

Степень эндогенной интоксикации у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом

Шухрат Абдурасулович Юсупов

Азамат Мухитдинович Шамсиев

Фозилжон-зода Мафтуна

Абдикодир Камалбаевич Шахриев

Нусратилло Исрофилович Байжигитов

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: Цель работы: Оценка интенсивности синдрома эндогенной интоксикации у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом. Материалы и методы: Для реализации поставленной цели обследованы 402 ребенка с распространенным аппендикулярным перитонитом. Клинико-лабораторные исследования включали интерпретацию данных общего анализа крови, с включением расчета лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса ядерной сегментации нейтрофилов и показателя спонтанной агрегации лейкоцитов. О степени эндогенной интоксикации судили по уровню средних молекул плазмы. Определяли содержание малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови. Также были проведены исследования показателей гемостаза. Результаты: Согласно полученным результатам, у всех детей с РАП отмечалось достоверное увеличение числа общих лейкоцитов (в 1,7-2,3 раза) относительно контрольной группы, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, причем у ряда больных присутствовали миелоциты и метамиелоциты, что отразилось на достоверном относительно контроля увеличении индекса лейкоцитарной интоксикации - ЛИИ. Прогрессивное многократное накопление в организме детей с перитонитом продуктов ПОЛ проявилось почти двукратным уменьшением концентрации СОД и каталазы, повышением концентрации МДА и СМП более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми детьми. У детей с РАП до операции в фазе разгара клинических проявлений отмечалось достоверное увеличение ПСАЛ относительно контроля. По мере развития РАП в системе гемостаза происходят изменения, которые характеризуются достоверным снижением количества тромбоцитов относительно контроля, удлинением АЧТВ и ПВ. Выводы: В результате проведенных исследований установлено, что выраженный воспалительный процесс и эндотоксикоз, неизбежно сопровождающий РАП, оказывают непосредственное воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза, что может быть предпосылкой для нарушений в системе

микроциркуляции, усугубляя как поражение брюшины, так и увеличивая риск интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: распространенный аппендикулярный перитонит, эндогенная интоксикация, гемостаз, антиоксидантная система, дети

Grade of endogenous intoxication in children with common appendicular peritonitis

Shukhrat Abdurasulovich Yusupov

Azamat Muxitdinovich Shamsiyev

Foziljon-zoda Maftuna

Abduqodir Kamalbayevich Shaxriyev

Nusratillo Isrofilovich Bayjigitov

Samarkand State Medical University

Abstract: The purpose of the study was to assess the intensity of the syndrome of endogenous intoxication in children with common appendicular peritonitis. Materials and methods. To achieve this goal, 402 children with common appendicular peritonitis were examined. Clinical and laboratory studies included the interpretation of general blood analysis data, including the calculation of leukocyte intoxication index, nuclear neutrophil segmentation index and spontaneous leukocyte agglomeration index on 1-, 2-, 3-, 4- days of illness. The degree of endogenous intoxication was judged by the level of medium plasma molecules. The content of malondialdehyde and the activity of superoxide dismutase and catalase in blood serum were determined. Studies of hemostasis parameters were also conducted. Results. All children with common appendicular peritonit showed a significant increase in the number of total leukocytes (1,7-2,3 times) relative to the control group, a shift of the leukocyte formula to the left, and in a number of patients myelocytes and metamyelocytes were present, which affected the control of the increase in leukocyte intoxication index - LII. The progressive multiple accumulation in the body of children with peritonitis of POL products was manifested by a nearly twofold decrease in the concentration of superoxide dismutase and catalase, as well as an increase in the concentration of malonic dialdehyde and medium plasma molecules by more than 2 times compared with healthy children. In children with common appendicular peritonit before the operation, in the phase of the height of clinical manifestations, a significant increase in spontaneous leukocyte agglomeration index relative to control was observed. With the development of common appendicular peritonit in the hemostasis system, changes occur that are characterized

by a significant relative to control decrease in the number of platelets, lengthening of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time. Conclusions. It was found that pronounced inflammatory process and endotoxemia, inevitably accompanying common appendicular peritonitis, has a direct effect on the thrombocyte hemostasis, which can be a cause for disorders in the microcirculation system, aggravating both peritoneal lesions and increasing the risk of intra- and postoperative complications.

Keywords: common appendicular peritonitis, endogenous intoxication, hemostasis, antioxidant system, children

Согласно проведенным исследованиям наиболее тяжелым осложнением острого аппендицита в детском возрасте, является распространенный аппендикулярный перитонит (РАП), который возникает в 8-10% всех случаях заболевания [1, 3]. Летальность при данных осложнениях составляет в среднем 25%, тогда как при тяжелых формах на фоне эндогенной интоксикации (ЭИ) сопровождающихся бактериальнотоксическим шоком она достигает 76% [4, 5]. Эндогенная интоксикация, возникающая при острых гнойно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, является результатом кишечной недостаточности (14,16,20), значительно осложняет течение послеоперационного периода у 30-50% пациентов [6, 7]. Как указывают многие авторы, частота летальности при РАП у детей зависит от развития септических осложнений, начальными проявлениями которых является ЭИ [10, 15]. Она характеризуется каскадной стадийностью, играющей большую роль в прогрессировании генерализованного процесса [11,18,19]. Его наличие способствует накоплению в высоких концентрациях токсических веществ в русле кровотока, превышающих функциональные возможности естественных систем обезвреживания с последующими патологическими изменениями в органах, а также в системе организма детей [8, 9]. На основании вышеизложенного можно заключить, что, несмотря на проведенные исследования, распространенный аппендикулярный перитонит у детей остается одной из актуальных проблем, а многие вопросы требуют углубленного изучения, в частности, выделения критерий выраженности и роли интегральной оценки степени эндогенной интоксикации [12,13,17].

Цель исследования

Оценить интенсивность синдрома эндогенной интоксикации у детей с РАП.

Материалы и методы

В основу исследования положены данные обследования 402 детей с распространенным аппендикулярным перитонитом. Контрольную группу

составили 40 детей, не имеющих острых воспалительных и хирургических заболеваний, госпитализированных для небольших по объему плановых оперативных вмешательств (циркумпизии, грыжесечения). Сравнимые между собой группы были статистически сопоставимы по возрасту, характеру и тяжести заболевания. Мальчиков было 248 (61,7%), девочек - 154 (38,3%). Из включенных в исследование 207 больных с диффузным и 195 разлитым перитонитом только десятая часть госпитализирована в клинику в реактивной стадии заболевания, что определенно указывает на пробелы в работе первичного звена здравоохранения в плане ранней диагностики и дифференциальной диагностики острого аппендицита у детей. Следует особо указать, что примерно 1/4 часть больных были оперированы в терминальной стадии, для которой характерны высокие показатели летальности, что еще раз демонстрирует актуальность рассматриваемой проблемы. С учетом того, что в исследование включены исключительно пациенты с распространенным перитонитом, 92,8% были госпитализированы в клинику до семи суток от начала приступа. Вместе с тем у 24 пациентов диагностирован перитонит 8-10-суточной давности, а у трех больных более чем 10-суточной давности. Как правило, у детей с распространенным перитонитом наблюдали общесоматические осложнения, такие как токсическая пневмония, энцефалопатия и миокардит. Вследствие поздней госпитализации только у 1/4 пациентов состояние расценено как средней тяжести, а у 3/4 - тяжелое и крайне тяжелое. Анализ данных показал, что в реактивной стадии заболевания поступили 40,0% детей, а почти у одной трети больных констатирована токсическая стадия заболевания, у 25,4% - терминальная стадия перитонита, что необходимо учитывать при составлении программы пери- операционной комплексной интенсивной терапии.

Из 195 больных с разлитым перитонитом 95% поступили в клинику в токсической и терминальной стадии заболевания, что ассоциируется с прогностически неблагоприятным течением заболевания. При диффузном перитоните отмечалось более благоприятное течение заболевания: 72,9% детей поступали с реактивной стадией заболевания, в 27,1% диагностирована токсическая стадия. Соразмерно вышесказанному наблюдали существенную корреляционную зависимость между стадией перитонита и его распространенностью: по мере прогрессирования заболевания от реактивной стадии до терминальной удельный вес больных с разлитым процессом возрастал с 5,1 до 52,3% на фоне соответствующего снижения доли пациентов с диффузным перитонитом с 72,9 до 27,1%.

Общий анализ крови проводили по стандартной методике, лейкоцитограмму подсчитывали в окрашенных мазках, лейкоцитарный индекс

интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по формуле Я.Я.Кальф-Калифа. Индекс ядерной сегментации нейтрофилов (ИЯСН) и показатель спонтанной агломерации лейкоцитов (ПСАЛ) определяли по методу А.М.Шамсиева и соавт. (2002) на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е сутки заболевания. О степени эндогенной интоксикации судили по уровню средних молекул плазмы (СМП), которые определяли по Н.И.Габриэлян и соавт. (1985).

Определение малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови проводили по методу И.Д.Стальной и соавт. (1977); активности супероксиддисмутазы (СОД) в крови - по методу Р.Н.Mirsa, I.Fridovich в модификации О.С.Брусова с соавт. (1976); активность каталазы в крови - по М.А.Королюк и соавт. (1988).

Исследование системы гемостаза включало скрининговые тесты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрацию фибриногена, которое проводили по общепринятым методикам: АЧТВ проводили с помощью стандартных наборов фирмы «Cypress Diagnostics» (Бельгия); протромбиновое время исследовали наборами «Техпластин-тест» производства «Технология-стандарт» (Барнаул, Россия); концентрацию фибриногена в плазме измеряли по Р.А.Рутберг; подсчет количества тромбоцитов производился по Фони. Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета MicrosoftOffice Excel 2012, включая использование встроенных функций статистической обработки.

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным результатам, у всех детей с РАП отмечалось достоверное увеличение числа общих лейкоцитов (в 1,7-2,3 раза) относительно контрольной группы, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, причем у ряда больных присутствовали миелоциты и метамиелоциты, что отразилось на достоверном относительно контроля увеличении индекса лейкоцитарной интоксикации (таблица 1). Учитывая статистически недостоверный характер отличий уровня лейкоцитоза и морфологических типов лейкоцитов в группах с диффузным и разлитым перитонитом, для дальнейшего анализа выделили общую группу детей с РАП. Обращает внимание тот факт, что, несмотря на то, что средние значения общего количества лейкоцитов и количества палочкоядерных нейтрофилов было больше в группе детей с разлитым перитонитом, эти различия носили статистически недостоверный характер. Изменения лейкоцитарной формулы при РАП характеризовались нейтрофильно-эозинопеническим типом, когда на фоне лейкоцитоза, нейтрофилеза происходило снижение эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, что характерно для гнойно-септических процессов.

Относительное содержание лимфоцитов у детей с диффузным и разлитым перитонитом было достоверно ниже контрольного, однако не зависело от формы РАП. Обнаруженное повышение ЛИИ свыше 2,0 единиц (в 4,1 раза относительно контроля) у детей с РАП указывает на наличие очага некробиотически измененных тканей и высокий риск генерализации процесса как за счет бактериального экзотоксикоза, так и за счет воспалительно-деструктивного процесса в брюшной полости [10]. Более точно об интенсивности эндогенной интоксикации можно судить по показателям среднемолекулярных пептидов (СМП) в крови - классического маркера эндотоксикоза, а также маркера мембранодеструктивных процессов и липопероксидации клеточных мембран - МДА [11]. Оценка уровня СМП и МДА в крови у детей с РАП выявила их резкое увеличение по сравнению с контролем на фоне угнетения ферментативного звена АОС (таблица 2). Так, при РАП, независимо от распространенности перитонита, прослеживается существенная активация процессов деградации биомолекул, что сопровождается почти двукратным увеличением уровня МДА и СМП на фоне угнетения активности СОД в 2,5 раза и каталазы - в 1,8 раза по сравнению с контролем. В первую очередь развитие мембранодеструктивных процессов происходит в брюшной полости, а также в крови. Накопление в крови МДА и других интермедиатов ПОЛ оказывает цитопатическое действие на форменные элементы крови, что нашло отражение в изменениях свойств мембран лейкоцитов. Так, было обнаружено, что при РАП имеет место усиление спонтанной агломерации нейтрофилов вокруг лимфоцитов, количество таких «агломератов» достигает 15-25 на тысячу подсчитанных лейкоцитов. Показатель, характеризующий усиление агломерации лейкоцитов вокруг лимфоцитов вследствие изменения свойств их плазматической мембраны - показатель спонтанной агломерации лейкоцитов - ПСАЛ, в норме составляет 3-4. У детей с РАП до операции в фазе разгара клинических проявлений отмечается достоверное увеличение ПСАЛ относительно контроля. Полагаем, что увеличение показателя ПСАЛ обусловлено именно изменением структурно-функциональных характеристик мембран лейкоцитов, что приводит к усилению их адгезивных свойств и агломерации нейтрофилов вокруг лимфоцитов. Возможно, чрезмерная антигенная нагрузка бактериальными токсинами, а также продуктами деградации макромолекул запускает каскад патологических процессов, приводящих к повышенной сенсibilизации клеток иммунной системы, и отражается на состоянии их мембран, реализуясь в усиление спонтанной агломерации лейкоцитов.

Кроме того, при РАП у детей было выявлено изменение морфологии нейтрофилов, проявившееся снижением сегментации их ядер. Если в норме

нейтрофил содержит 3-4 сегмента, то при РАП количества сегментов снижалось до 2-3. Возможно, это отражает уровень на-пряженности гранулоцитопоеза с выходом незрелых форм, поэтому нами был предложен интегральный по-казатель, отражающий количество незрелых форм нейтрофилов - индекс ядерной сегментации нейтрофилов - ИЯСН. Изменения ПСАЛ и ИЯСН при РАП отражены в та-блице 2, из которой явствует, что изменения ПСАЛ были достоверны, а ИЯСН - недостоверны относительно кон-троля у детей с РАП; различия между группами диффузного и разлитого перитонита были статистически незначимы. Показатель ИЯСН у детей с РАП оказался малоин-формативным, поскольку его изменения носили статистически недостоверный характер, указывая лишь на тенденцию к нарушениям процессов созревания нейтро-филов (таблица 3). показатели спонтанной агломерации лейкоцитов и индекс ядерной сегментации нейтрофилов являются объектами интеллектуальной собственности (патент № IDP 05125, 2001 г.).

По мере развития РАП в системе гемостаза происходят изменения, которые характеризуются достоверным отно-сительно контроля снижением количества тромбоцитов, удлинением АЧТВ и ПВ, что можно трактовать как предпосылку для развития острого ДВС - синдрома при РАП у детей (таблица 4).

Увеличение содержания фибриногена в 1,5-1,6 раза относительно контроля также можно рассматривать как компонент системного воспалительного ответа, так как фибриноген - это реактант острой фазы. Достоверных отличий АЧТВ, ПВ и фибриногена между группами диффузного и разлитого перитонита не было, равно как и количества тромбоцитов.

Таблица 1

Показатели лейкоцитоза и ЛИИ у детей с РАП

Показатель	Контрольная группа, n = 40	Диффузный перитонит, n = 207	Разлитой перитонит, n = 195	Общая группа - РАП, n = 402
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,36 \pm 0,21$	$9,42 \pm 0,91^*$	$12,23 \pm 1,11^*$	$11,03 \pm 0,99^*$
Палочкоядерные, %	$1,2 \pm 0,1$	$9,4 \pm 0,6^*$	$12,5 \pm 1,6^*, **$	$6,1 \pm 0,4^*$
Сегментоядерные, %	$56,8 \pm 1,7$	$62,3 \pm 2,1^*$	$62,5 \pm 1,9^*$	$62,4 \pm 2,0^*$
Эозинофилы, %	$1,30 \pm 0,10$	$0,50 \pm 0,09^*$	$0,30 \pm 0,07^*$	$0,41 \pm 0,08^*$
Лимфоциты, %	$35,4 \pm 0,2$	$24,6 \pm 1,1^*$	$23,6 \pm 0,9^*$	$23,9 \pm 1,1^*$
Моноциты, %	$5,3 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,8^*$	$1,1 \pm 0,9^*$	$2,1 \pm 0,9^*$
ЛИИ	$0,66 \pm 0,1$	$2,26 \pm 0,5^*$	$3,13 \pm 0,8^*$	$2,69 \pm 0,7^*$
СОЭ, мм/час	$7,8 \pm 0,2$	$16,4 \pm 1,1^*$	$17,8 \pm 1,6^*$	$17,1 \pm 1,2^*$

Таблица 2

Содержание СМП, МДА и активность ферментов антиоксидантной системы в крови у детей с РАП

Показатель	Контрольная группа, n = 40	Диффузный перитонит, n = 38	Разлитой перитонит, n = 34	Общая группа - РАП, n = 72
МДА, нмоль/л	$7,1 \pm 0,1$	$12,8 \pm 0,4^*$	$13,6 \pm 0,1^*$	$13,2 \pm 0,3^*$

СМП, УЕ	0,250 ± 0,025	0,501 ± 0,026*	0,581 ± 0,090*	0,539 ± 0,035*
СОД, Е/мг белка	4,20 ± 0,04	1,71 ± 0,05*	1,68 ± 0,01*	1,70 ± 0,03*
КТ, мкат/л	23,5 ± 1,6	12,9 ± 0,7*	13,9 ± 0,2*	13,3 ± 0,5*

Таблица 3

Параметры ПСАЛ и ИЯСН у детей с РАП

Показатель	Контрольная группа, n = 40	Диффузный перитонит, n = 134	Разлитой перитонит, n = 130	Общая группа - РАП, n = 264
ПСАЛ	3,7 ± 0,1	18,5 ± 0,6*	17,8 ± 0,7*	18,1 ± 0,7*
ИЯСН	2,6 ± 0,3	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,2

Таблица 4

Показатели скрининговых тестов системы гемостаза у детей при РАП

Показатель	Контрольная группа, n = 40	Диффузный перитонит, n = 207	Разлитой перитонит, n = 195
Количество тромбоцитов в крови, ×10 ⁹ /л	230,0 ± 3,1	193,1 ± 16,3*	162,2 ± 12,7*
АЧТВ, с	31,0 ± 0,3	34,2 ± 0,5	35,7 ± 0,6*
ПВ, с	18,0 ± 0,2	22,1 ± 0,5	23,7 ± 0,8*
Конц-я фибриногена, г/л	2,8 ± 0,06	4,40 ± 0,10*	4,60 ± 0,04*

*Примечание: * - достоверно от контрольной группы, $p < 0,05$; ** - достоверно относительно*

Таким образом, выраженный воспалительный процесс и эндотоксикоз, неизбежно сопровождающий РАП, оказывает непосредственное воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза, что может быть предпосылкой для нарушений в системе микроциркуляции, усугубляя как поражение брюшины, так и увеличить риск интра- и послеоперационных осложнений.

На основании полученных результатов, можно констатировать, что у детей с РАП имеются признаки синдрома системного воспалительного ответа, эндогенной интоксикации и окислительного стресса, которые имеют одинаковую выраженность как при диффузном, так и при распространенном перитоните, указывая на наличие мембрано деструктивных процессов. Это требует дополнительных корригирующих мероприятий.

Прогрессивное многократное накопление в организме детей с перитонитом продуктов ПОЛ проявилось почти двукратным уменьшением концентрации СОД и каталазы, а также повышением концентрации МДА и СМП более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми детьми.

Дети с РАП относятся к категории тяжелых хирургических пациентов что, вне всякого сомнения, требует проведения адекватной по объему и длительности предоперационной подготовки. Немедленное оперативное вмешательство без коррекции центральной и периферической гемодинамики, гиповолемии и контроля состояния водно-электролитного, кислотно-основного баланса в условиях значительных нарушений гомеостаза организма ребенка является серьезной тактической ошибкой.

Выводы

1. Установлено, что при РАП, независимо от распространенности процесса, прослеживается существенная активация процессов деградации биомолекул, что сопровождается почти двукратным увеличением уровня МДА и СМП на фоне угнетения ферментативного звена антиоксидантной системы - снижение активности СОД в 2,5 раза, а каталазы - в 1,8 раза относительно контроля.

2. Достоверных отличий показателей гемостаза: АЧТВ, ПВ и фибриногена между группами диффузного и разлитого перитонита не установлено, а количество тромбоцитов было достоверно ниже у детей с разлитым перитонитом, что может служить предпосылкой для нарушений в системе микроциркуляции, усугубляя как поражение брюшины, так и увеличивая риск интра- и послеоперационных осложнений.

3. У детей с РАП интенсивность эндогенной интоксикации и окислительного стресса имеет одинаковую выраженность как при диффузном, так и при распространенном перитоните, указывая на наличие мембранодеструктивных процессов.

Использованная литература

1) Sh.A. Yusupov Assessment of the effectiveness of ultrasound sonography among children with appendicular peritonitis // журнал: European science review // издатель: Premier Publishing sro // - 2017.— № 1-2 . — P 161-163.

2) Ш.А. Юсупов Влияние озона на морфологическую структуру брюшины при экспериментальном перитоните//журнал: Уральский медицинский журнал//издатель: М. :Медицина, 2009.— № 7. — С. 86-90.

3) А.М. Шамсиев., Р.Х. Шарипов ., Д.О. Атакулов ., Ш.А. Юсупов., Ж.А. Шамсиев., У.Т. Суванкулов Возрастная динамика липидной пероксидации у детей// журнал: Вестник врача общей практики. Самарканд// — 2001.

4) Ш.А. Юсупов., Ж.О. Атакулов., А.А. Мухаммадиев Дивертикул Меккеля: Диагностические и хирургические критерии// журнал: Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии//издатель: Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов»//—2020.—Т.1,№5.—208.

5) Ш.А. Юсупов Диагностическая значимость ультразвуковой сонографии при аппендикулярных перитонитах у детей// журнал: Байкальский медицинский журнал//издатель: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации// — 2009. —Т. 86, № 3. —С. 138-141.

6) Ш.А. Юсупов Диагностика внутрибрюшных абсцессов в раннем послеоперационном периоде при аппендикулярных перитонитах у детей//журнал: Вестник Уральской медицинской академической науки//издатель: Общество с ограниченной ответственностью Редакция журнала Вестник Уральской медицинской академической науки// — 2009. —№ 3. —С.36-39.

7) А.М. Шамсиев., Ш.А. Юсупов., Д.О. Атакулов., У.Т. Суванкулов., А.К. Шахриев., Ж.А. Шамсиев Диагностика и прогнозирование послеоперационных осложнений при распространенных аппендикулярных перитонитах у детей//журнал: Анналы хирургии//издатель: М. Медицина// — 2000/12. —Т.6, №6. —С.65-68.

8) А.М. Shamsiev., Sh.A. Yusupov., A.K. Shahriev Efficiency of an ultrasound sonography in case of appendicular peritonitis among children//журнал: Здобутки клінічної і експериментальної медицини//издатель: Тернопільська державна медична академія імені ІЯ Горбачевського//—2016. —№2.—С.84-87.

9) А.М. Shamsiev., Sh.A. Yusupov., A.K. Shahriev Ефективність ультразвукової сонографії при апендикулярних перитонітах у дітей// журнал: Здобутки клінічної і експериментальної медицини//—2016. —№2.

10) Ш.А. Юсупов., А.М. Шамсиев., А.К. Шахриев., Ш.Ш. Юсупов., В.У. Сатаев Клиническое обоснование декомпрессии тонкой кишки при распространенном аппендикулярном перитоните у детей//журнал: Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология//издатель: Общество с ограниченной ответственностью «Глобал Медиа технологии»//—2022. — №1(197).—С.62-68.

11) Ш.А. Юсупов., А.М. Шамсиев., Ж.О. Атакулов., Д.А. Джалолов Оценка интенсивности синдрома эндогенной интоксикации у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом//журнал: Медицинский альманах//издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации//—2019.— №5-6 (61). —С.57-61.

12) А. М. Шамсиев., Ш.А. Юсупов., В.А. Рязанцев., К.Р. Бобоёров., Ю.А. Тураев Особенности предоперационной подготовки детей с распространенными формами аппендикулярного перитонита//журнал: Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии//издатель: Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов»//—2013. —Т.3, №1. — С.88-92.

13) Ш.А. Юсупов., У.Т. Суванкулов., Ш.Ш. Юсупов., В.У. Сатаев Прогнозирование и профилактика послеоперационных внутрибрюшных

спаечных осложнений у детей//журнал: Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология//издатель: Общество с ограниченной ответственностью «Глобал Медиа технологии//—2021. —№1 (185).—С. 127-132.

14) А. М. Шамсиев., Ш. А. Юсупов., М. П. Разин , Ж.А.Шамсиев Распространенный аппендикулярный перитонит у детей//издатель: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа ГЭОТАР-Медиа//—2020.—С.208.

15) А.М. Шамсиев., Ш.А. Юсупов Репродуктивная функция женщин, перенёвших в детстве распространённый аппендикулярный перитонит//журнал: Вестник Авиценны//издатель: Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино//—2019.—Т.21, №3.—С.374-379.

16) А.М. Шамсиев., Ш.А. Юсупов., Ю.М. Ахмедов., И.Ю. Ахмедов., Ш.Ж. Шамсиев Спектр микрофлоры при распространенном аппендикулярном перитоните у детей//журнал: Детская хирургия//издатель: Открытое акционерное общество Издательство Медицина//—2020.—Т.24, № S1. —С.94-95.

17) Sh. A. Mukhitdinovich., Sh.A. Yusupov The role of ultrasound sonography in diagnosis of appendicular peritonitis in children//журнал: Наука, техника и образование//издатель: ООО «Олимп»//—2017.—№10 (40).—С.84-88.

18) М.А. Шамсиев., Д.О. Атакулов., Ш.А. Юсупов Экспериментальное изучение влияния озона на течение перитонита и спайкообразование//журнал: Детская хирургия//—2000.—Т.6.—С.22-25.

19) Ш.А. Юсупов., А.М. Шамсиев., Ж.О. Атакулов., А.К. Шахриев Экспериментальное обоснование эффективности озонотерапии при перитоните у детей//журнал: Детская хирургия//издатель: Открытое акционерное общество Издательство Медицина//—2021.—Т.25. №S1.—С-86-86.

20) A.M. Shamsiev., U.T. Suvonkulov., Zh.A. Shamsiev., Sh.A. Yusupov, A.K. Shakhriyev EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF MEDICAL OZONE ON THE ADHESIVE PROPERTIES OF THE PERITONE IN PERITONITIS//European journal of molecular medicine. 2022/10/28. VOL.2 NO.5 (2022). P 84-88

21) Махмудова АН, Ибрагимова ЭФ, Шукурова ДБ, Абдурахмонова ЗЭ, Наимова ЗС. Медицина Узбекистана-достижения и перспективы развития сферы. Достижения науки и образования. 2020(3 (57)):49-52.

22) Махмудова АН. Правовая защита пациентов в сфере здравоохранения в новом Узбекистане. Academic research in educational sciences. 2022(Conference):102-7.

23) Nugmanovna MA, Kamariddinovna KA. Modern biotechnical problems of medicine and their solutions. In Archive of Conferences 2021 Jan 28 (Vol. 13, No. 1, pp. 169-173).

24) Ярмухамедова Н, Ризаев Ж, Хаджиметов А. Изучение взаимодействия эритроцитов крови и параметров иммунной системы у спортсменов-подростков. Журнал биомедицины и практики. 2021;1(4):179-88.

25) Ярмухамедова НА, Хаджиметов АА, Ризаев ЖА, Ризаев ЖА. ЁШ СПОРТЧИЛАРДА ИММУН ФУНКЦИЯ БУЗИЛИШЛАРИНИ БАҲОЛАШ. Биология. 2021(6):132.

26) Nugmanovna MA, Kamariddinovna KF, Farrukhovna KA, Garikovna IA. Legal protection of doctors in the republic of Uzbekistan. Conferencea. 2022 Feb 16:56-61.

27) Nugmanovna MA, Gennadievna AO. PRINCIPLES OF FORMATION OF ENVIRONMENTALLY SIGNIFICANT VALUES AMONG MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS. Thematics Journal of Social Sciences. 2022 Jun 9;8(3).

28) Гарифулина ЛМ, Холмурадова ЗЭ, Лим МВ, Лим ВИ. Психологический статус и пищевое поведение у детей с ожирением. Вопросы науки и образования. 2020(26 (110)):45-50.

29) Гарифулина ЛМ, Кудратова ГН, Гойибова НС. Степень метаболических нарушений у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией. Актуальные вопросы современной науки. 2016 Oct;4:19-23.

30) Ярмухамедова НА, Джураева КС, Самибаева УХ, Бахриева ЗД, Шодиева ДА. Клиническо-эпидемиологические аспекты нейробруцеллеза по данным областной инфекционной клинической больницы города Самарканда. Вестник науки и образования. 2020(18-2 (96)):72-7.

31) Ярмухамедова НА, Якубова НС, Тиркашев ОС, Узакова ГЗ, Ачилова ММ. Функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с хроническими формами бруцеллеза. Достижения науки и образования. 2020(4 (58)):56-60.

32) Ярмухамедова НА, Джураева КС, Самибаева УХ, Бахриева ЗД, Шодиева ДА. Clinical and epidemiological aspects of neurobrucellosis according to the information of samarkand municipal infectious diseases hospital. Вестник науки и образования. 2020(14-2):61-6.

33) Рахимова ВШ, Эгамова ИН, Ярмухамедова НА. ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С. Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. 2020;1