

**РЕСПУБЛИКА ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

РЕСПУБЛИКА ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ

ХОЖИЕВ ХУСНИДДИН ШОДМОНОВИЧ

**АЛКОГОЛДАН ЎТКИР ЗАҲАРЛАНИШЛАРДА
ПОСТИНТОКСИКАЦИОН АСОРАТЛАРНИНГ ТАШХИСИ,
ИНТЕНСИВ ДАВОСИ ВА ОЛДИНИ ОЛИШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.39 – Токсикология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

**Contents of the abstract of the dissertation of the doctor of philosophy
(PhD)**

Хожиев Хусниддин Шодмонович

Алкоголдан ўткир заҳарланишларда постинтоксикацион асоратларнинг таъхиси, интенсив давоси ва олдини олишни такомиллаштириш..... 3

Хожиев Хусниддин Шодмонович

Совершенствование диагностики, интенсивной терапии и профилактики постинтоксикационных осложнений при острых отравлениях алкоголем..... 25

Hojiyev Husniddin Shodmonovich

Improvement of the diagnostics, intensive therapy and prevention of post-intoxication complications in acute alcohol poisoning..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

**РЕСПУБЛИКА ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

РЕСПУБЛИКА ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ

ХОЖИЕВ ХУСНИДДИН ШОДМОНОВИЧ

**АЛКОГОЛДАН ЎТКИР ЗАҲАРЛАНИШЛАРДА
ПОСТИНТОКСИКАЦИОН АСОРАТЛАРНИНГ ТАШХИСИ,
ИНТЕНСИВ ДАВОСИ ВА ОЛДИНИ ОЛИШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.39 – Токсикология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2019.1.PhD/Tib805 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида (www.emerge-centre.uz) ва "Ziyonet" Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Ақалаев Рустам Нурмухамедович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Шилов Виктор Васильевич тиббиёт фанлари доктори, профессор Искандаров Алишер Искандарович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	«Реаниматология ва реабилитология федерал илмий-клиник маркази», Москва, Россия Федерацияси

Диссертация ҳимояси Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 рақамли бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100081 Тошкент, Чилонзор тумани, Кичик халқа йўли кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-46-00, e-mail: uzmedicine@mail.ru)

Диссертация билан Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100081, Тошкент ш., Чилонзор тумани, Кичик халқа йўли кўчаси, 2. Тел.: (+99878) 150-46-00; факс: (+99878) 150-46-05.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.М. Хаджибаев

Илмий даражалар берувчи бир марталик Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Х.Э. Анваров

Илмий даражалар берувчи бир марталик Илмий кенгаш илмий котиби, фалсафа доктори (PhD)

Б.К. Алтиев

Илмий даражалар берувчи бир марталик Илмий кенгаш қошидаги Илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳоннинг махсус токсикологик марказлари маълумотларига кўра, «...беморларнинг этил спирти маҳсулотларидан заҳарланиши 2001-2018 йилларда умумий экзоген заҳарланишли беморлар кесимида ўртача 39,8 дан 54,9% гачани ташкил қилди. Бундай патология ўлимлар сони бўйича ҳам барча экзоген ўткир заҳарланишлар ўлим структурасида биринчи ўринни эгаллаб, 35-57% кўрсаткичларгача сақланмоқда...»¹. Хорижий токсикология марказлари иш фаолиятининг таҳлили шуни кўрсатдики, алкоғолдан ўткир заҳарланиш билан мурожаатларнинг 65-80% алкоғолдан сурункали интоксикация фонида ривожланган. Ушбу ҳолат интоксикациянинг патогенетик механизми бўйича тубдан фарқ қилади ҳамда ташхис ва даво тактикасини такомиллаштиришни талаб қилади. Маълумки, постинтоксикацион даврда қондаги этанол концентрациясининг пасайиб боргани сари оғир абстинент синдроми ва алкоғолли делирийга сабаб бўлувчи этанол симпатотроп таъсирининг доминантлиги юзага чиқади. Этанолнинг оксидланиши ва унинг ацетальдегид, ацетат, кетон таначалари каби метаболитларининг марказий асаб тизимига ҳамда жигарга таъсири натижасида метаболит ва гипоксик издан чиқувчи жараёнлар бирмунча жиддий тус олади. Бундай ҳолатлар кўп ҳолларда беморларнинг ўлимига сабаб бўлади, шу сабабли делирий ва унинг ривожланишини олдини олиш эрта прогностик мезонларини ишлаб чиқиш зарур.

Жаҳонда янги диагностика усуллари ишлаб чиқиш, асоратларни прогноз қилиш ва дастлабки босқичда даволаш тактикасини такомиллаштириш ва шу.орқали алкоғолдан оғир заҳарланган беморларни даволаш натижаларини яхшилашга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ҳозирги вақтда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш шароитида тиббий ёрдам сифатини ошириш устувор вазибалардан бири ҳисобланади. Ушбу йўналишда, хусусан, сирка кислотасидан заҳарланиш диагностикаси ва интенсив терапиясида ижобий натижаларга эришилди. Шу билан бирга, алкоғол билан заҳарланган беморларга ихтисослаштирилган токсикологик ёрдам кўрсатишни яхшилаш учун диагностика ва кечки асоратларнинг олдини олишнинг янги усуллари самарадорлигини баҳолаш учун далилларга асосланган натижалар зарур.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, турли касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилишч тиббий

¹Мировая статистика здравоохранения 2018: мониторинг здоровья для целей устойчивого развития. Доклад ВОЗ. 2019. С. 61-63, 65-66

ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш...»² каби вазифалар кўйилган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан ўткир захарланиш билан касалланган беморларни даволаш натижаларини такомиллаштириш долзарб йўналишлардан биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдам фаолияти тизимини ташкил этиш ва моддий-техник базани келгусида мустақамлаш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг республика фан ва техника тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқотлари республика VI “Тиббиёт ва фармакология” фан ва техника тараққиётининг устувор йўналишига мувофиқ олиб борилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки, постинтоксикацион даврда этанол концентрацияси пасайганлиги сабабли этанолнинг симпатотроп таъсири устун кела бошлайди, бу эса оғир абстиненция синдроми ва алкоғолли делирийнинг ривожланишига сабабчи бўлади. Бундай ҳолат кўпинча беморнинг ўлимига олиб келади, шунинг учун делирий ривожланиши учун эрта прогностик мезонларни ва унинг ривожланишини олдини олиш механизмларини ишлаб чиқиш керак. Майзадалик билан кечган алкоғолдан ўткир захарланиш натижасида алкоғолли делирий ривожланган беморларнинг касаллик тарихларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, барча беморларда қонда аммиак миқдори юқори бўлган. Шунингдек, алкоғолдан оғир даража захарланган беморларда қонда лактат миқдори ошган, бу эса жараёнга тўқималарнинг гипоксияси ва метаболик ацидоз қўшилганлигини кўрсатмоқда. Шу билан бир қаторда, юқорида кўрсатилган метаболитлар миқдори ва алкоғолли энцефалопатиянинг оғирлиги нисбати мезонлари ҳали ишлаб чиқилмаган. Алкоғолли делирий ривожланишининг оғирлиги ва прогностини эрта ташхислаш учун мавжуд клиник ҳамда инструментал тадқиқот усулларини киритиш керак. Психиканинг яширин касалликларини скрининг қилишнинг асосий усули сифатида биз токсико-гипоксик энцефалопатия дигностикасида фойдаланиладиган нейрофизиологик – MMSE шкаласини таклиф қилишимиз мумкин. Ушбу услуб нейрофизиологик тадқиқотларнинг асосий

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

талабларига жавоб беради: ҳар қандай интеллект даражасига эга беморлар учун қўллаш имконияти мавжудлиги, тақдирот қулайлиги, максимал маълумотга эгаллиги. Сўнги вақтларда тадқиқотчилар эътиборини захарланиш билан оғриган беморларда вегетатив асаб тизими (ВАС) ҳолатини баҳолашнинг функционал усуллари жалб қилмоқда. ВАС организмнинг ташқи омиллар, шу жумладан токсик моддалар таъсирига қарши ҳимоя ва адаптив реакцияларини шакллантиришда аҳамиятга эга. Р.М.Баевский (1984, 1996) ва бошқа тадқиқотчиларнинг асарларида кардиоинтервалография (КИГ) ёрдамида унинг структурасини кейинги математик таҳлил қилиш билан юрак ритминини қайд этиш усули ёрдамида етарли даражада ВАС баҳолаш мумкинлиги исботланган. КИГ сирка кислотаси ва ис гази билан ўткир захарланишлар комплекс диагностикасида муваффақиятли қўлланилади. Бироқ, алкогольдан ўткир захарланишларнинг дастлабки босқичида улардан фойдаланиш алгоритми ҳали ишлаб чиқилмаган.

Адабиётлар ва токсикология бўлимларининг иши таҳлиллари маълумотлари шуни кўрсатдики, ушбу нозология учун захарланиш оғирлик даражаси бўйича интенсив терапия тактикасига ягона ва қиёсий ёндашув йўқлиги аниқланди. Бугунги кунгача ишлаб чиқилган таснифлар фақат қондаги этанол ва ҳушнинг қоронғилашиш даражасига асосланган бўлиб, бу этанол маҳсулотларини сурункали суистеъмом қилган беморлар учун етарли маълумотга эга эмас. Ушбу ҳолатларда кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифати шифокорнинг малакаси ва тажрибасига боғлиқлигига олиб келади. Шу муносабат билан, алкогольни сурункали истеъмом қилиш фонида алкогольдан захарланиш ҳолати оғирлигини баҳолашнинг аниқ ва ягона методологияси асосида даволаш чора-тадбирларининг ягона алгоритминини яратиш зарурати мавжуд.

Шундай қилиб, алкогольли интоксикация диагностикаси ва интенсив давосининг юқоридаги ҳал қилинмаган муаммолари диагностика ва даволаш тактикасининг янада такомиллаштиришни талаб қилади, бу эса ушбу тадқиқотни амалга ошириш учун сабаб бўлди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқотлари Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг илмий ишлари режасига мувофиқ АДСС-15.4.5 «Алкоголдан ўткир захарланишлар диагностикаси, интенсив давоси ва асоратларининг олдини олишнинг янги усуллари ишлаб чиқиш» мавзусидаги (2015-2017 йй) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: алкогольдан захарланган беморларга эрта ташхис қўйиш ва интенсив давони такомиллаштириш йўли билан постинтоксикацион асоратлар ва ўлим сонинини камайтириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

алкоголдан ўткир захарланишларга сабаб бўлувчи омиллар ва ўлимга олиб келувчи асоратларни баҳолаш, турли хил оғирликдаги алкогольдан ўткир

заҳарланган беморларда анъанавий даволаш усуллари ретроспектив таҳлилни ўтказиш;

алкоголдан сурункали интоксикация фонида юзага келган алкоголдан ўткир заҳарланишларда жигар токсик зарарланишининг белгиси сифатида эркин аммиакнинг аҳамиятини ўрганиш;

алкоголдан сурункали интоксикация фонида алкоголдан турли хил оғирликдаги ўткир заҳарланган беморларда вегетатив асаб тизими ва когнитив функцияларининг кўрсаткичларини баҳолаш;

эркин аммиак, қондаги лактат миқдори, вегетатив ҳолат кўрсаткичлари ҳамда когнитив функцияларининг таҳлилни ҳисобга олган ҳолда алкоголдан ўткир заҳарланган беморларнинг эрта босқичида аҳволи оғирлигини баҳолаш тизимини ишлаб чиқиш;

алкоголдан сурункали интоксикация фонида алкоголдан оғир даражадаги ўткир заҳарланиш натижасида марказий асаб тизими фаолиятининг издан чиқишларини комплекс даволашда замонавий гепатопротекторларни қўллаш самардорлигини баҳолаш;

алкоголдан сурункали интоксикация фонида ҳар хил оғирликдаги алкоголдан заҳарланишлар билан шифохонага келтирилган беморларда бирламчи даволаш-диагностика чора-тадбирларини танлаш бўйича қарор қабул қилишда такомиллаштирилган диагностика ва интенсив даво алгоритмлари асосида шифокорни қўллаб-қувватловчи компьютер дастурини ишлаб чиқиш ва тадбиқ қилиш.

Тадқиқот объекти сифатида 2015-2018 йилларда Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказига турли хил оғирлик даражасидаги алкоголдан ўткир заҳарланиб ётқизилган 363 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб ишлаб чиқилган диагностика усуллари, шунингдек субстрат антигипоксантилар ва гепатопротекторлар ёрдамида интенсив терапия тактикаси самардорлигини баҳолаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Илмий ишларни бажариш жараёнида умумий клиник, биокимёвий, инструментал, нейрофизиологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

алкоголдан сурункали интоксикация фонида юзага келган алкогол билан ўткир заҳарланишларнинг токсикоген босқичида вегетатив регуляция ўзгаришларининг ўзига хос хусусиятлари аниқланган;

алкоголдан сурункали интоксикация фонида юзага келган алкогол билан ўткир заҳарланишларда марказий ва вегетатив асаб тизимларидаги ўзгаришлар батафсил мақсадли ўрганилган ва унинг асосида ушбу ўзгаришларнинг беморнинг аҳволи оғирлигига, қондаги алкогол миқдорига, шунингдек алкоголдан сурункали интоксикация давомийлигига боғлиқлиги аниқланган;

алкоголдан сурункали интоксикация фонида алкоголдан ўткир заҳарланган беморларда токсик энцефалопатия ривожланишида эркин аммиак ва лактатнинг аҳамияти асосланган;

алкоголдан ўткир заҳарланиш билан оғриган беморларда токсик энцефалопатиянинг комплекс интенсив терапиясида субстрат метаболлик препаратлари (сукцинасол, цитофлавин), ремаксол ва жетепар гепатопротекторини эрта қўллашни кўзда тутувчи таклиф қилинаётган ёндашувнинг юқори самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

алкоголдан ўткир заҳарланган беморларда токсик энцефалопатиянинг ривожланишини клинко-лаборатор, инструментал ва скрининг тадқиқот усуллари асосида беморларнинг оғирлигини баҳолаш тизими ишлаб чиқилган, бунинг асосида даволаш йўналишини аниқлаш, терапиянинг турли ёндашувлари самарадорлигини таққослаш, моддий харажатларни рационализация қилиш асосланган;

алкоголдан сурункали интоксикация фонида алкоголдан оғир даражада заҳарланган беморларда антигипоксантиларни, гепатотроп препаратларини комплекс қўллаш усули ва алгоритмлари ишлаб чиқилган, даволаш кўрсаткичларини яхшиланганини исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, инструментал, тиббий-биологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, алкоголдан сурункали интоксикация фонида юзага келган алкоголдан заҳарланишлар ташхиси, интенсив давоси ва профилактикаси учун тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларини илмий аҳамияти алкоголдан сурункали интоксикация фонида алкоголдан заҳарланган беморлар учун олинган хулосалар ва таклифлар ташхислаш ва даволашда катта ҳисса қўшадиган ўзига хос назарий аҳамиятга эга. Ишнинг баъзи бир натижалари алкоголдан заҳарланган беморларни диагностикаси ва интенсив терапияси бўйича клиник ординаторлар, курсантлар учун ўқув дастурларининг мазмуни ва тузилишини яхшилаш учун ишлатилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти алкоголдан сурункали интоксикация фонида ривожланган алкоголдан заҳарланган беморларда асоратларни прогноз қилишнинг ишлаб чиқилган усуллари, метаболлик препаратларнинг субстратларидан фойдаланиш алгоритми ва қарорларни қабул қилиш учун компьютер дастури ўлим кўрсаткичини камайтириш, шунингдек постинтоксикацион асоратлар частотасини ҳамда алкоголдан оғир даражада заҳарланган беморлар учун сарф-харажатларни сезиларли қисқартириш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Алкоголдан захарланган беморларни даволаш сифатини ошириш бўйича бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Алкоголдан ўткир захарланишлар учун рационал метаболик терапия” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 16 августдаги 8н-р/112–сон маълумотномаси); Ушбу услубий тавсиянома бир қатор клиник ва лаборатория параметрларини тўлдирганда захарланишнинг оғирлиги бўйича дастлабки ташхисни, асоратларнинг прогнозини ва диагностик ҳамда интенсив терапияни тизимли амалга ошириш имконини берган;

алкоголдан ўткир захарланган беморлар учун ишлаб чиқилган рационал метаболик терапия даволаш усуллари соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига, хусусан, РШТЎИМнинг токсикология ва токсикологик реанимация бўлимлари, шунингдек, РШТЎИМнинг Фарғона ва Бухоро филиаллари токсикология бўлимлари амалий фаолиятига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 2 февралдаги 8н-д/50-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ қилиниши алкоголдан сурункали интоксикация фонида алкоголдан ўткир захарланиш кузатилган беморларда алкоголли делирий 48 фоиздан 20 фоизгача камайиши, тутқаноқ ҳолатлари 52 фоиздан 31,6 фоизгача камайиши, ўлим даражасининг 2,5 мартагача камайиши имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 7 халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, натижа, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларни илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишларнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Алкоголдан ўткир заҳарланиш муаммосининг ҳозирги ҳолати, этиологияси, патогенези, ташхислаш ва даволаш» деб номланувчи биринчи бобида алкогольдан заҳарланишнинг тарқалиши ва ривожланиш патогенези, сурункали алкогольдан заҳарланишлардаги метаболик бузилишлар хусусиятлари, заҳарланиш оғирлигини баҳолашнинг диагностик мезонлари, алкоголь билан заҳарланишда тасниф ва даволаш тактикаси бўйича адабиёт манбалари таҳлил қилинган; қўшимча тадқиқотлар ўтказишни талаб этадиган мунозарали саволлар келтирилган.

«Материалнинг клиник хусусиятлари ва фойдаланилган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобда текширилган беморларнинг умумий хусусиятлари ҳақида маълумотлар, шунингдек қўлланилган тадқиқот усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Тадқиқотга 2012 йилдан 2018 йилгача бўлган даврда Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг токсикология бўлимида алкогольдан ўткир заҳарланиш билан 15517 нафар бемор госпитализация қилинган. Шундан 12556 (80,9%) нафар бемор сурункали алкоголь интоксикацияси фонида алкогольдан ўткир заҳарланганларни ташкил этган.

Тадқиқотнинг биринчи босқичи бўлиб 2016-2017 й.да заҳарланишнинг эрта диагностик мезонларини ишлаб чиқишга бағишланган 363 нафар бемор киритилган.

Бу босқичда стационарга келиб тушаётган беморлар Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йилдаги клиник тавсияларига мувофиқ равишда икки гуруҳга бўлинган:

I гуруҳ сурункали алкоголь интоксикацияси фонида алкогольдан ўткир заҳарланган 313 нафар бемордан иборат. Бу беморларни оғирлик даражаси бўйича биз қуйидагича бўлганмиз: 1.1-оғир даражали заҳарланган 14 нафар бемор; 1.2-ўртача даражали заҳарланган 66 нафар бемор; 1.3-енгил даражали заҳарланган 233 нафар беморларга ажратилган.

II гуруҳ (солиштириш учун) – алкогольни бир марта кўп миқдорда истеъмол қилиш фонида ўткир заҳарланган 50 нафар бемордан иборат. Бу беморларни ҳам оғирлик даражаси бўйича биз қуйидагича бўлганмиз: 2.1 – оғир даражали заҳарланган 20 нафар бемор; 2.2 – ўртача даражали заҳарланган 18 нафар бемор; 2.3 – енгил даражали заҳарланган 12 нафар бемордан иборат.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичи алкогольдан заҳарланганларнинг жадал даволаш усуллари тақомиллаштиришга бағишланган бўлиб, алкоголь маҳсулотларини сурункали кўп миқдорда истеъмол қилиш фонида алкогольдан ўткир заҳарланган 313 нафар бемор кирган.

Бу босқичда беморлар тўрт гуруҳга бўлинган:

I гуруҳ – комплекс даволаш таркибида сукцинатсақловчи препаратлар қўшилган 105 нафар беморлардан иборат. Бу гуруҳни биз ўз навбатида учта кичик гуруҳларга бўлганмиз:

1.1 – комплекс даволаш таркибига Республикамизда ишлаб чиқарилган сукциносол препарати қўшилган 40 нафар бемор;

1.2 – комплекс даволаш таркибига цитофлавин препарати қўшилган 35 нафар бемор;

1.3 – комплекс даволаш таркибига ремаксол препарати киритилган 30 нафар бемор;

II гуруҳ – комплекс даволаш таркибига аммиакбоғловчи джетепар препарати қўшилган 33 нафар бемор ташкил этган.

III гуруҳ – комплекс даволаш таркибига комбинацион кўринишда сукцинатсақловчи гепатопротектор ремаксол ва аммиакбоғловчи препарат джетепар қўшилган 29 нафар бемор киритилган.

IV гуруҳ – (солиштириш гуруҳи) анъанавий даволаш ўтказилган 147 нафар бемор киритилган.

1-жадвалда беморларнинг ёши бўйича таркиби кўрсатилган.

1-жадвал

Беморларнинг ёши бўйича таркиби

Ёши, йил	Беморлар								Жами	
	I гуруҳ		II гуруҳ		III гуруҳ		IV гуруҳ		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
18–29	4	3,8	3	9	3	10,3	11	7,5	21	6,7
30–39	24	22,8	7	21,3	3	10,3	28	19,0	62	19,7
40–49	51	48,5	15	45,4	17	58,7	78	53,0	161	51,3
50–55	26	24,9	8	24,3	6	20,7	30	20,5	70	22,3
Жами	105	100	33	100	29	100	147	100	313	100

Жадвал маълумотларига қараганда беморларнинг аксариятини 40-49 (51,3%) ёшдагилар ташкил этади.

Беморларнинг 321 (88,7%) нафари эркаклар ва 42 (11,3%) нафари аёллар бўлган. Эркаклар ва аёллар ўзаро нисбати 7,6: 1 ($p < 0,05$).

Алкоголдан захарланган барча беморларнинг касаллик анамнези ўрганилган, уларнинг клиник аҳволи даволаш муассасасига келиб тушганда ва динамикада баҳоланган. Шунингдек, умумклиник лаборатор таҳлиллар: қон ва сийдик умумий таҳлили, қон биокимёвий таҳлили (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ) натижалари ўрганилган. Қонда алкоголь миқдори Карандаев бўйича аниқланган. Қондаги эркин аммиак ва лактат бемор касалхонага келганида ва динамикада ўрганилган. Вегетатив асаб тизими фаолиятини таҳлил қилиш мақсадида қуйидаги текширувлар ўтказилган: Кердо вегетатив индекси (ВИ), юрак ритмини Р.М. Баевский (1986) бўйича таҳлил қилиш, яъни Мо (мода), АМо (мода амплитудаси), ΔХ, ЗИ (зўриқиш индекси) бемор касалхонага келганида ва даволанишнинг 5-суткасида.

Шунингдек, мнестико-интеллектуал (когнитив) бузилишлар турли компонентларининг оғирлик даражасини аниқлаш учун текширувнинг психофизиологик усуллари ва психометрик шкаллари қўлланилган: бемор ҳушини сифат жиҳатидан ўзгаришини MMSE шкаласи бўйича балларда 10 та

позицияда даволанишнинг 3- ва 5-суткаларда, Рейтан тести бемор касалхонага келганида, 3- ва 5-суткаларида, интеллектуал фикрлаш доираси издан чиқиш даражаси ва унинг тикланиш динамикаси (концептуализация), FAV шкаласи бўйича бемор касалхонага келганида, 3- ва 5-суткаларда баҳоланган.

Даволаш натижалари клиник-лаборатор ва инструментал текширувлар динамикаси бўйича баҳоланган.

Тадқиқотнинг натижаларининг статистик ишлови Microsoft Office Excel дастури ёрдамида танловнинг ўртача кўрсаткичини ҳисоблаш ва ўртача арифметик хатони лаҳзалар усулида ($M \pm m$) аниқлаш билан амалга оширилган. Олинган маълумотлар меъёрий тақсимланиш қонунларига бўйсунганлиги туфайли Стьюдент (t) фарқлар аниқлиги критерийси ва аниқлик даражаси (p) ҳисобланган.

Учинчи боб «Алкоголдан ўткир заҳарланган беморлар аҳволи оғирлигини баҳолаш усуллари ишлаб чиқиш» деб номланиб, Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йилдаги «Токсическое действие алкоголя» клиник тавсияномалари асосида ўтказилган беморлар аҳволининг оғирлиги бўйича базавий тақсимлаш усуллари ёритилган бўлиб, шу тавсиянома асосида беморлар аҳволи оғирлиги бўйича клиник хусусиятлари келтирилган. Шунингдек, ушбу бобда лаборатор ва инструментал ташхислаш усуллари билан аниқланган қондаги эркин аммиак, қоннинг бошқа биокимёвий кўрсаткичлари, вегетатив асаб тизими ва психометрик тестлар асосида беморларни аҳволи оғирлиги бўйича тақсимлашдаги хусусиятлар келтирилган.

Алкоголдан заҳарланган беморларни аҳволи оғирлиги бўйича тақсимлашнинг балли тизими кўрсатилган. Алкоголни суиистеъмол қилиш фонидagi алкогольдан ўткир заҳарланишларни эрта босқичларида қарорлар қабул қилишга ёрдам берувчи даволаш-ташхислаш компьютер дастури таклиф этилган.

Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йилдаги клиник тавсияномалари асосида беморлар учта оғирлик даражаларига тақсимланган. Базавий тақсимлаш мезонлари бўлиб бемор ҳушининг Глазго шкаласи бўйича даражаси ва қондаги алкоголь миқдори хизмат қилган.

Тақсимланиш натижаларини 2-жадвалда кўриш мумкин.

2-жадвалда кўриниб турибдики, беморлар базавий тақсимланишида I гуруҳдаги беморларнинг кўпчилик қисми – 74,5% енгил заҳарланишли гуруҳга тушган, 21% - ўрта оғир даражадаги заҳарланганлар кичик гуруҳига ва фақатгина 4,5% - оғир даража заҳарланганлар кичик гуруҳига тушган. Шу билан бир вақтда II гуруҳ беморлари кўпроқ қисмида оғир (40%) ва ўрта оғир (36%) даражадаги заҳарланиш кузатилган.

Шунингдек, бир қатор лаборатор биокимёвий кўрсаткичларини ўрганганимизда, алкоголь маҳсулотларини бир марта кўп миқдорда истеъмол қилган II гуруҳ беморларида бу кўрсаткичлар беморлар аҳволи оғирлигига мос бўлса, алкогольдан сурункали заҳарланган беморларда бу кўрсаткичларга

қарама-қарши ўлароқ ўтказилган базавий рандомизацияга умуман мос келмаслиги кузатилган.

2-жадвал

Алкоголдан ўткир заҳарланган беморлар аҳволи оғирлигини ҳуши даражаси ва қондаги алкоголь асосида тақсимланиши (n=363)

Гуруҳлар	I гуруҳ (n=313)			II гуруҳ (n=50)		
	1.1 кичик гуруҳ (оғир даража) n=14	1.2 кичик гуруҳ (ўрта оғир даража) n=66	1.3 кичик гуруҳ (енгил даража) n=233	2.1 кичик гуруҳ (оғир даража) n=20	2.2 кичик гуруҳ (ўрта оғир даража) n=18	2.3 кичик гуруҳ (енгил даража) n=12
Глазго шкаласи бўйича ҳушнинг даражаси	7,7±0,7	11,2±0,6	14,3±0,4	7,4±0,5	11,5±0,5	12,6±0,6
Этанолнинг қондаги миқдори, г/л	3,1±0,8	2,1±0,6	1,4±0,2	3,7±0,5	2,45±0,5	1,55±0,1

3-жадвалда кўриниб турибдики, I гуруҳ алкогольни сурункали истеъмол қилиш фонида алкогольдан заҳарланган беморларда жигарнинг алкогольдан зарарланиши ва тўқима гипоксиясининг биокимёвий белгилари аниқланган. Бунда биз бутунлай парадоксал лаборатор манзарани кўрдик: алкогольдан оғир заҳарланиш кичик гуруҳида жигар фаолияти кўрсаткичлари АЛТ, АСТ, эркин аммиак, шунингдек тўқима гипоксияси маркери бўлган қондаги лактат миқдори ўрта оғир даражада заҳарланганларга нисбатан 1,8, 1,7, 1,9, 1,4 марта паст, енгил заҳарланганларга нисбатан эса 2,5, 2,4, 3,6 2,2 марта кам бўлган. Шу билан бир вақтда алкогольни бир марта истеъмол қилиб заҳарланганларда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари оз миқдорда ўзгарган ва бу ўзгаришлар заҳарланиш даражасига мос бўлган (3-жадвалга қаранг).

Шундай қилиб, текширув ўтказилган гуруҳларда клиник-лаборатор кўрсаткичларни ўрганиш Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йилдаги клиник тавсияномалари асосида ўтказилган базавий рандомизация мезонлари РШТЁИМнинг токсикология бўлимига келиб тушган сурункали алкоголь интоксикацияси фонида алкогольдан ўткир заҳарланган беморлар учун умуман мос эмаслигини кўрсатди. Бу ҳол ўрта оғир ва енгил даража заҳарланган беморлар орасида тутқаноқ синдроми – 16,6 ва 8,9%, шунингдек алкоголь делирийси – 13,6 ва 11,1% ҳолларда кузатилди.

**Алкоголдан захарланган беморларда биокимёвий кўрсаткичлар (n=363)
(M±m)**

Кўрсаткич-лар (норма)	I гуруҳ (n=313)			II гуруҳ (n=50)		
	1.1 кичик гуруҳ (оғир даража) n=14	1.2 кичик гуруҳ (ўрта оғир даража) n=66	1.3 кичик гуруҳ (енгил даража) n=233	2.1 кичик гуруҳ (оғир даража) n=20	2.2 кичик гуруҳ (ўрта оғир даража) n=18	2.3 кичик гуруҳ (енгил даража) n=12
АЛТ, u/l, (0-42)	97,5±11,3	184,2±23,4	246,2±41,2	54,5±11,5	38,8±7,5	35,9±4,2
АСТ, u/l, (0-37)	80,4±11,2	137,5±16,5	195,7±32,1	49,6±7,1	44,5±5,0	30,7±4,4
Эркин аммиак, мкмоль/л, (18-33)	51,7±6,2	99,4±11,5	186,2±9,5	36,5±5,0	28,5±3,6	27,4±5,7
Веноз қондаги лактат, ммоль/л, (0,9-1,6)	2,3±0,3	3,3±0,2	5,2±0,5	2,5±0,8	1,6±0,4	1,45±0,3

Шундай қилиб, касалхонага тушаётган сурункали равишда алкогольни суиистеъмол қилувчи беморлар аҳволи оғирлигини ҳозирги кунга келиб реал равишда акс эттирувчи ва амалиёт врачлари учун маъқул бўлган алкогольдан захарланишнинг янги клинко-лаборатор ва инструментал мезонларини яратишга эҳтиёж туғилди.

Алкоголни суиистеъмол қилиш фонида алкогольдан захарланган беморлар клиник, лаборатор ва инструментал кўрсаткичларини ўрганганимизда, бу беморларнинг барчасида эркин аммиак миқдорини ошганлигига эътибор бердик. Шунингдек, унинг миқдорини ошиши беморлар клиник ҳолатини сезиларли оғирлашишини кўрсатди. Бу кузатувлар, яъни сурункали алкогольдан захарланиш патогенези ҳақидаги адабиёт маълумотлари бизга қондаги эркин аммиак миқдори беморларнинг аҳволи оғирлик даражаси бўйича рандомизация мезонлари сифатида қўллаш имконини берди. Бунинг учун биз муаллифлар жамоаси томонидан «Российский консенсус гипераммониемии у взрослых» номли дастурий мақоласида келтирилган кўрсаткичлар ҳисоб-китобларидан фойдаландик. Эркин аммиак алкогольдан захарланган беморлар учун оғир ҳолатларнинг белгиси бўлганлиги учун аҳволнинг оғирлик даражасига қараб базавий тақсимлашда қўлланилиши мумкин.

Шундай қилиб, қондаги лактат ва эркин аммиак миқдори бўйича беморларни стратификация қилиб биз 4-жадвалда кўрсатилган натижаларни олдик.

4-жадвалдан кўриниб турибдики, қондаги аммоний концентрацияси алкоғолни узоқ муддат суиистеъмол қилиш натижасида жигар детоксикация функциясининг издан чиқишига олиб келган ҳамда оғир интоксикация ривожланишида етакчи ўрин эгаллайди.

Олинган маълумотларга кўра, оғир беморларда қондаги аммиак концентрацияси меъёрдан 5,6 марта ошган, заҳарланишнинг ўртача даражасидаги беморларда 3,0 баробар, ҳатто енгил даражадаги заҳарланган беморларда 1,5 баробар ошган. Бу жигарнинг детоксикацияловчи функциясини кескин пасайганлигининг белгиси ҳисобланади.

4-жадвал

Лактат ва эркин аммиак миқдориға қараб беморларнинг тақсимланиши (n=313) (M±m)

Кўрсаткичлар (норма)	I гуруҳ n=76 (эркин аммиакнинг юқори даражаси)	II гуруҳ n=166 (эркин аммиакнинг ўрта даражаси)	III гуруҳ n=71 (эркин аммиакнинг паст даражаси)
Эркин аммиак (18-33 мкмоль/л)	178,7±11,4*	92,3±7,5*	53,2±4,7*

Изоҳ: * – $p < 0,05$ кўрсаткичлари юқори бўлган беморлар гуруҳиға нисбатан.

Беморларнинг аҳволи оғирлиги қондаги этанол концентрациясига деярли боғлиқ эмаслиги бизға маълум бўлди (5-жадвал). Аксинча, алкоғолдан оғир заҳарланган беморларда алкоғол миқдори II ва III гуруҳ беморларига нисбатан 1,5 ва 1,35 марта кам бўлган (5-жадвал).

5-жадвал

Алкоғолдан заҳарланган беморларда қондаги этанол миқдори (қабул қилинган вақтида), n=313 (M±m)

Кўрсаткич (меъёр)	I гуруҳ n=76	II гуруҳ n=167	III гуруҳ n=71
Қондаги этанол миқдори (0-0,5 г/л)	1,4±0,3	2,1±0,2*	1,9±0,3*

Изоҳ: * – $p < 0,01$ оғир беморлар гуруҳиға нисбатан.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар спиртли ичимликларни сурункали равишда суиистеъмол қилган беморларда заҳарланиш оғирлик кўрсаткичи сифатида қондаги этанол даражасини диагностик қиймати камлигини тасдиқлади.

Жигар шикастланишининг биокимёвий кўрсаткичларини ўрганаётганда ҳар бир гуруҳда сезиларли ўзгаришлар қайд этилди.

Алкоголдан оғир даража заҳарланган гуруҳда бу ўзгаришлар энг аниқ намоён бўлди.

Бизнинг кузатувларимиз шуни кўрсатдики, оғир даража заҳарланган барча беморларда токсик гепатит кузатилиб, жигар ферментлари ҳисобланган АЛТ, АСТ, ЛДГ ва билирубинни сезиларли даражада, келтирилган тартиб бўйича 5,4, 5,4, 1,8 ва 1,7 баравар мос ҳолда меъёрдан ошиб кетиши билан кузатилди. Ўрта даражада алкогольдан заҳарланган беморларда биз АЛТ, АСТ ва ЛДГ ферментларини мос равишда 3,5, 3,0 ва 1,4 марта кўпайишини кузатдик. Билирубин миқдори меъёрнинг юқори даражаларида сақланиб қолди. Алкоголни қисқа муддатли суиистеъмол этган III гуруҳдаги беморларда биз АЛТ ва АСТни атиги бироз ошишини кузатдик.

Қондаги лактат миқдори алкоголь истеъмол қиладиган барча беморларда алкогольни суиистеъмол қилиш муддатига мутаносиб равишда тўқималарда гипоксия мавжудлигини кўрсатди. Бу I гуруҳдаги беморларда лактат миқдорини меъёридан 3,2, II ва III гуруҳларда эса 2,0 ва 1,4 марта мос ҳолда ошиши билан намоён бўлди.

Шундай қилиб, олинган маълумотларга кўра, энгил заҳарланиш ҳолатида биокимёвий кўрсаткичлар одатдаги меъёрда бўлди ёки бироз ошишга тенденция кузатилди. Ўртача ва оғир даражада заҳарланган беморларда барча кўрсаткичлар референс кўрсаткичларининг юқори чегарасидан бир баравар юқори бўлган.

Беморларнинг уччала гуруҳида вегетатив асаб тизими кўрсаткичларини ўрганиш автоном асаб тизимининг симпатик қисми тонусини заҳарланишнинг оғирлигига мутаносиб равишда кўтарилиши натижасида келиб чиққан гиперсимпатикотониянинг ривожланишини аниқлади (6-жадвал).

6-жадвал

Алкоголдан ўткир заҳарланган беморларда организмнинг вегетатив ҳолати кўрсаткичлари, (n=313) M±m

Кўрсаткичлар (меъёр)	I гуруҳ n=76	II гуруҳ n=167	III гуруҳ n=71
СКБ (120-130)	165,5±21,9	132,5±12,1*	125,5±11,8*
ДҚБ (70-80)	102,1±9,1	91,2±7,9*	84±6,3*
ЮУС (65-90)	128,2±11,2	104,5±9,9*	96±6,8*
Кердо индекси (0-0,1)	0,25±0,07	0,18±0,03*	0,12±0,0*4
Мо, сек (0,7-0,8)	0,57±0,03	0,584±0,02*	0,63±0,03*
АМо, % (25-30)	41,75±2,87	42,65±3,20*	36,31±2,3*
ЗИ (зўриқиш индекси), бирлик (30-60)	64,2±7,7	95,5 ±11,2*	167,8±14,5*

Изоҳ: * – p<0,05 оғир беморлар гуруҳига нисбатан.

Бу мода амплитудаси (АМо), зўриқиш индекси (ЗИ) қийматларини ошиши билан намоён бўлади.

Бунда алкогольдан оғир заҳарланган беморларда ДҚБ, СКБ, ЮУС, Кердо индекси каби гемодинамик кўрсаткичлар мос равишда меъёридан 1,3,

1,2, 1,6, 2,5 марта юқори, кандоинтервалография кўрсаткичлари ҳимобланган Мо ва АМо 1,2 ва 1,3 марта паст бўлиб, бу организмнинг компенсатор механизмларини кучли ифодаланган зўриқишдан далолат беради.

Беморлар касалхонага келганида когнитив функцияларни ўрганиш уларни беморлар аҳволига мос равишда тушкунлик ҳолатида эканлигини кўрсатди (7-жадвалга қаранг). MMSE шкаласи бўйича когнитив даражаси скрининги маълумотларига кўра, III ва II гуруҳ беморларида касалхонага келган вақтида енгил ва ўртача даражадаги – $25,8 \pm 2,1$ ва $23,31 \pm 1,8$ баллга тенг когнитив бузилишлар қайд этилган. Динамикада когнитив дефицит тезда, деярли тўлиқ даволанган. I гуруҳ беморларига келсак, уларнинг MMSE шкаласи барча позициялари бўйича кўрсаткичлари II ва III гуруҳга нисбатан 1,4 ва 1,5 марта паст бўлган.

Оғир даражали заҳарланиш бўлган беморларда интеллектни FAV шкаласи бўйича таҳлил қилиш концептуализация ва праксиснинг бузилишини аниқлади. I гуруҳдаги беморларнинг умумий тест натижалари ўртача $9,6 \pm 2,8$ баллдан ошмади. Бу II гуруҳга нисбатан 1,1 ва III гуруҳга нисбатан 1,2 баробар паст ҳисобланади (7-жадвал). Жигар энцефалопатияси маркери – Рейтан тестига келсак, ушбу кўрсаткич бўйича тестни меъёрдаги диапазонда ўтказган III гуруҳдаги беморларда энг яхши натижа – $98,6 \pm 6$ сония, деярли меъёрдаги кўрсаткич аниқланган. II гуруҳ беморлари буни бирмунча узоқроқ, III гуруҳга нисбатан 1,2 марта ёмонроқ бажаришган. Алкоголдан заҳарланишнинг оғир даражасида беморлар аҳволининг ноадекват эканлиги сабабли улар бу тестни бажаролмади.

7-жадвал

Турли даражадаги алкогольдан ўткир заҳарланган беморларни касалхонага келган вақтидаги когнитив функциялари кўрсаткичлари, (n=313) $M \pm m$

Кўрсаткичлар (норма)	I гуруҳ n=76	II гуруҳ n=167	III гуруҳ n=71
MMSE шкаласи (баллар) (28-30 балл)	$19,3 \pm 2,2$	$23,31 \pm 1,8$	$25,8 \pm 2,1^*$
FAV шкаласи (баллар) (16-18 балл)	$9,6 \pm 2,8$	$11,4 \pm 2,1$	$14,1 \pm 1,8^*$
Рейтана тести (100 сониягача)	Аниқлаб бўлмади	$122,7 \pm 11$	$98,6 \pm 6^*$

Изоҳ: * – $p < 0,05$ оғир беморлар гуруҳига нисбатан.

Кейинчалик оғир даражадаги алкогольдан заҳарланган 63 (80,7%) нафар беморда алкоголь делирийси ривожланиши қайд этилган, шу билан бирга ўртача даражадаги алкогольдан заҳарланган беморларда бу асорат фақатгина 11 (6,5%) ҳолатда кузатилган. Енгил даражадаги заҳарланишларда делирий кузатилмаган.

Шундай қилиб, алкогольдан сурункали заҳарланиш фонидаги алкогольдан ўткир заҳарланишларда эркин аммиак, лактат ва клиник симптоматика, лаборатор кўрсаткичлар, когнитив функцияларнинг суст ҳолатга келиши орасида ўзаро боғлиқликни кузатдик. Бу эса ушбу метаболитларнинг алкогольдан заҳарланишнинг оғирлик даражасидаги роли муҳимлигини исботлайди.

313 нафар турли хил оғирликдаги алкогольдан ўткир заҳарланган беморларнинг касаллик тарихларини ўрганиш асосида клиник, лаборатор, инструментал текширув усулларини ўз ичига олган маълумотлар банки яратилди. Бунда беморларни заҳарланиш даражасига қараб тақсимлаш қуйидаги мезонларга мувофиқ амалга оширилди: А) клиник: алкогольни сурункали кўп миқдорда истеъмол қилиш (сутка), Глазго шкаласи бўйича ҳушининг ҳолати, интеллектнинг издан чиқиши даражасини MMSE шкаласи ва FAV шкалалари бўйича балларда ҳамда Рейтан тести (секунд), қайт қилиш, нафас олиш сони, тери қаватлари ранги, АҚБ, ЮУС, Кердо вегетатив индекси, МВБ (мм.сув.уст.), сийдик ранги, суткалик диурез. Б) Лаборатор: қондаги алкоголь, сийдикдаги алкоголь, қон ивиш вақти (минут), қондаги лактат (ммоль/л), қондаги эркин аммиак (ммоль/л), қондаги глюкоза (ммоль/л), мочевина (ммоль/л), креатинин (ммоль/л), АЛТ (u/l), АСТ (u/l), умумий оксил (г/л), ўрта молекулали пептидлар (шартли бирлик). В) инструментал: ВАТ параметрлари, яъни Мо (секунд), АМо (%), ΔХ (секунд), ЗИ (шартли бирлик), кўкрак қафаси аъзолари рентгенографияси, жигар ва буйрақлар ультратовуш текшируви.

Яратилган маълумотлар базаси ва янтар кислотаси препаратларини қўллаш самарали эканлиги ҳақидаги олинган маълумотлар «Алкогол билан заҳарланган беморларнинг оғирлиги бўйича диагностика ва даволаш алгоритми» компьютер дастурини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилди (2017-йилдан DGU 03042-сонли патент).

Дастур маълум бир беморнинг бир қатор клиник ва лаборатор параметрлари тўлдирилганида заҳарланишнинг оғирлиги бўйича дастлабки ташхисни аниқлаш, диагностика ва даволаш тадбирларининг дастлабки режасини автоматик равишда таклиф қилиш имконини беради. Шунингдек, ушбу тоифа беморлар бўйича архивланган маълумотлар банкини яратади.

Дастурда жами 32 та клиник, лаборатор ва инструментал текширув усуллари натижалари параметрлари киритилган бўлиб, улардан 15 тасини киритишнинг ўзи дастлабки ҳисоб-китобларни эрта соатларда амалга ошириш имконини беради.

Дастур РШТЎИМнинг Фарғона ва Бухоро филиалларининг токсикология бўлимлари амалиётига муваффақиятли тадбиқ қилинди. Вилоят ва туман токсикологлари ва реаниматологлари учун алкоголь билан заҳарланган беморларни диагностикаси ва даволаш жараёнини стандартлаштириш ва мукаммаллаштиришга имкон берди.

Олинган натижалар алкоғолли делирий сонини 48% дан 20% гача, тутқанокларни 52% дан 31,6% гача, ўлим кўрсаткичини эса 2,5 марта камайтириш имконини берди.

«Алкоғолдан ўткир захарланишларда интенсив терапия ва постинтоксикацион асоратларни олдини олиш бўйича ишлаб чиқилган комплекс чора-тадбирлар самарадорлигини баҳолаш» номли тўртинчи бобда янтар кислотаси асосидаги субстрат метаболлик препаратлар (сукцинасол ва цитофлавин), аммиак билан боғланувчи гепатопротекторлар ва комплекс гепатопротектив терапиянинг алкоғолдан ўткир захарланишнинг эрта босқичлари бўлган беморлардаги клиник-лаборатор кўрсаткичларга таъсири тасвирланган.

Янтар кислотаси асосидаги субстрат препаратларнинг антигипоксанти таъсири қондаги лактат даражаси динамикаси бўйича ҳам ўрганилган. Олинган маълумотларга кўра, қонда лактат миқдорининг пасайиши динамикаси комбинациялашган гепатопротектив ва антигипоксанти терапия олган III гуруҳ беморларида энг фаол бўлиб, 24 соат ичида меъёр кўрсаткичларига тенглашган. Таркибида фақат сукцинат бўлган препаратларни қабул қилган беморларда ушбу метаболитнинг пасайиш динамикаси 24 соатдан кейин препарат турига қараб, III гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 8,3-4,4-7,4% га кам бўлган. Фақатгина аммиак боғловчи препаратлар билан гепатопротектив терапия олган беморлар гуруҳида қондаги лактат миқдори 24, ҳатто 48 соатдан кейин ҳам юқориликча қолган. Пасайиш динамикаси комбинацияланган терапия олган беморлар гуруҳига нисбатан 1,8 ва 1,3 марта паст бўлган. Биз таққослаш гуруҳида қондаги лактат кўрсаткичи пасайишининг энг паст натижаларини аниқладик. Анъанавий терапия фонида 24 соатдан кейин ушбу метаболит кўрсаткичи I, II ва III гуруҳ беморлари кўрсаткичларидан 1,6, 1,05, 1,8 марта, 48 соатдан кейин эса 1,7, 1,1, 1,9 марта мос ҳолда юқори бўлган. Юқоридаги маълумотлардан келиб чиқадиган бўлсак, таркибида сукцинат бўлган препаратларни қўллаш тўқималар гипоксиясини йўқотишга ижобий таъсир кўрсатади.

Қон биокимёвий кўрсаткичлари динамикасини ўрганиш шуни кўрсатдики, энг яхши гепатопротектив, цитопротектив таъсир комбинацияланган гепатопротектив терапия олган III гуруҳ беморларида кузатилган. Бунда беморлар келганидагига нисбатан ферментлар даражаси пасайган – АЛТ 78,5% га, АСТ 77,3% га, ЛДГ 61,6% га, ИФ 49,6% га. Таркибида сукцинат бўлган препаратлар олган беморлар орасида энг яхши гепатопротектив таъсирга Ремаксол эга эканлиги аниқланди. Ушбу препаратни олган кичик гуруҳда (1.3) АЛТ миқдори 64,1% га, АСТ 68,5% га, ЛДГ 45,7% га, ИФ миқдори 41,8% га пасайган. Сукцинасол ва цитофлавин олган 1.1 ва 1.2 кичик гуруҳларида эса юқоридаги ферментларнинг пасайиш динамикаси III гуруҳга нисбатан 1,3, 1,2, 1,4, 1,5 ва 1,2, 1,2, 1,3, 1,3 баробар мос равишда кам бўлган. Джетепар препаратини қабул қилган алкоғолдан захарланган II гуруҳ беморлари биокимёвий кўрсаткичлари пасайиши

динамикаси кам эканлиги аниқланди – АЛТ 51,4% га, АСТ 51,1% га, ЛДГ 37,1% га ва ИФ 26,3% га. Бу эса асосий гуруҳлар беморлари орасидаги энг ёмон натижадир.

Таққослаш гуруҳида жигар ферментлари камайган – АЛТ 44,6% га, АСТ 46,4% га, ЛДГ 27,4% га, ИФ 10,4% га. Бу кўрсаткичлар комбинацион равишда гепатопротектор терапия олган беморлар кўрсаткичларидан мос равишда 1,5, 1,5, 1,6, 1,7 баробар камдир.

Қондаги эркин аммиак миқдорини ўрганиш натижасида қизиқарли маълумотлар олинган. Беморлар қабул қилинаётган вақтда аммоний миқдори барча гуруҳларда юқори бўлиб, бу оғир интоксикацияни ва жигар зарарсизлантириш функциясини бузилганлигини кўрсатади. Энг юқори кўрсаткичлар комбинацион терапия ўтказилган беморлар гуруҳида бўлган. Динамикада 5-суткага келиб барча беморларда эркин аммиак миқдорини пасайиши кузатилган. Аммо фоизлар нисбатида бўйича пасайиш динамикаси комбинацияланган гепатопротектив терапия олган беморлар гуруҳида энг яхши бўлиб, дастлабки миқдоридан 85,1% га камайган. Джетепар препаратини қабул қилган беморлар гуруҳида бу кўрсаткич бироз ёмонроқ бўлиб, деярли меъёрий кўрсаткичларгача 65% га пасайган. Шу вақтни ўзида таркибида сукцинат бўлган препаратни қабул қилган беморлар гуруҳида 5-суткада аммиак миқдори мос равишда 46,5%, 47,3%, 55,1% га пасайиб, норма кўрсаткичларидан баландлигича қолган. Таққослаш гуруҳида ушбу кўрсаткич атиги 37,8% га пасайиб, III-гуруҳ кўрсаткичларидан 2,1 баробар кам бўлган.

Касалхонага келиб тушаётган вақтида барча гуруҳларда систолик ва диастолик қон босими, юрак уриш тезлиги, вегетатив кўрсаткичлар – Кердо индексини, АМо, зўриқиш индекс кўрсаткичларини кескин ошиши, Мо, ДХ кўрсаткичлари пасайиши аниқланган. Бу вегетатив асаб тизимининг симпатик қисмини гиперсимпатикотония туридаги юқори даражадаги зўриқишдан далолат беради. Динамиканинг 5-суткасида комбинацион антигипоксанти ва гепатопротектив терапия олган III-гуруҳ беморларида юқоридаги кўрсаткичлар деярли меъёрий чегараларда бўлган. Сукцинол олган 1.1 кичик гуруҳ беморларида систолик ва диастолик қон босими, юрак уришлари сони, Кердо индекси, АМо ва зўриқиш индекси мос равишда 1,2, 1,3, 1,4, 1,3, 1,2, марта камайган, Мо ва ДХ кўрсаткичлари эса 1,3 ва 1,4 баробар кўтарилган. Цитофлавин олган 1.2 кичик гуруҳда бу кўрсаткичлар мос равишда 1,5, 1,4, 1,5, 1,5, 1,4 марта камайган, Мо ва ДХ 1,4, 1,4 баробар кўтарилган. Ремаксол олган 1.3 кичик гуруҳда бу кўрсаткичлар мос равишда 1,5, 1,6, 1,7, 1,5, 1,6 марта камайган, Мо ва ДХ 1,5, 1,5 марта кўтарилган. II асосий гуруҳда систолик ва диастолик қон босими, юрак уришлари сони, Кердо индекси, АМо ва зўриқиш индекси текширув бошланишидаги кўрсаткичлардан мос равишда 1,3, 1,2, 1,2, 1,2, 1,3 марта камайган, Мо ва ДХ кўрсаткичлари эса 1,3 ва 1,3 марта кўтарилган. Бу ҳолат вегетатив асаб тизими симпатик қисмининг ўртача зўриқиши сақланаётганлигидан гувоҳлик беради. Таққослаш гуруҳида эса систолик ва диастолик қон босими, юрак уришлари сони, Кердо индекси, АМо ва зўриқиш индекси мос

равишда фақатгина 1,1, 1,1, 1,1, 1,2, 1,1 марта камайган, Мо ва ДХ кўрсаткичлари эса бор йўғи 1,1 ва 1,1 марта кўтарилиб, асосий гуруҳлар кўрсаткичларидан сезиларди даражада пасайган.

Барча гуруҳлар беморлари касалхонага келганида когнитив функцияларни ўрганиш уларнинг аҳволи оғирлиги ва ўзини тутиши ноадекватлиги сабабли иложсиз бўлган. Когнитив функцияларнинг издан чиқиши даражаси MMSE шкаласи бўйича ўтказилган скринингга кўра III гуруҳ ва 1.3 кичик гуруҳ беморларида 3-суткада энгил когнитив издан чиқишлар аниқланди, кўрсаткичлар мос равишда $26 \pm 1,42$ ва $25,3 \pm 1,4$ баллга тенг бўлган. 5-суткада когнитив танқислик деярли тугатилиб, баллар йиғиндиси мос равишда ўртача $29,3 \pm 0,8$ ва $28,5 \pm 0,5$ га тенг бўлган. 1.1, 1.2 кичик гуруҳлар ва II асосий таққослаш гуруҳи беморларида MMSE шкаласи кўрсаткичлари ремаксол ва комбинацияланган терапия ўтказилган асосий гуруҳлар беморлари кўрсаткичларига нисбатан 3- ва 5-суткаларда бирмунча паст бўлса ҳам, 5-суткада когнитив функциянинг тўлиқ тикланиши кузатилган. IV гуруҳ барча беморларида 3-суткада MMSE шкаласи барча позициялари бўйича интеллектнинг жиддий издан чиқиши кузатилиб, бу издан чиқишлар 5-суткада ҳам тикланмасдан, асосий гуруҳлар беморлари кўрсаткичларидан 1,1, 1,2, 1,2, 1,1 ва 1,3 марта орқада бўлган.

Когнитив функцияларнинг FAB шкаласи бўйича кўрсаткичларини ўрганиш 5-суткада асосий гуруҳларнинг барча беморларида бу функцияларни тўлиқ тикланганлигини кўрсатди. Энг яхши натижа комбинацияланган антигипоксанти ва гепатопротектор терапия олган III гуруҳ беморларида аниқланиб, $17,8 \pm 0,45$ баллга тенг бўлган. IV гуруҳ беморларида эса 5-суткада концептуализация ва динамик праксиснинг яққол бузишлари сақланиши давом этган.

Жигар энцефалопатиясининг маркери бўлган Рейтан тести бўйича энг яхши натижалар комбинацияланган антигипоксанти ва гепатопротектор терапия олган беморларда аниқланди. 3-суткада беморлар Рейтан тестини меъёр кўрсаткичлари чегарасида – $81 \pm 4,5$ сонияда бажаришди. Бошқа асосий гуруҳлар беморларида натижа бирмунча ёмон бўлса ҳам, 5-суткада барча беморлар Рейтан тестини норма чегарасида бажаришди. IV гуруҳ беморларида эса ушбу тест натижалари 1.1, 1.2, 1.3 кичик гуруҳлар ҳамда II, III гуруҳларга нисбатан 1,2, 1,1, 1,3, 1,2 ва 1,5 марта мос ҳолда секинлик билан амалга оширишди.

Биз ишлаб чиққан рационал терапия самарасининг бевосита мезонларини ўрганиш IV гуруҳ беморларида тутканок ривожланиши 1.1, 1.2, 1.3 кичик гуруҳлари, II, III гуруҳларга нисбатан 2,5, 2,3, 2,8, 2,1 ва 2,9 марта мос ҳолда кўп кузатилди. Делирий таққослаш гуруҳи беморларида 35 (23,9%) ҳолатларда кузатилиб, 1.1, 1.2, 1.3 кичик гуруҳлари, II, III асосий гуруҳ беморлари кўрсаткичларидан 2,4, 2,8, 3,6, 2,6 ва 3,5 марта мос ҳолда кузатилди (8-жадвал). Ўлим ҳолатлари барча гуруҳларда нисбатан паст бўлган бўлса ҳам, IV таққослаш гуруҳида асосий гуруҳларга нисбатан кўпроқ учради. Беморларнинг касалхонада бўлиши муддатларига келсак, бу

кўрсаткич IV гуруҳ беморларида $7,8 \pm 1,4$ суткага тенг бўлиб, 1.1, 1.2, 1.3 кичик гуруҳлари, II, III гуруҳлар суткаларидан 1,2, 1,3, 1,4, 1,1 ва 1,5 марта мос ҳолда кўп бўлган. Комбинациялашган антигипоксантик ва гепатопротектор терапия олган беморлар бошқаларга нисбатан тезроқ тугалишган (8-жадвал).

8-жадвал

Алкоголдан захарланган беморларда жадал даволаш самарасининг клиник мезонлари (n=313)

Гуруҳлар	Тутқаноқнинг учраши	Делирийнинг учраши	Ўлим ҳолати	Койка-кун
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	
1.1 кичик гуруҳ	3 (7,5)	4(10)	1 (2,5)	$6,0 \pm 1,0$
1.2 кичик гуруҳ	3 (8,3)	3 (8,3)	1 (2,7)	$6,2 \pm 0,5$
1.3 кичик гуруҳ	2 (6,6)	2 (6,6)	1 (3,3)	$6,2 \pm 0,6$
II гуруҳ	3 (9,0)	3 (9,0)	2 (6,0)	$6,5 \pm 1,3$
III гуруҳ	2 (6,8)	2 (6,8)	0 (0)	$5,5 \pm 0,5$
IV гуруҳ	$28 (19,1)^{1*}$	$35 (23,9) *$	9 (6,1)	$7,8 \pm 1,3^*$

Изоҳ: ¹ – $p < 0,05$; * - барча таққослашлар таққослаш гуруҳи (II гуруҳ) беморлари маълумотларига нисбатан, ўлим билан тугаган натижалар ва кеч учрайдиган асоратлар фарқлари аниқлиги статистик таҳлили альтернатив вариация усулида.

Шундай қилиб, алкогольдан оғир захарланишларда тўқима гипоксияси ривожланиши, жигарнинг токсик зарарланиши, вегетатив ва марказий асаб тизими фаолияти бузилишини юзага келтирувчи метаболизмнинг жиддий бузилишлари юзага келади. Алкоголдан захарланган беморларда замонавий антигипоксантиклардан сукцинол, цитофлавин ва ремаксолни, аммиак боғловчи гепатопротектор джетепарни қўллаш метаболик, когнитив ва вегетатив бузилишларни бартараф этишда юқори самара беради.

ХУЛОСАЛАР

1. Алкоголдан ўткир захарланган беморларни ретроспектив ўрганиш, ушбу беморларнинг 90% дан кўпроғи касалхонага алкогольдан сурункали захарланиш фониди келиб тушади. Бу беморлар катта токсикологик ва ижтимоий муаммо бўлиб хизмат қилади.

2. Этил спирти маҳсулотларини сурункали истеъмол қилиш фониди алкогольдан ўткир захарланишларда тўқима гипоксияси ривожланиб, бу қондаги лактат даражасини сезиларли даражада, норма кўрсаткичларидан 2,2-3,8 марта ошиши билан ифодаланади. Шунингдек, ушбу гуруҳ беморларида жигар детоксикация функциясининг кучли бузилиши аниқланиб, бу қонда эркин аммиак миқдорини кўтарилиши билан

ифодаланган. Бунда биз ушбу метаболитларнинг кўтарилиш даражаси спиртли ичимликлар ичишнинг миқдори ва муддатларига боғлиқлигини аниқладик.

3. Вегетатив асаб тизими кўрсаткичларини ўрганиш алкоғолдан заҳарланишларда кучли ифодаланган гиперсимпатикотонияни аниқлаган. Унинг оғирлик даражаси алкоғолни кўп истеъмол қилиш муддатларига, жигар токсик зарарланиши, гипоксия оғирлигига боғлиқ. Биз қондаги лактат ва эркин аммиак даражаси ҳамда вегетатив ва марказий асаб тизими баъзи кўрсаткичлари, яъни Мо, АМо, зўриқиш индекси, MMSE, FAB шкалалари, Рейтан тести кабиларнинг кўтарилиши орасида тўғридан-тўғри корреляция борлигини исботладик.

4. Алкоғолдан ўткир заҳарланган беморларнинг эрта босқичида беморлар қонидаги лактат ва эркин аммиак миқдорини, вегетатив статус кўрсаткичлари ва когнитив функцияларини ўрганиш кабиларни эътиборга олган ҳолда оғирлик даражасини аниқлаш тизими етарли даражада аниқликда беморлар аҳволи оғирлигини аниқлаш ва зарур бўлган жадал даволашни тайинлаш имконини беради.

5. Алкоғолдан заҳарланган беморларда замонавий гепатопротекторларни қўллаш метаболик, когнитив ва вегетатив издан чиқишларни самарали бартараф этади, шу билан бирга гепатопротектор-антигипоксанти – ремаксол ҳамда аммиак боғловчи гепатопротектор – джетепарни комплекс қўллаш энг юқори клиник самара беришини кўрсатди. Бу жигар токсик зарарланиши ва тўқима гипоксияси билан қўшилган алкоғолдан оғир заҳарланган беморларда юқоридаги терапевтик схемани қўллаш зарурлигини кўрсатади.

6. Қарорлар қабул қилиш учун ишлаб чиқилган «Алкоғол билан заҳарланган беморларнинг оғирлиги бўйича диагностика ва даволаш алгоритми» компьютер дастури қўллаш учун етарли даражада қулай бўлиб, ташхислаш ва даволаш жараёнини аниқлаштириш ва тезлаштириш имконини беради.

**РАЗОВЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ ЭКСТРЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

ХОЖИЕВ ХУСНИДДИН ШОДМОНОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ, ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКА ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ АЛКОГОЛЕМ**

14.00.39 – Токсикология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.1.PhD/Tib805

Диссертационная работа выполнена в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.emerge-centre.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Акалаев Рустам Нурмухамедович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шилов Виктор Васильевич**
доктор медицинских наук, профессор

Искандаров Алишер Искандарович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация**

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Разового совета при Научном совете DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 при Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи (Адрес: 100081, Ташкент, Чиланзарский район, Кичик халка йули, 2. Тел.: (+99878) 150-46-00; факс: (+99878) 150-46-05; e-mail: uzmedicine@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи (зарегистрирована, № ____). Адрес: 100115, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Кичик халка йули, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-46-00.

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2021 год.
(реестр протоколы рассылки № _____ от «____» _____ 2021 г.).

А.М. Хаджибаев
Председатель Разового научного совета по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, профессор

Х.Э. Анваров
Ученый секретарь Разового научного совета по присуждению ученых степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам

Б.К. Алтиев
Председатель научного семинара при Разовом научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным специализированных токсикологических центров всего мира, в 2001-2018 гг. «...пациенты с отравлением продуктами этилового спирта составили в среднем от 39,8 до 54,9% от общего числа больных с острыми экзогенными отравлениями. Данная патология также прочно занимает первое место в структуре смертности, составляя 35-57% всех умерших от острых экзогенных отравлений...»¹. Анализ работы центров токсикологии за рубежом показал, что у 65-80% поступивших пациентов острое отравление алкоголем развивается на фоне хронической алкогольной интоксикации. Данное состояние принципиально отличается по патогенетическому механизму интоксикации и требует совершенствования диагностической и лечебной тактики. Как известно, по мере снижения концентрации этанола в крови в постинтоксикационный период начинает доминировать симпатотропное действие этанола, которое лежит в основе развития тяжелого абстинентного синдрома и алкогольного делирия. Ситуация существенно осложняется за счет нарастания метаболических и гипоксических расстройств, связанных с окислением этанола и действием его метаболитов ацетальдегид, ацетат, кетоновые тела на центральную нервную систему и печень. Данное состояние нередко приводит к гибели пациента, поэтому необходимо разработать ранние прогностические критерии развития делирия и механизмы профилактики его развития.

В соответствии с вышеизложенным, данная научно-исследовательская работа посвящена улучшению результатов лечения больных с тяжелыми отравлениями алкоголем путем совершенствования методов диагностики и тактики лечения на раннем этапе.

В настоящий период, в мире, в условиях совершенствования системы здравоохранения, повышение качества оказываемой медицинской помощи является одной из приоритетных задач. В этом направлении, в частности в диагностике и интенсивной терапии отравлений уксусной кислотой, достигнуты положительные результаты. Вместе с тем, для совершенствования оказания специализированной токсикологической помощи пациентам с отравлениями алкоголем необходимы научно-обоснованные результаты по оценке эффективности новых методов диагностики и профилактики поздних осложнений.

В нашей стране остается актуален вопрос постоянного совершенствования диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе, хирургических методов коррекции данных нарушений. В частности, Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, предусмотрены следующие задачи: «... повышение доступности и

¹ Мировая статистика здравоохранения 2018: мониторинг здоровья для целей устойчивого развития. Доклад ВОЗ. 2019. С. 61-63, 65-66

качества специализированной медицинской помощи населению, а также реформирование системы скорой и экстренной медицинской помощи, профилактика инвалидности ...»².

Реализация данных задач, в том числе и улучшение результатов лечения больных с острыми отравлениями является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № УП-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Как известно, по мере снижения концентрации этанола в крови в постинтоксикационный период начинает доминировать симпатотропное действие этанола, которое лежит в основе развития тяжелого абстинентного синдрома и алкогольного делирия. Данное состояние нередко приводит к гибели пациента, поэтому необходимо разработать ранние прогностические критерии развития делирия и механизмы профилактики его развития. Анализ историй болезни пациентов с острой алкогольной интоксикацией на фоне запоя, у которых развился алкогольный делирий, показал, что у всех пациентов определялся высокий уровень свободного аммиака в крови. Также у пациентов с тяжелой алкогольной интоксикацией отмечалось повышение содержания лактата крови, что свидетельствовало о присоединении тканевой гипоксии и метаболического ацидоза. Тем не менее, критерии соотношения уровня вышеуказанных метаболитов и тяжести алкогольной энцефалопатии еще не разработаны. Для ранней диагностики тяжести и прогноза развития алкогольного делирия необходимо включить доступные клинические и инструментальные методы исследования. В качестве базовой методики для скрининга скрытых нарушений психики можно предложить нейрофизиологическую шкалу используемую нами в диагностике токсико-гипоксической энцефалопатии – шкала MMSE. Данная методика отвечает

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

основным требованиям нейрофизиологического исследования: доступность для пациентов с любым уровнем интеллекта, простота предъявления, максимальная информативность. В последнее время внимание исследователей привлекают функциональные методы оценки состояния ВНС у больных с острыми отравлениями. ВНС имеет большое значение в формировании защитных и адаптационных реакций организма на воздействие внешних факторов, в том числе и токсичных веществ. В работах Р.М.Баевского (1984, 1996) и других исследователей было доказано, что с помощью кардиоинтервалографии (КИГ) – метода регистрации синусового сердечного ритма с последующим математическим анализом его структуры, можно адекватно оценить состояние (ВНС). КИГ успешно применяется и включена в комплексную диагностику острых отравлений уксусной кислотой и угарным газом. Однако, алгоритм их применения на раннем этапе острых отравлений алкоголем до настоящего времени не разработан.

Анализ литературных данных и работы токсикологических отделений показал отсутствие единого, дифференцированного по степени тяжести отравления подхода к тактике интенсивной терапии данной нозологии. Разработанные на сегодняшний день классификации опираются либо только уровень этанола в крови и уровень сознания, что мало информативно для пациентов с хроническим злоупотреблением продуктами этанола. Данная ситуация приводит к зависимости качества оказываемой помощи от квалификации и опыта врача. В связи с этим проявляется необходимость в создании единого алгоритма лечебных мероприятий на основании четкой и единой методики оценки тяжести состояния при отравлениях алкоголем на фоне хронического употребления алкоголя.

Таким образом, вышеприведенные нерешенные вопросы в диагностике и интенсивной терапии алкогольной интоксикации требуют дальнейшего совершенствования лечебно-диагностической тактики, что явилось поводом для выполнения настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного грантового проекта АДСС-15.4.5 «Разработка новых методов диагностики, интенсивной терапии и профилактики осложнений острой алкогольной интоксикации» (2015-2017).

Цель исследования: Снизить количество постинтоксикационных осложнений и летальных исходов путем совершенствования ранней диагностики и интенсивной терапии больных с алкогольной интоксикацией.

Задачи исследования:

провести ретроспективный анализ традиционных методов лечения у больных с острыми отравлениями алкоголем различной степени тяжести, изучить этиологию, частоту летальности и осложнений острой алкогольной интоксикации;

изучить значимость свободного аммиака как маркера токсических поражений печени при острых отравлениях алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации

изучить показатели вегетативной нервной системы и когнитивные функции у больных при острых отравлениях алкоголем различной степени тяжести на фоне хронической алкогольной интоксикации;

разработать систему оценки тяжести состояния на раннем этапе у больных с острыми отравлениями алкоголем, с учетом уровня свободного аммиака, лактата крови, показателей вегетативного статуса и анализа когнитивных функций больных;

разработать методику комплексного применения современных гепатопротекторов как средств фармакологической коррекции нарушений высшей нервной деятельности, вызванных тяжелыми отравлениями алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации;

на основании усовершенствованных алгоритмов диагностики и интенсивной терапии разработать и внедрить лечебно-диагностическую компьютерную программу поддержки принятия решений у больных с отравлениями алкоголем различной степени тяжести на фоне хронической алкогольной интоксикации при поступлении.

Объектом исследования явились 363 пострадавших с острыми отравлениями алкоголем различной степени тяжести госпитализированных в РНЦЭМП в 2015–2018 гг.

Предметом исследования послужил анализ эффективности разработанных методов диагностики, а также тактики интенсивной терапии с применением субстратных антигипоксантов и гепатопротекторов.

Методы исследования. В процессе выполнения научной работы были использованы общеклинические, биохимические, инструментальные, нейрофизиологические и статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлен характер изменений вегетативной регуляции при отравлениях алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации в период токсикогенной стадии;

определена зависимость изменений центральной и вегетативной нервной систем при острых отравлениях алкоголем от тяжести состояния больного, уровня алкоголя в крови, а также длительности предшествующей хронической интоксикации;

изучена роль свободного аммиака и лактата в развитии токсической энцефалопатии у больных с острыми отравлениями алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации;

получены сведения об эффективности применения субстратных метаболических препаратов (сукцинасола, цитофлавина) и гепатопротекторов (ремаксолола, джетепара) в комплексной интенсивной терапии токсической энцефалопатии у больных с острыми отравлениями алкоголем на раннем этапе.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана система оценки тяжести состояния больных, составленная на основании клинико-лабораторных, инструментальных и скрининговых методов исследований, которая позволила более детально определить стратегию лечения, сравнить эффективность различных подходов к терапии, рационализировать материальные затраты;

разработана методика и алгоритмы комплексного применения антигипоксантов, гепатотропных препаратов у больных с тяжелыми формами алкогольной интоксикации, которая позволила оптимизировать результаты лечения этого контингента пациентов;

Достоверность результатов исследования. Использованные в исследовании теоретические методы и подходы, правильность методики обследований, достаточность количества обследованных больных, использование взаимодополняющих клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследований при отравлениях алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации. Результаты исследования по диагностике, интенсивному лечению отравлений были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, вносят существенный вклад в диагностику и лечение алкогольной интоксикации. Отдельные результаты работы могут быть использованы в целях совершенствования содержания и структуры программ обучения клинических ординаторов, курсантов по диагностике и интенсивной терапии больных с острыми отравлениями алкоголем.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанные алгоритм применения субстратных метаболических препаратов и компьютерная программа поддержки решений значительно снизили летальность, уменьшили частоту постинтоксикационных осложнений у больных с отравлениями алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации, а также расходы на лечение данного контингента больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по повышению качества лечения больных с алкогольной интоксикацией:

разработана новая компьютерная программа поддержки принятия решений, на что получено свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин. Программа позволяет при заполнении ряда клинических, лабораторных параметров автоматически предложить предварительный диагноз отравления по степени тяжести, прогноз осложнений и предварительный план диагностических и лечебных мероприятий, а также создать банк данных по данной категории больных;

утверждены 1 методические рекомендации «Рациональная метаболическая терапия при острых отравлениях алкоголем» (Справка Минздрава № 8н-р / 112 от 16 августа 2017 г.); внедрение методических рекомендаций позволило стандартизировать интенсивную терапию в зависимости от степени тяжести отравления;

Рациональная метаболическая терапия больных с острым отравлением алкоголем внедрена в практическую деятельность здравоохранения, в частности в работу отделения токсикологии и токсикологической реанимации РНЦЭМП, а также отделений токсикологии Ферганского и Бухарского филиалов РНЦЭМП (заключение Министерства Здравоохранения №8н-д/50 от 02.02.2021 года). Полученные результаты способствовали снижению частоты алкогольного делирия с 48% до 20%, судорог с 52% до 31,6%, и уменьшению летальности в 2,5 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе 9 журнальных статей, 7 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных результатов научных диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования. Показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна, раскрыта научно-практическая значимость результатов. Приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, апробации и публикации результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе **«Современное состояние проблемы этиология, патогенез, диагностика и лечение острых отравлений алкоголем»**, проведён анализ источников литературы о распространенности и патогенезе развития отравлений алкоголем, особенности метаболических расстройств при хронической алкогольной интоксикации, диагностических критериях оценки тяжести отравления, классификации и лечебной тактики при отравлениях алкоголем; приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе «Клиническая характеристика материала и использованные методы исследования» приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных методах исследования.

За анализируемый период в отделение токсикологии РНЦЭМП за 2012–2018 гг госпитализировано 15517 больных с острыми отравлениями этанолом, из них 12556 больных (80,9%) составили пациенты с острым отравлением алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации, т.е. запоя.

Нами из общего количества лиц в разработку были включены 363 больных с легкой, средней и тяжелой степенями отравлений алкоголем поступившие в 2015–2018 годах в отделение токсикологии и токсикологической реанимации РНЦЭМП на фоне хронического и однократного употребления алкоголя.

На первом этапе исследования проводимом в 2016–2017 годах, посвященном разработке ранних диагностических критериев интоксикации в исследование было включено 363 больных.

На этом этапе пациентов при поступлении в стационар, согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 2016 года, разделили на две группы:

I группа – 313 больных, поступивших с острым отравлением алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации. Их мы разделили по степени тяжести: 1.1 – с тяжелой степенью отравления – 14 человек, 1.2 – со средней – 66, а 1.3 – пациентов с легкой степенью – 233.

II группа сравнения – 50 больных, поступивших с острым отравлением алкоголем на фоне однократного злоупотребления алкоголем. Их мы также разделили по степени тяжести: 2.1 – с тяжелой степенью отравления – 20 пациентов, 2.2 – со средней – 18, а 2.3 – пациентов с легкой степенью – 12.

Во второй этап исследования посвященного совершенствованию методов интенсивной терапии больных с алкогольной интоксикацией вошли 313 больных с острым отравлением алкоголем на фоне хронического злоупотребления алкоголем.

Больные на этом этапе были разделены на четыре группы:

1-ю группу составили 105 пациентов, в комплексное лечение которых был включены сукцинатсодержащие препараты. Группу мы разделили на три подгруппы:

1.1-подгруппа, 40 пациентов, в комплексное лечение которых был включен отечественный препарат сукциналсол;

1.2-подгруппа, 36 больных, в комплексное лечение которых был включен препарат цитофлавин;

1.3-подгруппа, 30 больных, получавших дополнительно препарат ремаксол.

2-ю группу составили 33 больных, в комплексное лечение которых был включен препарат джетепар.

3-ю группу составили 29 пациентов, которым проводилась комбинированная терапия с включением сукцинатсодержащего гепатопротектора ремаксол и аммиаксвязывающего препарата джетепар.

4-ю группу (группу сравнения) составили 147 больных, которые получали традиционную терапию.

Распределение больных по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных по возрасту

Возраст (лет)	Группы пациентов								Всего	
	I группа		II группа		III группа		IV группа			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–29	4	3,8	3	9	3	10,3	11	7,5	21	6,7
30–39	24	22,8	7	21,3	3	10,3	28	19,0	62	19,7
40–49	51	48,5	15	45,4	17	58,7	78	53,0	161	51,3
50–55	26	24,9	8	24,3	6	20,7	30	20,5	70	22,3
Итого	105	100	33	100	29	100	147	100	313	100

Из приведенной таблицы следует, что наиболее многочисленную группу (51,3%) составили лица в возрасте от 40 до 49 лет.

Среди больных были 272 (86,7%) мужчин и 42 (13,3%) женщины. Соотношение мужчин и женщин 6,5:1 ($p < 0,05$)

Всем больным с острыми отравлениями алкоголя производилось изучение анамнеза заболевания, оценка клинического состояния больных при поступлении в лечебное учреждение и в динамике, изучение результатов общеклинических лабораторных анализов: общего анализа крови, мочи, биохимического исследования крови (уровень мочевины, креатинина, АлТ, АсТ). Определение алкоголя в крови выполнялось по Карандаеву. Исследовался уровень свободного аммиака и лактат крови при поступлении и в динамике. С целью анализа ВНС проведены следующие исследования: оценка вегетативного индекса Кердо (ВИ), анализ сердечного ритма по методике Р.М. Баевского (1986): Мо (мода), АМо (амплитуда моды), ΔХ, ИН (индекс напряжения) при поступлении и в динамике на 5-е сутки.

Также были применены психофизиологические методы исследования и психометрические шкалы для определения выраженности различных компонентов мнестико-интеллектуального (когнитивного) нарушения: степень изменения сознания по качеству по шкале MMSE по 10 позициям в баллах при поступлении, на 3-и, 5-е сутки, тест Рейтана при поступлении, на 3-и, 5-е сутки, степень нарушений интеллектуальной сферы и динамика ее восстановления (концептуализация) оценивалась по шкале FAB - при поступлении, на 3-и, 5-е сутки.

Результаты лечения оценивали по динамике клинико-лабораторных, инструментальных исследований.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Microsoft Office Excel с вычислением среднего значения выборки и средней арифметической ошибки по способу моментов ($M \pm m$), полученные данные подчинялись закону нормального распределения, в связи с чем вычислялся критерий статистической значимости различий по Стьюденту (t) и степень статистической значимости (p).

В третьей главе «Разработка методов оценки тяжести состояния больных с острыми отравлениями алкоголем» приведена методология базового распределения больных по степени тяжести на основе клинических рекомендаций Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 2016 года «Токсическое действие алкоголя», дана клиническая характеристика больных в зависимости от степени тяжести состояния по этим рекомендациям, а также характеристика больных при распределении по степени тяжести на основе уровня свободного аммиака в крови методами лабораторной и инструментальной диагностики приведены данные изучения биохимических показателей крови, ВНС и психометрических тестов. Предложена лечебно-диагностическая компьютерная программа поддержки принятия решений на раннем этапе острых отравлений алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации

Согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 2016 года больные были распределены по трем степеням тяжести. В качестве критерия базового распределения служили уровень сознания по шкале Глазго (легкая – не сопровождается потерей сознания, средней степени тяжести – с расстройством сознания по типу состояния сопора, токсической энцефалопатии, но без осложнений, тяжелая – характеризуется полной потерей сознания (комой), которая может сопровождаться различными осложнениями).

Результаты распределения можно увидеть в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение пациентов с острыми отравлениями алкоголем по степени тяжести по уровню сознания (n=363)

Группы	I группа (n=313)			II группа (n=50)		
	1.1 подгруппа (тяжелая степень) n=14	1.2 подгруппа (средняя степень) n=66	1.3 подгруппа (легкая степень) n=233	2.1 подгруппа (тяжелая степень) n=20	2.2 подгруппа (средняя степень) n=18	2.3 подгруппа (легкая степень) n=12
Уровень сознания по ШКГ	7,7±0,7	11,2±0,6	14,3±0,4	7,4±0,5	11,5±0,5	12,6±0,6

Как видно из таблицы 2 при базовом распределении больных подавляющее большинство пациентов I группы – 74,5% попало в подгруппу с легкой степенью отравления, 21% больных – в подгруппу со средней степенью и только 4,5% – в подгруппу с тяжелой степенью отравления, в то

же время во II группе пациентов, у большинства пострадавших наблюдалась тяжелая (40%) и средняя степени (36%) отравления.

Также при изучении ряда лабораторных биохимических показателей нами было выявлено, если у больных II группы, однократно злоупотребивших продуктами этанола, отмечались изменения, характерные для тяжести состояния, то у пациентов поступивших на фоне хронической алкогольной интоксикации напротив наблюдалось несоответствие проведенной базовой рандомизации (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, у всех пациентов I группы, поступивших с алкогольной интоксикацией на фоне запоя, отмечались биохимические признаки алкогольного поражения печени и тканевой гипоксии, при этом мы наблюдали совершенно парадоксальную лабораторную картину, когда в подгруппе с тяжелой степенью алкогольной интоксикации печеночные показатели – уровни АлТ, АсТ, свободного аммиака, а также маркера тканевой гипоксии лактата крови были в 1,8, 1,7, 1,9, 1,4 раза ниже, чем в подгруппе со средней степенью и в 2,5, 2,4, 3,6, 2,2 раза ниже, чем в подгруппе с легкой степенью интоксикации. В тоже время в группе пациентов, однократно злоупотребивших алкоголем наблюдались незначительные изменения биохимических показателей крови, которые соответствовали тяжести интоксикации (таблица 3).

Таблица 3.

Биохимические показатели у больных с алкогольной интоксикацией (n=363) (M±m)

Показатели (норма)	I группа (n=313)			II группа (n=50)		
	1.1-подгруппа (тяжелая степень) n=14	1.2-подгруппа (средняя степень) n=66	1.3-подгруппа (легкая степень) n=233	2.1-подгруппа (тяжелая степень) n=20	2.2-подгруппа (средняя степень) n=18	2.3-подгруппа (легкая степень) n=12
Уровень этанола в крови, г/л	3,1±0,8	2,1±0,6	1,4±0,2	3,7±0,5	2,45±0,5	1,55±0,1
АлТ, у/л, (0–42)	97,5±11,3	184,2±23,4	246,2±41,2	54,5±11,5	38,8±7,5	35,9±4,2
АсТ, у/л, (0–37)	80,4±11,2	137,5±16,5	195,7±32,1	49,6±7,1	44,5±5,0	30,7±4,4
Свободный аммиак, мкмоль/л, (18–33)	51,7±6,2	99,4±11,5	186,2±9,5	36,5±5,0	28,5±3,6	27,4±5,7
Лактат венозной крови, ммоль/л, (0,9–1,6)	2,3±0,3	3,3±0,2	5,2±0,5	2,5±0,8	1,6±0,4	1,45±0,3

Таким образом, изучение клинико-лабораторных показателей, частоты осложнений в исследуемых группах показало несоответствие рандомизации, проведенной согласно классификации, предложенной в клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 2016 года, по уровню сознания для пациентов с отравлением алкоголем, поступивших в отделение токсикологии РНЦЭМП на фоне предшествующей хронической алкогольной интоксикации, что также выразалось наличием высокой доли таких осложнений как судорожный синдром – 16,6 и 8,9% а также алкогольного делирия – 13,6 и 11,1% у пациентов со средней и легкой степенью интоксикации согласно вышеуказанным данным

Таким образом, назрела необходимость создания новых клинико-лабораторных, инструментальных критериев алкогольной интоксикации по степени тяжести у пациентов поступающих с отравлением на фоне хронического злоупотребления алкоголем, которые бы отражали реальную клиническую картину и были бы удобны для практического врача.

При изучении клинических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с алкогольной интоксикацией на фоне предшествующей алкоголизации мы обратили внимание, что у всех больных отмечался повышенный уровень свободного аммиака крови. Также, отмечено значительное клиническое ухудшение состояния пациентов при его повышении. Эти наблюдения, а также литературные данные патогенеза развития хронической алкогольной интоксикации позволили нам использовать уровень свободного аммиака как критерий рандомизации больных по степени тяжести, для чего мы использовали расчеты показателей, приведенные в программной статье коллектива авторов «Российский консенсус гипераммониемии у взрослых» Так как свободный аммиак являются признанными маркерами критических состояний, то рандомизация больных по степени гипераммониемии может являться и базовым разделением по степени тяжести состояния у больных с алкогольной интоксикацией.

Таким образом, проведя стратификацию пациентов в соответствии с уровнем свободного аммиака мы получили следующие результаты (табл. 4).

Таблица 4.

Распределение больных в зависимости от уровня лактата и свободного аммиака (n=313) (M±m)

Показатели (норма)	I группа n=76 (высокий уровень свободного аммиака)	II группа n=166 (средний уровень свободного аммиака)	III группа n=71 (низкий уровень свободного аммиака)
Свободный аммиак (18-33 мкмоль/л)	178,7±11,4*	92,3±7,5*	53,2±4,7*

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с группой пациентов имеющих высокие уровни показателей.

Согласно полученным данным концентрация аммиака в крови у тяжелых пациентов превышала норму в 5,6 раза, у больных со средней тяжестью интоксикации в 3,0 раза, даже у поступивших с легкой степенью в 1,5 раза, что свидетельствовало о выраженном угнетении детоксицирующей функции печени.

Нами отмечено, что тяжесть состояния пациентов практически не зависела от концентрации этанола в крови (таблица 5).

Таблица 5.

Содержание этанола в крови у больных с отравлением алкоголем (при поступлении), n=313 (M±m)

Показатель (норма)	I группа n=76	II группа n=167	III группа n=71
Уровень этанола в крови (0-0,5 г/л)	1,4±0,3	2,1±0,2*	1,9±0,3*

Примечание. * – $p < 0,01$ по сравнению с группой тяжелых больных

Напротив, именно у больных с тяжелым нарушением функции печени уровень алкоголя был в 1,5 и 1,35 раза ниже, чем во II и III группах (таблица 5).

При исследовании биохимических показателей также отмечены значительные изменения в каждой группе, которые были наиболее ярко выражены в группе с тяжелой аммониевой интоксикацией.

Наши наблюдения показали, что у всех пострадавших с высоким уровнем свободного аммиака отмечались признаки токсического гепатита, что проявлялось значительным повышением ферментов печени АлТ, АсТ, ЛДГ и билирубина, превысив предельные нормальные показатели в 5,4, 5,4, 1,8 и 1,7 раза соответственно. У пациентов со средней степенью отравления мы наблюдали умеренное повышение значений ферментов АлТ, АсТ, ЛДГ – в 3,5, 3,0 и 1,4 раза соответственно, а уровень билирубина оставался в пределах верхних границ нормы. У больных III группы, с непродолжительным запоем, нами наблюдалось только незначительное повышение уровней АлТ и АсТ.

Уровень молочной кислоты показал наличие у всех пациентов с алкогольной интоксикацией тканевой гипоксии, пропорционально длительности злоупотребления спиртными напитками, что проявилось повышением уровня лактата у больных I группы в 3,2 раза выше нормы, у II и III групп в 2,0 и 1,4 раза соответственно.

Таким образом, из полученных данных следует, что при отравлениях легкой степени тяжести биохимические показатели находились либо в пределах нормальных значений, либо обнаруживали незначительную тенденцию к повышению. У пациентов со средними и тяжелыми

отравлениями все показатели в разы превышали верхнюю границу нормы референтных значений.

Изучение показателей ВНС у всех групп пациентов выявило развитие гиперсимпатикотонии, обусловленной повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы пропорционально тяжести интоксикации (таблица 6).

Таблица 6.

Показатели вегетативного статуса организма М±м у больных с острой алкогольной интоксикацией (n=313)

Показатели (норма)	I группа n=76	II группа n=167	III группа n=71
САД (120-130)	165,5±21,9	132,5±12,1*	125,5±11,8*
ДАД (70-80)	102,1±9,1	91,2±7,9*	84±6,3*
ЧСС (65-90)	128,2±11,2	104,5±9,9*	96±6,8*
Индекс Кердо (0-0,1)	0,25±0,07	0,18±0,03*	0,12±0,0*4
Мо, сек (0,7-0,8)	0,57±0,03	0,584±0,02*	0,63±0,03*
АМо, % (25-30)	41,75±2,87	42,65±3,20*	36,31±2,3*
ИН (индекс напряжения), ед (30-60)	64,2±7,7	95,5 ±11,2*	167,8±14,5*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой тяжелых больных.

Это характеризовалось увеличением значений показателей амплитуды моды (АМо), индекса напряжения (ИН).

При этом у пациентов с тяжелой степенью алкогольной интоксикации, такие показатели гемодинамики как ДАД, САД, ЧСС, индекса Кердо превышали предельные нормальные значения в 1,3, 1,2, 1,6, 2,5 раза, а показатели КИГ – Мо и АМо были ниже в 1,2 и 1,3 раза соответственно, что свидетельствовало о выраженном напряжении компенсаторных механизмов организма.

Изучение когнитивных функций при поступлении показало их угнетение пропорционально тяжести состояния больных (таблица 7). Согласно проведенному скринингу уровня интеллекта по шкале MMSE у пациентов III и II групп при поступлении отмечались легкие и средние когнитивные нарушения – $25,8 \pm 2,1$ и $23,31 \pm 1,8$ балла, в динамике когнитивный дефицит был быстро практически купирован. Что касается пациентов I группы, то показатели шкалы MMSE по всем позициям были в 1,4, 1,5 раза ниже, чем во II и III группах (таблица 7).

При анализе интеллекта по шкале FAB у больных с тяжелой интоксикацией выявлены нарушения концептуализации и динамического праксиса. Суммарный результат теста у пациентов I группы не превышал в среднем $9,6 \pm 2,8$ балла, что 1,1 раза ниже, чем во II группе и в 1,2 раза чем в III (таблица 7). Что касается маркера печеночной энцефалопатии – теста

Рейтана, то по данному показателю наилучший результат был выявлен у пациентов III группы которые выполняли тест в пределах нормы – за 98,6±6 секунд, несколько дольше его выполняли больные II группы – в 1,2 хуже чем в III группе. Пациенты с тяжелой алкогольной интоксикацией данный тест выполнить не смогли из-за неадекватного состояния.

Таблица 7.

Показатели когнитивных функций при поступлении у пациентов с острыми отравлениями алкоголем различной степени тяжести (n=313)

Показатели (норма)	I группа n=76	II группа n=167	III группа n=71
Шкала MMSE (баллы) (28-30 баллов)	19,3±2,2	23,31±1,8	25,8±2,1*
Шкала FAB (баллы) (16-18 баллов)	9,6±2,8	11,4±2,1	14,1±1,8*
Тест Рейтана (до 100 сек)	Не определялся	122,7±11	98,6±6*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой тяжелых больных.

В дальнейшем у 63 (80,7%) больных с тяжелой степенью алкогольной интоксикации отмечалось развитие алкогольного делирия, в то же время у пациентов со средней степенью данное осложнение отмечалось только у 11 (6,5%), у больных с легкой степенью делирий не наблюдался.

Таким образом, нами наблюдалось соответствие между уровнем свободного аммиака, лактата и клинической симптоматикой, лабораторными показателями, степенью угнетения когнитивных функций при отравлениях алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации, что доказывает важную роль этих метаболитов в развитии тяжести алкогольной интоксикации.

На основе обработки 313 историй болезни пациентов с острыми отравлениями алкоголем различной степени тяжести был создан банк данных, в который были внесены результаты клинических, лабораторных, инструментальных, методов исследования. При этом распределение больных по степени тяжести отравления проводилось согласно следующим критериям: А) клинические: длительность злоупотребления в сутках, сознание по шкале Глазго, уровень нарушения интеллекта по шкале MMSE в баллах, уровень нарушения интеллекта по шкале FAB в баллах, тест Рейтана в сек, рвота, частота дыхания, цвет кожных покровов, АД, ЧСС, вегетативный индекс Кердо, ЦВД мм.вод.ст, цвет мочи, суточный диурез. Б) лабораторные: алкоголь крови, алкоголь мочи, ВСК мин, уровень лактата (ммоль/л) и свободного аммиака в крови (мкмоль/л), содержание в крови

глюкозы (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), креатинина (ммоль/л), АлТ (u/l), АсТ, общего белка (г/л) и СМ (ед.опт.пл.) В) инструментальные: параметры ВНС – Мо (мода) в сек, АМо (амплитуда моды) в %, ΔХ (вариационный размах) в сек, ИН (индекс напряжения) в усл.ед., рентгенография органов грудной клетки, УЗИ почек и печени.

Созданный банк данных и полученные сведения об эффективности препаратов янтарной кислоты послужили основой для разработки компьютерной программы «Алгоритм диагностики и лечения по степени тяжести больных с отравлениями алкоголем» (патент № DGU 03042 от 2017 года).

Программа позволяет при заполнении ряда клинических, лабораторных параметров конкретного пациента автоматически предложить предварительный диагноз отравления по степени тяжести и предварительный план диагностических и лечебных мероприятий, а также создается архивный банк данных по данной категории больных.

Всего в программе задействовано 32 клинических, лабораторных и инструментальных параметра, при этом введение уже 15 из них позволяет произвести предварительные расчеты в течение первых часов.

Программа успешно внедрена в практику отделений токсикологии Ферганского и Бухарского филиалов РНЦЭМП, позволила стандартизировать и упростить процесс диагностики и лечения больных с алкогольной интоксикацией для врачей токсикологов и реаниматологов областного и районного звена.

Полученные результаты способствовали снижению частоты алкогольного делирия с 48% до 20%, судорог с 52% до 31,6%, летальности в 2,5 раза.

В четвертой главе **«Оценка эффективности разработанных комплексных мер интенсивной терапии и профилактики постинтоксикационных осложнений при острых отравлениях алкоголем»** описаны результаты исследований влияния субстратных метаболических препаратов на основе янтарной кислоты (сукцинасол и цитофлавин), аммиаксвязывающих гепатопротекторов и комплексной гепатопротекторной терапии на клинико-лабораторные показатели у больных с острыми отравлениями алкоголем на раннем этапе.

Антигипоксанта́ный эффект субстратных препаратов на основе янтарной кислоты изучался также по динамике уровня лактата крови. Согласно полученным данным, динамика его снижения наиболее активная была у пациентов III группы, получавших комбинированную гепатопротекторную и антигипоксанта́ную терапию. Уже через 24 часа он достиг нормальных значений, в то время как у пациентов, получавших только сукцинатсодержащие препараты, динамика снижения данного метаболита была через 24 часа, в зависимости от вида препарата, на 8,3–4,4–7,4% меньше, чем в III группе. В группе больных получавших только

гепатопротекторную, аммиаксвязывающую терапию уровень лактата оставался высоким как через 24, так и через 48 часов, таким образом динамика снижения была в 1,8 и 1,3 раза ниже чем в группе с комбинированной терапией. Наиболее низкие результаты снижения молочной кислоты нами были констатированы в группе сравнения, на фоне традиционной терапии - через 24 часа уровень метаболита превышал показатели I, II и III групп в 1,6, 1,05, 1,8, а через 48 часов в 1,7, 1,1, 1,9 раза.

Из изложенного выше следует, что использование сукцинатсодержащих препаратов благоприятно влияет на устранение гипоксии тканей.

Изучение динамики биохимических показателей крови показало, что наилучший гепатопротекторный и цитопротекторный эффект наблюдался у пациентов III группы, получавших комбинированную гепатопротекторную терапию, при этом уровень ферментов снизился – АлТ на 78,5%, АсТ на 77,3%, ЛДГ на 61,6%, ЩФ на 49,6% по отношению к показателям при поступлении. Среди больных получавших сукцинатсодержащие препараты выявлено, что наилучшим гепатопротекторным эффектом обладает ремаксол, в подгруппе (IC), получавших этот препарат уровень АлТ снизился на 64,1%, АсТ на 68,5%, ЛДГ на 45,7%, ЩФ на 41,8%, в то время как в подгруппах 1,1, 1,2 получавших сукцинасол и цитофлавин, динамика уменьшения вышеуказанных ферментов была меньше чем в III группе в 1,3, 1,2, 1,4, 1,5 и в 1,2, 1,2, 1,3, 1,3 раза соответственно. Во II группе пациентов с алкогольной интоксикации получавших джетепар также была выявлена низкая динамика снижения биохимических показателей – АлТ снизился на 51,4%, АсТ на 51,1%, ЛДГ на 37,1%, а ЩФ на 26,3%, что является худшим результатом среди пациентов основных групп.

В группе сравнения печеночные ферменты снизились – АлТ 44,6%, на АсТ на 46,4%, ЛДГ на 27,4%, что в 1,5, 1,5, 1,6, раза меньше чем у пациентов получавших комбинированную гепатопротекторную терапию.

Интересные данные получены в результате изучения уровня свободного аммиака в крови. Уровень аммония крови при поступлении был высоким во всех группах, что свидетельствовало о тяжелой интоксикации и нарушении детоксицирующей функции печени, при этом наивысший он был в группе больных, получавших комбинированную терапию. В динамике на 5-е сутки у всех пациентов наблюдалось снижение уровня свободного аммиака, однако в процентном отношении динамика снижения была наилучшей в группе пациентов, получавших комбинированную гепатопротекторную терапию, в виде снижения уровня свободного аммиака на 86,1% от исходного, несколько хуже она была в группе больных получавших препарат джетепар – снижение на 65%, практически до нормы, в то время как в группе пострадавших получавших сукцинатсодержащие препараты на 5-е сутки сохранялся повышенный уровень аммония, хотя и уменьшившийся на 46,5, 47,3 и 55,1% соответственно. В группе сравнения данный показатель снизился только на 37,8%, что в 2,1 раза меньше, чем в III группе.

При поступлении в стационар во всех группах отмечалось резкое увеличение значений САД, ДАД, ЧСС и вегетативных показателей – индекса Кердо, АМо, ИН и снижение Мо, ДХ, что свидетельствовало высокой степени напряжения симпатического отдела ВНС по типу гиперсимпатикотонии. В динамике на 5-е сутки только у пациентов III исследуемой группы, получавших комбинированную антигипоксантную и гепатопротекторную терапию, вышеуказанные показатели были практически в пределах нормы. У больных 1.1 – подгруппы, получавших сукцинасол, САД, ДАД, ЧСС, индекс Кердо, АМо и ИН снизились в 1,2, 1,3, 1,4, 1,3 и 1,2, а Мо и ДХ повысились в 1,3 и 1,4 раза, в подгруппе 1.2, среди больных получавших цитофлавин, данные показатели снизились в 1,5, 1,4, 1,5, 1,5 и 1,4, а Мо и ДХ повысились в 1,4 и 1,4 раза, в подгруппе 1.3, получавших ремаксол, показатели снизились в 1,5, 1,6, 1,7, 1,5 и 1,6 раза, Мо и ДХ повысились в 1,5 и 1,5 раза и во II основной группе САД, ДАД, ЧСС, индекс Кердо, АМо и ИН снизились в 1,3, 1,2, 1,2, 1,2, 1,3 раза, а Мо и ДХ повысились в 1,3, 1,3 раза соответственно по отношению к исходным показателям, что свидетельствовало о сохраняющемся умеренном напряжении симпатического отдела ВНС. В группе же сравнения САД, ДАД, ЧСС, индекс Кердо, АМо и ИН снизились только 1,1, 1,1, 1,1, 1,2 и 1,1 раза, а Мо и ДХ повысились лишь в 1,1 и 1,1 раза, что значительно уступает показателям основных групп.

Изучение когнитивных функций при поступлении во всех группах было невозможно из-за тяжести состояния и неадекватного поведения больных. Согласно проведенному скринингу уровня интеллекта по шкале MMSE у пациентов III группы и 1.3-подгруппы на 3-и сутки отмечались легкие когнитивные нарушения – $26 \pm 1,42$ и $25,3 \pm 1,4$ балла, а на 5-е сутки когнитивный дефицит был практически купирован, и суммарный балл составил в среднем $29,3 \pm 0,8$ и $28,5 \pm 0,5$, соответственно. Что касается пациентов 1.1-, 1.2-подгруппы и II основной группы сравнения, то показатели шкалы MMSE на 3-и и 5-е сутки были несколько ниже чем, в основных группах, где пациенты получали ремаксол и комбинированную терапию, тем не менее на 5-е сутки также наблюдалось полное восстановление когнитивной сферы. В IV группе (группе сравнения) на 3-и сутки у всех пациентов отмечался грубый дефицит интеллекта по всем позициям шкалы MMSE, который не восстановился и на 5-е сутки, отставая от показателей основных групп в 1,1, 1,2, 1,2, 1,1 и 1,3 раза

Анализ когнитивных функций по шкале FAB также показал практически полное их восстановление у пациентов всех основных групп на 5-е сутки, при этом наилучший результат был выявлен у больных III группы, получавших комбинированную антигипоксантную и гепатопротекторную терапию – $17,8 \pm 0,45$ балла, тогда как в IV группе и на 5-е сутки продолжали сохраняться выраженные нарушения концептуализации и динамического праксиса.

Что касается маркера печеночной энцефалопатии – теста Рейтана, то по данному показателю наилучший результат также был выявлен у пациентов получавших комбинированную антигипоксантную и гепатопротекторную терапию, уже на 3-е сутки пациенты выполняли тест Рейтана в пределах нормы – за $81 \pm 4,5$ секунд, несколько хуже результат был у больных остальных основных групп, тем не менее на 5-е сутки все пациенты этих групп выполняли тест Рейтана в пределах установленного времени. В IV группе данные этого теста на 5-е сутки были хуже, чем в 1.1, 1.2, 1.3, II, III в 1,2, 1,1, 1,3 и 1,2 и 1,5 раза.

Изучение прямых критериев эффективности разработанных нами схем рациональной терапии показал, что частота развития судорог в IV группе также в 2,5, 2,3, 2,8, 2,1 и 2,9 раза выше, чем в группах 1.1, 1.2, 1.3, II и III. Делирий у больных группы сравнения наблюдался в 35 (23,9%) случаях, что также превышает данные 1.1, 1.2, 1.3, II и III основных групп в 2,4, 2,8, 3,6, 2,6 и 3,5 раза (таблица 8).

Таблица 8

Клинические критерии эффективности интенсивной терапии у больных с отравлением алкоголем (n=313)

Группы	Частота судорог	Частота развития делирия	Летальность	Койко-дни
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	
1.1 подгруппа	3 (7,5)	4(10)	1 (2,5)	$6,0 \pm 1,0$
1.2- подгруппа	3 (8,3)	3 (8,3)	1 (2,7)	$6,2 \pm 0,5$
1.3- подгруппа	2 (6,6)	2 (6,6)	1 (3,3)	$6,2 \pm 0,6$
II группа	3 (9,0)	3 (9,0)	2 (6,0)	$6,5 \pm 1,3$
III группа	2 (6,8)	2 (6,8)	0 (0)	$5,5 \pm 0,5$
IV группа	$28 (19,1)^{1*}$	$35 (23,9) *$	9 (6,1)	$7,8 \pm 1,3^*$

Примечания: ¹ – $p < 0,05$; * – все сопоставления – по сравнению с данными группы сравнения (II группа), анализ статистической значимости различий частот смертельных исходов и поздних осложнений – методом альтернативного варьирования.

Летальность во всех группах была относительно невысокая, однако в IV группе сравнения она была выше, чем в основных группах. Что касается длительности пребывания пациентов на больничной койке, что этот показатель опять-таки был самый продолжительный в IV группе и составил $7,8 \pm 1,4$ дня, что превышало показатели койко-дней 1.1, 1.2, 1.3, II, III

основных групп в 1,2, 1,3, 1,4, 1,1 и 1,5 раза, при этом быстрее всего выздоравливали пациенты в группе получавших комбинированную антигипоксантную и гепатопротекторную терапию (табл.8).

Таким образом, при тяжелых отравлениях алкоголем возникают критические расстройства метаболизма, которые сопровождаются развитием тканевой гипоксии, токсическим поражением печени, расстройством вегетативной и центральной нервной систем. Применение современных антигипоксантов сукцинасола, цитофлавина, ремаксолола и аммиаксвязывающего гепатопротектора джетепара эффективно купирует метаболические, когнитивные и вегетативные расстройства у больных с алкогольной интоксикацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ретроспективный анализ состава пациентов с острыми отравлениями алкоголем показал, что более 90% из них госпитализируются на фоне хронической алкогольной интоксикации, что представляет собой большую токсикологическую и социальную проблему.

2. При острых отравлениях алкоголем, происходящих на фоне хронического злоупотребления продуктами этилового спирта, развивается выраженное угнетение детоксикационной функции печени и тканевая гипоксия, что проявляется значительным повышением уровня лактата и уровня свободного аммиака в крови в среднем в 2,2–3,8 раза выше верхних значений нормы.

3. Анализ изменений показателей вегетативной нервной системы показал, что при алкогольной интоксикации отмечается выраженная гиперсимпатикотония, при этом степень ее выраженности зависит от длительности злоупотребления алкоголем, тяжести токсического поражения печени, гипоксии. Нами доказана соответствие уровня свободного аммиака крови, лактата и повышения таких показателей ВНС и ЦНС как Мо, Амо и ИН, MMSE, FAB, теста Рейтана.

4. Разработанная балльная система оценки тяжести и риска развития алкогольного делирия на раннем этапе у больных с острыми отравлениями алкоголем, с учетом уровня свободного аммиака и лактата в крови, показателей вегетативного статуса и анализа когнитивных функций позволяет с достаточной точностью оценить тяжесть состояния больных и разработать соответствующую схему интенсивной терапии

5. Применение современных гепатопротекторов эффективно купирует метаболические, когнитивные и вегетативные расстройства у больных с алкогольной интоксикацией, при этом наибольшей клинической эффективностью обладает комплексное применение гепатопротектора-антигипоксанта ремаксолола и аммиаксвязывающего гепатопротектора джетепара, что позволяет применять эту терапевтическую схему у пациентов

с тяжелой алкогольной интоксикацией сочетающей токсическое поражение печени и тканевую гипоксию.

6. Разработанная компьютерная программа поддержки принятия решений «Алгоритм диагностики и лечения по степени тяжести больных с острыми отравлениями алкоголем» удобна в применении и способствует оптимизации диагностического и лечебного процесса.

**ONE-TIME COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL
DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE REPUBLICAN SCIENTIFIC RESEARCH CENTER OF
EMERGENCY MEDICINE**

REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTER OF EMERGENCY MEDICINE

KHOJIEV KHUSNIDDIN SHODMONOVICH

**IMPROVEMENT OF DIAGNOSTICS, INTENSIVE THERAPY AND
PREVENTION OF POST-INTOXICATION COMPLICATIONS IN ACUTE
ALCOHOL POISONING**

14.00.39 – Toxicology

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN
MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT –2021

The subject of dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number № B2019.1.PhD/Tib805

The dissertation has been done in the Republican research center of emergency medicine.

Abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of Scientific Council (www.emerg-centre.uz) and the information-educational portal «Ziyonet» at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant: **Akalayev Rustam Nurmukhamedovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Shilov Viktor Vasilievich,**
Doctor of medical sciences, professor

Iskandarov Alisher Iskandarovich,
Doctor of medical sciences, professor

The leading organization: **Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation", Moscow, Russian Federation**

The defense will be take place on «___» _____ 2021 at _____ o'clock at the meeting of the One-time council at the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 at the Republican Research Center of Emergency Medicine (address: 100081, Tashkent c., Kichik Halqa Yoli str. 2, Chilanzar district, Tashkent, Uzbekistan; Tel./Fax: (+99878) 150-46-00; (+99878) 150-46-05; e-mail: uzmedicine@mail.ru).

The dissertation (PhD) is available in the Information Resource Center of the Republican Research Center of Emergency Medicine (Registration number №____), (adress 100081, Tashkent c., Kichik Halqa Yoli str. 2, Chilanzar district, Tashkent, Uzbekistan; Tel./Fax: (+99878) 150-46-00; (+99878) 150-46-05; e-mail: uzmedicine@mail.ru).

Abstract of the dissertation has been sent on «_____» _____ 2021 y.
(registry report № ___ of _____ 2021 y.)

A.M.Khadjibaev

Chairman of the Scientific Council to Award of Scientific Degrees, Doctor of medical sciences, professor

Kh.E. Anvarov

Scientific Secretary of the Scientific Council to Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy

B.K. Altiev

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council to Award a Scientific Degrees, Doctor of medical sciences

INTRODUCTION (PhD dissertation's abstract)

The aim of the study to reduce the number of post-intoxication complications and deaths by improving early diagnosis and intensive care of patients with alcohol intoxication

The object of the study there were 363 patients with acute alcohol poisoning of varying severity hospitalized at the RRCEM in 2015-2018.

The scientific novelty of the research is as follows:

revealed the nature of changes in vegetative regulation in alcohol poisoning during the toxicogenic stage;

the dependence of changes in the ANS on the severity of the patient's condition, the level of alcohol in the blood, as well as the duration of the previous chronic intoxication was determined;

studied the role of free ammonia and lactate in the development of toxic encephalopathy in patients with acute alcohol poisoning against the background of chronic alcohol intoxication;

information was obtained on the effectiveness of the use of substrate metabolic drugs and hepatoprotectors of succinazol, cytoflavin, remaxol, jetepar in the complex intensive therapy of toxic encephalopathy in patients with acute alcohol poisoning at an early stage.

Implementation of research results. In the course of carrying out a scientific study to improve the quality of treatment for victims of alcohol poisoning, the following results were obtained:

a new computer program for decision-making support was developed, for which 1 certificate of official registration of the program for electronic computers was received (No. DGU 03042 of 23.06.2017). The program is designed to develop recommendations for the implementation of diagnostic procedures, to assess the current state and treatment, depending on the automatically determined degree of intoxication in patients with alcohol poisoning, as well as maintaining an appropriate electronic database. The program allows, when filling in a number of clinical and laboratory parameters, to automatically offer a preliminary diagnosis of poisoning by severity, a prognosis of complications and a preliminary plan of diagnostic and therapeutic measures, as well as create a data bank for this category of patients;

1 methodical recommendation was issued: "Rational metabolic therapy in acute alcohol poisoning" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r / 112 dated 16.08.2017);

the developed methods have been introduced into the practical activities of health care, in particular, in the work of the department of toxicology and toxicological resuscitation of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Research, as well as the departments of toxicology of the Fergana and Bukhara branches of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Research (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 50 dated 02.02.2021). The results obtained contributed to a decrease in the frequency of alcoholic

delirium from 48% to 20%, seizures from 52% to 31.6%, and mortality by 2.5 times.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the text material is 108 pages

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш., Собиров Д.М., Шарипова В.Х. Алкоголдан ўткир заҳарланиш натижасида келиб чиққан токсик энцефалопатияни даволаш // Журнал «Неврология» – Ташкент – 2016, №2.– С. 34–36 (14.00.00, №4)

2. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Острые отравления алкоголем. Эпидемиология, диагностика, лечение и анализ нерешенных проблем // Журнал «Вестник экстренной медицины» – Ташкент – 2017 –том 14 – №1 – С. 104–112. (14.00.00, №11)

3. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш., Ишбаев Н.А., Ширинбаева Ш.Ш., Ташпулатова Н.М. Алкогол билан оғир даражада ўткир заҳарланган токсик энцефалопатияли беморларда асоратларни эрта прогнослаш // Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология» – Ташкент – 2017 – №1 – С. 24–33. (14.00.00, №15)

4. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш., и соавт. Спиртлардан ўткир заҳарланиш (I часть) // Журнал «Вестник экстренной медицины» – Ташкент –2017 – №2 – С. 109–114. (14.00.00, №11)

5. Стопницкий А.А. Акалаев Р.Н., Хожиев Х.Ш. и соавт. Спиртлардан ўткир заҳарланиш (II часть) // Журнал «Вестник экстренной медицины» – Ташкент –2017 – №3 – С. 102–108. (14.00.00, №11)

6. Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н., Хожиев Х.Ш. Алкоголдан заҳарланиш сабабли токсик гепатит билан асоратланган беморларга замонавий гепатопротекцияли комплекс даво // Журнал «Вестник экстренной медицины» – Ташкент – 2018 – №2 – С. 44–47. (14.00.00, №11)

7. Акалаев Р. Н., Шарипова В.Х., Стопницкий А. А., Хожиев Х.Ш. Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем // Журнал «Общая реаниматология» – Москва – 2019 – том 15 – №4–С. 4–10. (14.00.00, №92)

8. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хамраева Г.Ш., Хожиев Х.Ш. Ўткир алкогольли интоксикацияларда вегетатив асаб тизими ва когнитив функцияларнинг ҳолати // Журнал «Вестник экстренной медицины» – Москва – 2019 – том 15 – №4 – С. 4–10. (14.00.00, №11)

9. Акалаев Р. Н., Шарипова В.Х., Стопницкий А. А., Хожиев Х.Ш. Оценка влияния хронической алкогольной интоксикации на некоторые показатели вегетативной нервной системы и когнитивных функций // Журнал «Вестник анестезиологии и реаниматологии» – Москва – 2020 – №3 – С. 32–38. (14.00.00, №3)

II бўлим (II часть; II part)

10. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Алгоритм диагностики и лечение больных с алкогольной интоксикацией // Государственное патентное ведомство РУз. – Свидетельство № DGU 03042 от 23.06.20г.

11. Хожиев Х.Ш. Рациональная нейрометаболическая терапия при острых отравлениях алкоголем / Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. // Методические рекомендации – Ташкент, 2017. 22 С.

12. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Определение алкоголя в крови и моче // Рационализаторское предложение, Ташкент, 2016, №00069.

13. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Анализ состояния вегетативной нервной системы и когнитивных функций у больных с острыми отравлениями алкоголем различной степени тяжести // Научно-практическая конференция «Новые технологии в скорой и неотложной медицинской помощи», Суздаль, 2016, С. 110-111

14. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Ишбаев Н.А., Хожиев Х.Ш., Сабиров Д.Х. Изменение показателей интеллекта и вегетативной нервной системы у больных с острыми отравлениями алкоголем // 13-Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи» Ташкент, 2016, С. 194

15. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш., Сабиров Д.Х. Современная гепатопротекция в комплексном лечении алкогольной энцефалопатии и алкогольных гепатитов // «XV съезд Федерации Анестезиологов и Реаниматологов», Москва, 2016, С. 412

16. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Анализ эффективности метаболической и гепатопротективной терапии при острой алкогольной интоксикации // «III съезд врачей неотложной медицины» (к 125-летию со дня рождения С.С. Юдина), Москва, 2016, С. 77

17. Хожиев Х.Ш., Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н. Алкоголдан ўтқир захарланган беморлар марказий ва периферик асаб тизими кўрсаткичларини ўрганиш // Республиканская научно-практическая конференция «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения», Ташкент, 2016, С. 316-317

18. Хожиев Х.Ш., Акалаев Р.Н. Влияние свободного аммиака на вегетативную нервную систему и когнитивные функции у больных с острой алкогольной интоксикацией // 71-ая научно-практической конференция студентов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» Самарканд, 2017, С. 221-222

19. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш., Ишбаев Н.А. Активная гепатопротекция как важный компонент интенсивной терапии при токсических поражениях центральной нервной системы алкогольной этиологии // Материалы 5-го съезда Анестезиологов-реаниматологов

Узбекистана с международным участием «Анестезиология-реаниматология муаммолари ва истиқболлари», Ташкент, 2017, С. 90-91

20. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Диагностика и тактика интенсивной терапии токсических алкогольных гепатитов // 16-я Научно-практическая конференция с международным участием «Скорая помощь 2017», Санкт-Петербург, 2017, С. 163-164

21. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Токсическая энцефалопатия у пациентов с алкогольной интоксикацией // Материалы Всероссийской конференции «Оказание скорой и неотложной медицинской помощи на современном этапе. Достижение и перспективы», Казань, 2017, С. 173

22. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Влияние метаболических нарушений на центральную нервную систему при алкогольной интоксикации // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «metabolic sindrom va dismetabolizmning turli toifalari», Ташкент, 2018, С. 6-7

23. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Современные методы диагностики и лечения алкогольной энцефалопатии // 17-й Всероссийский Конгресс «Скорая медицинская помощь – 2018», Санкт-Петербург, 2018, С. 3-4

24. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Ранняя профилактика осложнений алкогольной интоксикации // IV съезд ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана, Ташкент, 2018, С. 237

25. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Пути повышения эффективности интенсивной терапии алкогольных гепатитов // Материалы конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях», Москва, 2018 С. 17-18

26. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Современные аспекты интенсивной терапии алкогольной интоксикации // 18-й Всероссийский Конгресса «Скорая медицинская помощь – 2019», Санкт-Петербург, 2019, С. 4

27. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Рациональная нейрометаболическая и гепатопротективная терапия в коррекции алкогольной энцефалопатии // Международная конференция анестезиологов-реаниматологов «Проблемы анестезии при полостных оперативных вмешательствах и интенсивная терапия критических состояний», Ташкент, 2019, С. 50-51

28. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Изменение когнитивных функций при острых отравлениях алкоголем // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» посвященная 100-летию создания «Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», Москва, 2019, С. 44

Автореферат «_____» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро
мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 49/21.

Гувоҳнома № 10-3719
«Тошкент кимё технология институти» босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.