadirova, Y. I. (2023). DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE LATE AFTER CORONARY STENTING (Doctoral dissertation).

19. Жаббаров, А. А., Аминова, Г. А., Мамбетова, Д. К., Сайдалиев, Р. С., Максудова, М. Х., Турсунова, Л. Д., ... & Надирова, Ю. И. (2023). ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Models and methods in modern science, 2(2), 83-84.

20. Жаббаров, О. О., Умарова, З. Ф., Турсунова, Л. Д., Надирова, Ю. И., Сайдалиев, Р. С., Жуманазаров, С. Б., & Хужаниязова, Н. К. (2023). Ассоциация Полиморфных Маркеров Leu28pro Гена Arpe И Pro12ala Гена Pparg2 При Диабетической Нефропатии У Больных Сд 2 Типа. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 4(1), 146-152.

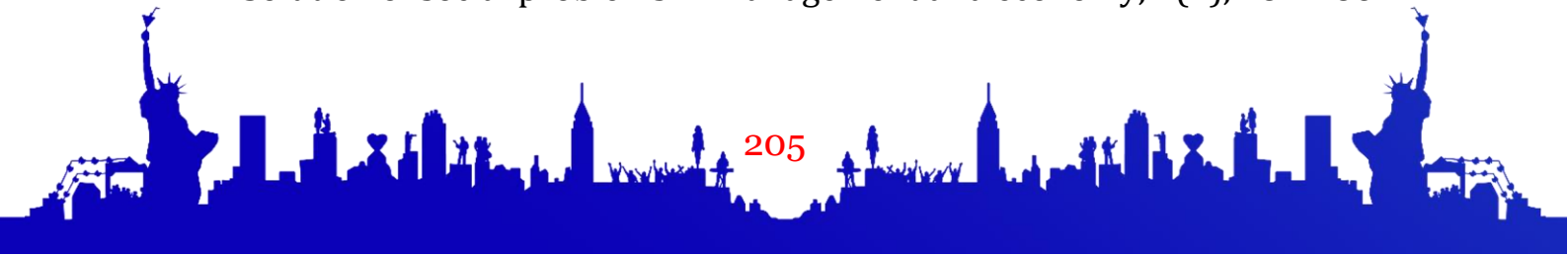
21. Аъзамхонов, А. А., Насриддинова, Н. Н., Максудова, М. Х., & Надирова, Ю. И. (2020). ИЗУЧЕНИЕ АСПЕКТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Студенческий вестник, (3-2), 66-67.

22. Абдунабиев, Х. А., Насриддинова, Н. Н., Максудова, М. Х., & Надирова, Ю. И. (2020). ЭФФЕКТИВНОСТЬ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Студенческий вестник, (3-2), 64-65.

23. Каримов, А. А., Сайдалиев, Р. С., & Надирова, Ю. И. (2020). ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН У БОЛЬНЫХ ХСН. In ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В СОВРЕМЕННОЙ НАУКЕ (pp. 14-18).

24. Надирова, Ю., Жаббаров, О., Максудова, М., Турсунова, Л., Ходжанова, Ш., & Бобошарипов, Ф. (2023). ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЮПЕРИО И ГЛИФЛОЗИНЫ У БОЛЬНЫХ ХСН. Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences, 2(6), 5-12.

25. Надирова, Ю., Жаббаров, О., Бобошарипов, Ф., Умарова, З., Сайдалиев, Р., Кодирова, Ш., ... & Жуманазаров, С. (2023). ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ БЛОКАТОРОМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИНГИБИТОРОМ АПФ. Solution of social problems in management and economy, 2(2), 181-186.





26. Hodjanova, S. I., Boqiyeva, D. R., Jabbarov, A. A., Umarova, Z. F., Kenjayev, M. L., Saydaliyev, R. S., ... & Nadirova, Y. I. (2023). SURUNKALI YURAK YETISHMOVICHILIGI MAVJUD BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKSIYASINING KASALLIK KECHISHIGA TA'SIRI. Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences, 3(1 Part 2), 139-144.
27. Усмонов, М. М., Баратов, Н. Я., & Бобошарипов, Ф. Г. (2017). Лечение больных с синдромом диабетической стопы. Биология и интегративная медицина, (2), 42-54.
28. Тешаев, О., Холов, Х., Бобошарипов, Ф., Амонуллаева, З., Эрназаров, Х., & Баратов, Н. (2017). Современные аспекты диагностики и патогенеза острых панкреатитов. Журнал проблемы биологии и медицины, (1 (93)), 202-206.
29. Аталиев, А., Муродов, А., Шатемиров, В., Холов, Х., Эрназаров, Х., Маликов, Н., ... & Атабаев, К. (2017). Улучшение результатов комплексного лечения гангрены фурнье с применением со 2 лазера и фотодинамической терапии. Журнал проблемы биологии и медицины, (1 (93)), 30-32.
30. Тешаев, О. Р., Садыков, Р. А., Касымова, К. Р., Садыков, Р. Р., & Муродов, А. С. (2012). Место метиленовой сини при фотодинамическом воздействии на возбудителей рожистого воспаления. Хирургия Восточная Европа, (3), 272-273.

