O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

MINISTRY OF HEALTH
OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Turkiston tibbiyot jurnali (1922 yy.), O'rta Osiyo tibbiyot jurnali (1925 yy.)

O‘ZBEKISTON
TIBBIYOT JURNALI



№ 5
2026

O‘ZBEKISTON TIBBIYOT JURNALI

Медицинский журнал Узбекистана | Medical journal of Uzbekistan

ILMIY – AMALIY JURNALI

2026 №5 **ISSN: 0025–830X**

1922 yilning yanvaridan chiqa boshlagan

Ta’sischi – O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi
Jurnal O‘zbekiston Respublikasi matbuot va axborot agentligi tomonidan
2011 yil 12 mayda ro‘yxatga olingan (№138)

DUK “O‘zbekiston tibbiyot jurnali”
Toshkent 2026

BOSH MUHARRIR
Khudoyarov Asilbek Anvarovich

BOSH MUHARRIR O‘RINBOSARI
Kamilov Haydar Pazilovich

MAS‘UL KOTIB
Raximova Muhabbat Azzamat qizi

TAHRIR HAY’ATI

Abdusamatov B.Z.	(O'zbekiston)	Mammadbayli A.	(Azerbaijan)
Akilov X.A.	(O'zbekiston)	Maxkamov K.E.	(O'zbekiston)
Alimov A.V.	(O'zbekiston)	Musabaev E.I.	(O'zbekiston)
Alyavi B.A.	(O'zbekiston)	Muxtorov Sh.T.	(O'zbekiston)
Aripova T.U.	(O'zbekiston)	Nadirxanova N.S.	(O'zbekiston)
Axmedova D.I.	(O'zbekiston)	Najmutdinova D.K.	(O'zbekiston)
Basitxanova E.I.	(O'zbekiston)	Norvapalo K.	(Finland)
Bassi F.	(Italy)	Nazirov F.G.	(O'zbekiston)
Baxromov S.M.	(O'zbekiston)	Parpieva N.N.	(O'zbekiston)
Carrasco D.G.	(Spain)	Pulatova D.Sh.	(O'zbekiston)
Choi Jae Wook	(Korea)	Raivo P.	(Finland)
Daminov B.T.	(O'zbekiston)	Riskiev U.R.	(O'zbekiston)
Ermatov N.J.	(O'zbekiston)	Rizaev J.A.	(O'zbekiston)
Fazilov X.G.	(O'zbekiston)	Rizaev K.S.	(O'zbekiston)
Gaffarov S.A.	(O'zbekiston)	Sabirov U.Yu.	(O'zbekiston)
Gafurov G.G.	(O'zbekiston)	Safoev B.B.	(O'zbekiston)
Gavrilova T.V.	(Rossiya)	Sergeeva N.	(Rossiya)
Djumanov B.A.	(O'zbekiston)	Shadmanov A.K.	(O'zbekiston)
Hufnagel M.	(Germany)	Shayxova G.I.	(O'zbekiston)
Inoyatov A.Sh.	(O'zbekiston)	Sidikov A.A.	(O'zbekiston)
Inoyatova F.I.	(O'zbekiston)	Soatov T.S.	(O'zbekiston)
Irismetov M.E.	(O'zbekiston)	Sobirov J.M.	(O'zbekiston)
Iskandarov A.I.	(O'zbekiston)	Sokolovich N.A.	(Rossiya)
Iskandarov T.I.	(O'zbekiston)	Tadjiev B.M.	(O'zbekiston)
Islomov M.S.	(O'zbekiston)	Teshaev Sh.J.	(O'zbekiston)
Ismailov U.S.	(O'zbekiston)	Tillyashayxov M.N.	(O'zbekiston)
Ismoilov S.I.	(O'zbekiston)	Tulyaganov D.B.	(O'zbekiston)
Isroilov R.I.	(O'zbekiston)	Turaev F.F.	(O'zbekiston)
Kariev G‘.M.	(O'zbekiston)	Tuychiev L.N.	(O'zbekiston)
Karimov Sh.I.	(O'zbekiston)	Ubaydullaev A.M.	(O'zbekiston)
Karimov X.Ya.	(O'zbekiston)	Xakimov M.Sh.	(O'zbekiston)
Kim Chen Wo	(Korea)	Xaydarov N.Q.	(O'zbekiston)
Komilov X.M.	(O'zbekiston)	Xodjibaev A.M.	(O'zbekiston)
Kostadinov D.	(England)	Xodjibekov M.X.	(O'zbekiston)
Kramer M.	(Germany)	Yüksel Özkan	(Turkey)
Kuldjanov D.	(USA)	Yusupaliev B.K.	(O'zbekiston)
Kurbanov R.D.	(O'zbekiston)	Yusupov A.F.	(O'zbekiston)
Madazimov M.M.	(O'zbekiston)	Zuccotti G.V.	(Italy)
Makieva K.B.	(Кыргызстан)	Zufarova SH.A.	(O'zbekiston)
Yuldasheva D.S.	(O'zbekiston)		

DUK “O‘zbekiston tibbiyot jurnali
100047, Toshkent shahri, Mahtumkuli ko‘chasi 103, 4.
Tel.: +99871 289 14 57
www.dukmedjournal.uz

QADRLI HAMKASBLAR!

Hozirgi kunda respublikamizda sog'liqni saqlash tizimini takomillashtirish bo'yicha keng ko'lamli ishlar amalga oshirilmoqda, kasalliklarni o'z vaqtida aniqlash va kompleks davolashga qaratilgan qator vazifalar belgilab olingan.

Salomatlik – insonning birlamchi ehtiyoji, istagi hisoblanadi. Shu bois davlatimiz rahbari bu masalaga alohida e'tibor qaratib, sohani izchil rivojlantirib kelmoqda. Mamlakatimizda milliy tibbiyot va farmatsevtika ta'limini modernizatsiya qilish, ushbu sohaga xalqaro ta'lim standartlarini joriy etish, aholi salomatligini muhofaza qilishning dolzarb muammolari bo'yicha kompleks ilmiy tadqiqotlar olib borishning samarali tizimini yaratish bo'yicha izchil chora–tadbirlar amalga oshirilmoqda.

Yuksak hurmat bilan yurtimiz tibbiyot xodimlariga murojaat qilar ekanman, xalqimiz salomatligini ta'minlashga hamda ilm–fan rivojiga qo'shib kelayotgan ulkan hissangiz uchun chin dildan minnatdorchilik bildirmoqchiman.

Shu nuqtai nazardan qaraganda, biz yangi zamonaviy nashrda qayta tiklanayotgan "O'zbekiston tibbiyot jurnali» respublikamizning ilg'or tibbiyot ilmiy tafakkurini o'rganish, erishilgan innovatsiya va ixtirolarni ommalashtirish, g'oyalarni ko'rib chiqish va muhokama qilish uchun yetakchi muhokamalar maydoni sifatida shakllantirish va tibbiyotning barcha yo'nalishlarini takomillashtirish ko'zda tutilgan.

Jurnal o'zbek, rus va ingliz tillarida, shu jumladan elektron shaklda har 2 oyda chop etiladi. Tahririyatning yangi tarkibi tomonidan jurnalni xalqaro maqomga olib chiqishga har tomonlama harakat qilinadi va uni xorijiy ilmiy nashrlarning elektron saytlariga joylashtirish huquqi shakllantiriladi.

Tahririyat nomidan mamlakatimizdagi barcha manfaatdor va ma'suliyatli tibbiyot xodimlarini "O'zbekiston tibbiyot jurnali» faoliyatida, uning mazmun–mohiyatini shakllantirishda faol ishtirok etishga taklif qilaman. Mualliflar uchun qoidalar va nashrlarga qo'yiladigan talablar bilan jurnalning ilovasida tanishishingiz mumkin.

Bosh muharrir

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В настоящее время ведется большая работа по совершенствованию системы здравоохранения в нашей республике, определен ряд задач, направленных на своевременную диагностику и комплексное лечение заболеваний.

Здоровье – это основная потребность и желание человека. Поэтому глава нашего государства уделяет этому вопросу особое внимание и последовательно развивает отрасль. В нашей стране принимаются последовательные меры по модернизации национального медицинского и фармацевтического образования, внедрению международных образовательных стандартов в этой области, созданию эффективной системы комплексных научных исследований по актуальным проблемам здравоохранения населения.

Обращаясь с большим уважением к медицинским работникам нашей страны, хотел бы искренне поблагодарить Вас за большой вклад в обеспечение здоровья нашего народа и развитие науки.

С этой точки зрения «Медицинский журнал Узбекистана», который мы возрождаем в новом современном издании, призван сформировать ведущую дискуссионную площадку для изучения передовой медицинской научной мысли нашей республики, популяризации достигнутых инноваций и изобретений, учитывая и обсуждение идей, и улучшение всех областей медицины.

Журнал выходит каждые 2 месяца на узбекском, русском и английском языках, в том числе в электронном виде. Новый редакционный коллектив приложит все усилия для придания журналу международного статуса и формирования права на его размещение на электронных площадках зарубежных научных изданий.

От имени редакции приглашаю всех заинтересованных и ответственных медицинских работников нашей страны принять активное участие в деятельности «Медицинского журнала Узбекистана» и в формировании его содержания.

Главный редактор

DEAR COLLEAGUES!

Currently, a lot of work is being done to improve the healthcare system in our republic; a number of tasks have been identified aimed at timely diagnosis and comprehensive treatment of diseases.

Health is a basic human need and desire. Therefore, the head of our state pays special attention to this issue and is consistently developing the industry. Our country is taking consistent measures to modernize national medical and pharmaceutical education, introduce international educational standards in this area, and create an effective system of comprehensive scientific research on current public health issues.

Addressing the medical workers of our country with great respect, I would like to sincerely thank you for your great contribution to ensuring the health of our people and the development of science.

From this point of view, the "Medical Journal of Uzbekistan," which we are reviving in a new modern edition, is intended to form a leading discussion platform for studying the advanced medical scientific thought of our republic, popularizing the achieved innovations and inventions, taking into account both the discussion of ideas and the improvement of all areas of medicine.

The magazine is published every 2 months in Uzbek, Russian and English, including in electronic form. The new editorial team will make every effort to give the journal international status and create the right to publish it on electronic platforms of foreign scientific publications.

On behalf of the editors, I invite all interested and responsible medical workers in our country to take an active part in the activities of the "Medical Journal of Uzbekistan" and in the formation of its content.

Chief Editor

ОГЛАВЛЕНИЕ – МУНДАРИЖА

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Rasulov F. X., Xakimov R. A. / Aholining gigiyenik savodxonligi va oziq-ovqat bilan muomala amaliyoti o'tkir ichak infeksiyalari xavf omili sifatida……11

Иноятова Н. М., Темирова У. В. / Организованный впч-скрининг как инструмент выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии: результаты пилотного проекта в г.Чирчик……18

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Джураев Ж. А., Облоқулов Ғ. О., Соатов И. О. / Турли генезли бурун деформацияларини реконструктив даволашнинг замонавий усуллари……25

Юлдашова Р. У. / Ранняя диагностика когнитивных нарушений в практике семейного врача: диагностические критерии, факторы сосудистого риска и возможности мультимодальной нейропротекции……33

Умаралиев Ф. А., Юлдашева Г. Р., Хаджиметов А. А. / Оценка эффективности блокаторов калиевых каналов при экзокринной недостаточности поджелудочной железы……42

Soatov I. O. / Analysis of clinical and functional examination methods in the diagnosis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps……47

Mirzayev S. P. / Clinical analysis of endonasal endoscopic maxillary sinus cyst surgery via the inferior nasal meatus……54

Hayitmurodov D. E. / Methods for organizing treatment and rehabilitation of patients with purulent-necrotic complications of the maxillofacial region in systemic vasculitis……60

Norjigitov F. N., Djuraev J. A., Shamsiyev Dj. F. / Operatsiyadan oldingi knkt yordamida burun klapani obstruksiyasini baholash: diagnostik mezonlar, tasviriy belgilar va klinik ahamiyati…..66

Abdukomilov A.M., Fayzullayeva Sh. S., Xamidullayeva G. A., Abdullayeva G. J., Yusupova H. F., Xonberdiyeva N. R. / Dislipidemik gipertenziyada polipill terapiyasi: kardiovaskulyar xavfni kamaytirish va organoproteksiyaning yangi imkoniyatlari……72

Бабаджанова Ф. Р., Агзамова Ш. А., Хайбулина З. Р. / Эффективность персонализированной нутритивно-метаболической коррекции у детей раннего возраста с врождёнными пороками сердца……80

Rejapova N. Sh., Asrankulova D. B., Akhmedova N. M., Komilova M. O. / Homila o'sishining kechikishida klinik belgilar va alfa-fetoproteinning diagnostik ahamiyati……87

Sabirov Dj. R., Bababekov U. X. / Keksa yoshdagi bemorlarda yoshga bog'liq giperkifoz va mushak-fassial rigidlikni personallashtirilgan konservativ korreksiya qilish samaradorligi: randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqot……94

Шукурова М. Р., Иргашева С. У. / Влияние менопаузальной гормональной терапии на качество жизни и метаболический статус женщин после двусторонней

овариоэктомии.....101

Хайдарова Г.А., Алиева А.В., Тригулова Р.Х. / Кардиоваскулярная автономная нейропатия при сахарном диабете 2 типа: клинико-диагностический анализ на основе тестов юинга и опросника автономных симптомов.....110

Суюнов Н. Д., Алимова Х. Р. / Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлиги кўрсаткичларини баҳолаш.....124

Ikhtiyarova G. A., Kudratova D. Sh. / Impact of glycosaminoglycan-enriched transfer media on the prolongation of euploid embryo implantation in age-stratified patients with recurrent assisted reproductive failures.....133

Ikhtiyarova G. A., Kudratova D. Sh. / Integrative system for bioinformatic prediction of reproductive toxicity and embryological failure in couples with recidivistic art disruptions.....138

Латипова Г. Г., Насирова У. Ф. / Особенности полиморфизма генов IL17A rs2275913 (G-197a) и IL6 rs1800795 (C-174G) у новорожденных с некротизирующим энтероколитом.....143

Кадиров А. А., Худайбердиев Қ. Т., Турсунов Қ. К. / Субаксиал бўйин умуртқалари синиб-чиқишларида неврологик ва функционал бузилишларнинг клиник-диагностик ўзаро боғлиқлиги.....151

Наубетова С. Д. / Разработка и клиническая валидация авторской шкалы b-ponv score для прогнозирования послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии.....159

Rakhimova M. B., Akhmedov Kh. S. / Clinical significance of anti-carbamylated protein antibodies in acpa-positive and acpa-negative rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in the uzbek population.....170

Каххаров А. Ж., Зайнутдинов Н. О., Махкамова Д. Э. / Профилактика радиационного орального мукозита как фактор повышения переносимости лучевой терапии рака полости рта.....177

Самиева Г. У., Бахранова М. Ш. / Иммуногистохимическая характеристика морфофункционального ремоделирования слизистой оболочки гортани при экспериментальном хроническом ларингите.....184

Шарипова С. М., Худайбурганов М. Р. / Корреляционные взаимосвязи материнского метаболического статуса с показателями билирубинового обмена у детей с затяжной неонатальной желтухой.....192

Каримов Ш. И., Юлбарисов А. А., Алиджанов Х. К., Абдурахмонов С. Ш., Ризаев А. Т., Косимов Н. Г. / Хирургическое лечение хронической сосудисто-мозговой недостаточности у больных с высоким периоперационным риском.....200

Таленова В. А., Алиева А. В. / Взаимосвязь между функцией щитовидной железы, метаболическими нарушениями и структурными изменениями печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.....214

Акбаров А. Н., Зиядуллаева Н. С., Туляганов Ж. Ш. / Клинико-лабораторная эффективность персонализированного стоматологического сопровождения пациентов с гиперацидными, гипоацидными заболеваниями желудка и после бариатрических операций……223

Urumboeva Z. O., Karimova N. I. / Mukovitsidoz bilan bog'liq bo'lmagan bronxoektaz bilan kasallangan bolalarda kasallikning klinik va mikrobiologik xususiyatlari……229

Разикова И. С., Ходжаева Ш. К., Разикова Г. Р. / Болаларда атопик дерматитнинг клиник оғирлиги билан молекуляр сенсибилизация профилларининг ўзаро боғлиқлиги……235

Isakova D. B., Egamberdiyeva I. Y. / Tug'ruqdan keyingi davrda ayollarda chanoq tubi disfunktsiyasining klinik va anatomik xususiyatlarini pfdi-20 hamda pop-q tizimlari asosida kompleks baholash……246

Салаева М. С., Исмоилова Ф. Р. / Diagnostic significance of glomerular filtration rate estimated using creatinine and Cystatin C in chronic obstructive pulmonary disease……254

ОБЗОРНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Абдуллаева Д. Т. / Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение бронхиальной астмы у детей……261

Сабиров Дж. Р., Собиров Ж. Г., Мамажанов М. А. / Тирик донордан жигар трансплантациясидан кейинги эрта даврда допплер ультратовуш мониторинги: физиологик мослашув, хавфли паттернлар ва талқин чегаралари……271

Rasulov F. X., Xakimov R. A. / Oziq-ovqat xavfsizligi xavf omillari bilan bog'liq kasalliklar profilaktikasining zamonaviy yondashuvlari va uslubiy muammolari……283

Abdullaeva D. G'., Razikov F. I. / Gluten saqlovchi oziq-ovqat mahsulotlarining inson salomatligiga ta'siri va ularni nazorat qilish usullari sharhi……289

Sabirov Dj. R., Parpiyev B. U. / Bolalarda neyroblastomaning kimyoterapiyaga sezuvchanligi va dori vositalariga rezistentligi: zamonaviy biomarkerlar hamda multiparametrik prognozlash istiqbollari……304

Сабиров Дж. Р., Султон Ш. Р. / Иммунная реконституция после аллогенной трансплантации у детей с острыми лейкозами……311

Бегалиева Р. М. / Иммунная тромбоцитопения у взрослых: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения……321

Мирджураева Н. Р. / Персонализированная нейро-гастроэнтерологическая модель диагностики и реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра……334

Муминджанова М. З. / Пролактин-секретирующая микроаденома гипофиза и репродуктивная функция женщин: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении……345

Убайдуллаева З. И., Хазраткулова Ш. А. / Подклассы IGG и рецептор CD16A как маркеры тяжести резус-конфликта……355

Арсланов О. У., Туляганов Ж. Ш., Ражабова Б. Р. / Оптимизация клинико-лабораторных этапов изготовления ортопедических конструкций с применением cad/cam-технологий……364

Разикова И. С., Позилов Д. К. / Псевдоаллергик ҳолатларнинг клиник-патогенетик хусусиятлари: замонавий қарашлар……374

Махсумова И. Ш., Каримова М. К. / Проявление сахарного диабета 1 типа на слизистой оболочке полости рта у детей……386

Шавази Н. М., Самиева Ш. У., Олимжонова Ф. О., Олимжонова З. О. / Особенности перинатальных поражений центральной нервной системы при неонатальных гипербилирубинемиях……392

Самиева Г. У., Эрназаров А. Э., Олимжанова З. О. / Современные представления о морфофункциональных изменениях слизистой носа при хроническом риносинусите с искривлением перегородки……400

Рустамова Х. М. / Режимы дозирования таргетных препаратов и протокол комбинированной схемы при лангергансоклеточном гистиоцитозе у детей: опыт нпмц доги и обзор литературы……406

Махкамова М. М., Нуриллаева Н. М., Ортикбоев Ж. О. / Сравнительная клиническая ценность липидных и атерогенных индексов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом: фокус на остаточном сердечно-сосудистом риске……413

МЕДИЦИНСКИЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИССКУСТВЕННЫЙ ИНТЕЛЕКТ

Ризаев Ж. А., Зайнутдинов М. О. / Иерархия радиомических признаков структурной неоднородности при медикаментозно-ассоциированном остеонекрозе челюстей……422

РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Boymuradov Sh. A., Kurbanov Y. Kh., Soatov I. O. / Morphological characteristics of purulent-necrotic maxillofacial lesions of different etiologies……430

Авезова М. З., Рустамова Х. М., Пулатова Н. А. / Диагностические возможности миелограммы в детской онкогематологической практике в НПМЦДОГИ……438

Shatursunov Sh. Sh., Musaev R. S., Maxamatov F. R., Dusmatov U. A. / Surgical treatment of cervical intervertebral disc herniations using posterior endoscopic discectomy……443

Шатурсунов Ш. Ш., Коракулов К. Х., Мусаев Р. С., Дусматов У. А. / Спондилолизный спондилолистез: клиника, диагностика и тактика хирургического лечения……453

Абдуллаев Н. У., Нарбаев З. К. / Цереброваскуляр касалликлар (ЦВК) билан хасталанган турли ёш контингентида буйракларнинг конфокал мультиплексли морфометрик кўрсаткичлари ва солиштирма таҳлили……470

Саидова М. М., Умаров Ф. Х. / Ревматоид артритли беморларда жигар шикастланишининг

клиник ва инструментал хусусиятлари.....476

Ходжаев А. В., Аллабергенов А. Ж., Турсымуратова У. М. / Результаты маммографического скрининга женщин республики каракалпакстан за 2025 год: стадийная структура рака молочной железы и возрастные особенности.....481

Тиляков А. Б., Мирзаев А. Г., Ахмедов А. Э., Арифджанов К. С. / Реконструкция тазобедренного сустава при подвывихе и вывихе бедра у детей с церебральным параличом: результаты варизирующей деротационной остеотомии в сочетании с ацетабулопластикой.....489

Набиева У. П., Туйчиев Ш. Т. / Иммуновоспалительные и аутоиммунные нарушения у больных при постковидном синдроме с психологическими нарушениями.....498

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ганиев А. К., Сабирова Р. А. / Роль моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и матриксных металлопротеиназ-9 и -2 в патогенезе экспериментального хронического панкреатита.....505

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Shodiyev I. S. / O‘ng bo‘lmachaga perforatsiya bilan asoratlangan valsalva sinusining nekoronar anevrizmasini transtorakal exokardiografiya yordamida aniqlash.....511

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Авезова М. З., Рахимова Н. М. / Оценка прогностической ценности, адаптации к нагрузкам и связь генов маркеров витамина D у спортсменов циклических видов спорта Узбекистана.....518

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Даминова Л.Т., Муминова С. У., Насирова Х. К., Мирзаева У. З., Халимова Н.Ю. / Влияние интрадиализной физической нагрузки на динамику кардиоспецифических биомаркеров у больных сахарным диабетом 2 типа на программном гемодиализе.....527

Сабиров У. Ю., Бабаджанов О. А., Султанов Б. А. / Клинико-генетические особенности красного плоского лишая при различных генотипах полиморфизма c-589t гена il-4.....534

Дусмухамедов М. З., Алиев А. М., Дусмухамедов Ш. М. / Патогенетические аспекты развития ранних осложнений уранопластики.....540

Дусмухамедова А. Ф., Нигматова И. М., Дусмухамедов Д. М. / Комплексная клинико-морфологическая оценка и планирование ортодонтического лечения пациентов с сочетанными аномалиями окклюзии у детей.....547

Қурбонов А.К., Абдуллаева М.И., Джаббарова Д. Х./Метаболик синдром оқибатида юрак-қон томир касалликлари ривожланишида лептин рецептори гени (lepr, q223r, rs1137101) полиморфизмининг аҳамияти.....554

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

UO'K: 613.2:614.44:316.66(575.12)

AHOLINING GIGIYENIK SAVODXONLIGI VA OZIQ-OVQAT BILAN MUOMALA AMALIYOTI O'TKIR ICHAK INFEKSIYALARI XAVF OMILI SIFATIDA

Rasulov Fozil Xasanovich *- t.f.n., dotsent, Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti Mikrobiologiya, virusologiya, immunologiya kafedrasi mudiri.*
Xakimov Rahmatillo Abdusalomovich *- Central Azian Medical University Xalqaro tibbiyot universiteti katta o'qituvchisi*

Tadqiqot maqsadi. O'tkir ichak infeksiyalari bilan statsionar davolangan bemorlarda gigiyenik savodxonlik darajasini va oziq-ovqat bilan muomala amaliyotini baholash hamda ularning o'zaro aloqasi va kasallanish bilan bog'liqligini aniqlash.

Materiallar va usullar. 201 nafar bemor bir vaqtli analitik dizayn asosida tekshirildi. Sakkizta xulq-atvor ko'rsatkichidan 0-100 ballli sub-shkala shakllantirildi. Taqqoslash Mann-Uitni va Kruskal-Uollis mezonlari, chastotalar tahlili χ^2, bog'liqliklar Spirmen korrelyatsiyasi bilan bajarildi; effekt kattaligi rank-biserial r va η^2 orqali ifodalandi.

Natijalar. Xulq-atvor sub-balli o'rtacha 38,87 ± 8,34 ni tashkil etdi (95 % II: 37,71-40,02). Gigiyenik bilim darajasi bo'yicha aniq gradient aniqlandi: yuqori - 28,60 ± 7,17, o'rta - 40,03 ± 6,95, past - 43,45 ± 6,47 ball ($H = 59,64$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,291$). Bilim darajasi ma'lumot bilan kuchli bog'liq: oliy ma'lumotlilarning 4,0 foizida, o'rta maxsus ma'lumotlilarning 31,0 foizida bilim darajasi past ($\chi^2 = 48,53$; $p < 0,001$). Xavfli amaliyotlarning tarqalganligi yuqori: yaroqlilik muddati doim tekshirilmaydi - 95,0 %, xom va tayyor mahsulot alohida to'g'ralmaydi - 86,6 %, sabzavot va mevalar doim yuvilmaydi - 73,1 %. Xulq-atvor sub-balli 12 oylik O'IK epizodlari soni bilan ishonchli bog'liq bo'ldi ($\rho = +0,216$; $p = 0,002$).

Xulosa. Gigiyenik savodxonlik xulq-atvor xavf profilining asosiy belgilovchisi bo'lib, uning variatsiyasining 29,1 foizini izohlaydi. Sanitariya-ma'rifiy ish o'rta maxsus ma'lumotli va qishloq aholisiga yo'naltirilishi lozim.

Kalit so'zlar: gigiyenik savodxonlik, oziq-ovqat bilan muomala, xulq-atvor xavf omillari, o'tkir ichak infeksiyalari, sanitariya-ma'rifiy ish, Farg'ona viloyati.

Цель исследования. Оценить уровень гигиенической грамотности и практику обращения с пищевыми продуктами у больных острыми кишечными инфекциями, находившихся на стационарном лечении, и установить их взаимосвязь и связь с заболеваемостью.

Материалы и методы. Обследован 201 пациент в рамках одномоментного аналитического дизайна. На основе восьми поведенческих показателей сформирована 0-100-балльная субшкала. Сравнения проведены критериями Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, анализ частот - χ^2, связи - корреляцией Спирмена; размер эффекта выражен через rank-biserial r и η^2.

Результаты. Поведенческий суббалл составил в среднем 38,87 ± 8,34 (95 % ДИ: 37,71-40,02). Выявлен отчётливый градиент по уровню гигиенических знаний: высокий

- 28,60 ± 7,17, средний - 40,03 ± 6,95, низкий - 43,45 ± 6,47 балла (H = 59,64; p < 0,001; η^2 = 0,291). Уровень знаний тесно связан с образованием: низкий уровень отмечен у 4,0 % лиц с высшим и у 31,0 % лиц со средним специальным образованием (χ^2 = 48,53; p < 0,001). Распространённость рискованных практик высока: срок годности проверяется не всегда - 95,0 %, сырые и готовые продукты не разделяются - 86,6 %, овощи и фрукты моются не всегда - 73,1 %. Поведенческий суббалл достоверно связан с числом эпизодов ОКИ за 12 месяцев (ρ = +0,216; p = 0,002).

Заключение. Гигиеническая грамотность является основной детерминантой поведенческого профиля риска, объясняя 29,1 % его вариации. Санитарно-просветительная работа должна быть направлена на лиц со средним специальным образованием и сельское население.

Ключевые слова: гигиеническая грамотность, обращение с пищевыми продуктами, поведенческие факторы риска, острые кишечные инфекции, санитарное

Objective. To assess the level of hygienic literacy and food handling practices among patients hospitalised with acute intestinal infections, and to establish their interrelation and association with morbidity.

Materials and Methods. A total of 201 patients were examined in a cross-sectional analytical design. A 0-100 point subscale was constructed from eight behavioural indicators. Comparisons used the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests, frequency analysis used χ^2, and associations were assessed by Spearman correlation; effect sizes were expressed as rank-biserial r and η^2.

Results. The behavioural subscore averaged 38.87 ± 8.34 (95 % CI: 37.71-40.02). A clear gradient by hygienic knowledge level was identified: high - 28.60 ± 7.17, medium - 40.03 ± 6.95, low - 43.45 ± 6.47 points (H = 59.64; p < 0.001; η^2 = 0.291). Knowledge level was closely associated with education: a low level was recorded in 4.0 % of those with higher education and in 31.0 % of those with secondary specialised education (χ^2 = 48.53; p < 0.001). The prevalence of risky practices is high: expiry dates are not always checked - 95.0 %, raw and ready-to-eat foods are not separated - 86.6 %, vegetables and fruits are not always washed - 73.1 %. The behavioural subscore was significantly associated with the number of AII episodes over 12 months (ρ = +0.216; p = 0.002).

Conclusion. Hygienic literacy is the principal determinant of the behavioural risk profile, explaining 29.1 % of its variance. Health education should target persons with secondary specialised education and the rural population.

Keywords: hygienic literacy, food handling, behavioural risk factors, acute intestinal infections, health education, Fergana region.

Dolzarbligi. Oziq-ovqat orqali yuqadigan kasalliklar profilaktikasida iste'molchining bilimi va xulq-atvori mustaqil bo'g'in sifatida e'tirof etiladi. A. V. Pogojeva va Ye. A. Smirnova (2020) aholi uchun ko'p darajali ta'lim dasturlarining ahamiyatini asoslaydilar [9]; A. I. Novikov (2020) fuqarolarni sog'lom turmush tarziga motivatsiya qilish tizimini shakllantirish masalasini ko'taradi [7]. S. A. Kosobutskaya va hammualliflari (2019) ovqatlanish xulq-atvorining sog'lom turmush tarzini shakllantirishdagi rolini tahlil qiladilar [3], N. A. Lebedeva-Nesevrya va hammualliflari (2024) esa iste'molchi tanlovi mezonlarini xavf tahlili kontekstida ko'rib chiqadilar [6].

Alohida aholi guruhlarida ovqatlanish tuzilmasi va xulq-atvorining xavf omili sifatidagi roli Ye. V. Kruglikova va hammualliflari [4] hamda S. N. Lebedeva va S. D. Jamsaranova [5] tomonidan talabalar misolida, Ye. S. Bogomolova va hammualliflari [1] hamda I. I. Novikova va hammualliflari [8] tomonidan bolalar misolida o'rganilgan. N. V. Zaytseva va hammualliflari (2024) xavf omillarining alimentar-bog'liq patologiyalar shakllanishidagi hissasini miqdoriy baholash metodikasini taklif etadilar [2]. Shu bilan birga, O'zbekiston aholisining oziq-ovqat

xavfsizligi bo‘yicha bilimi va amaliyotini o‘rgangan nashrlar amalda mavjud emas, bu esa mahalliy materialdagi tadqiqotni dolzarb qiladi.

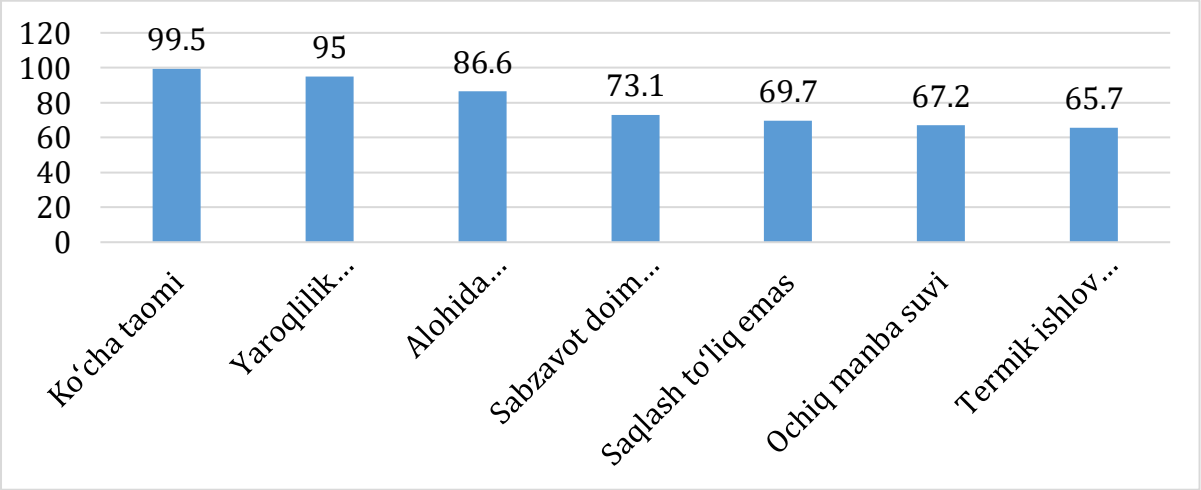
Tadqiqot maqsadi. O‘tkir ichak infeksiyalari bilan statsionar davolangan bemorlarda gigiyenik savodxonlik darajasini va oziq-ovqat bilan muomala amaliyotini baholash, ularning ijtimoiy-demografik belgilovchilarini hamda kasallanish bilan bog‘liqligini aniqlash.

Materiallar va usullar. Tadqiqot Farg‘ona viloyati sharoitida bir vaqtli analitik kuzatuv dizayni asosida bajarildi; kuzatuvga 18 yosh va undan katta, tashxisi laborator tasdiqlangan 201 nafar bemor kiritildi.

Xulq-atvor profilini integral baholash uchun sakkizta ko‘rsatkich ajratildi: ovqatdan oldin qo‘l yuvish, sabzavot va mevalarni yuvish, termik ishlov berish yetarliligi, qaynatilmagan sut iste’moli, uy sharoitida tayyorlangan konservalardan foydalanish, ochiq manbalardan suv ichish, ko‘cha taomini iste’mol qilish va xom hamda tayyor mahsulotlar uchun alohida to‘g‘rash taxtalaridan foydalanish. Har bir ko‘rsatkich uch pog‘onali shkalada (0 - xavf yo‘q, 1 - oraliq, 2 - yuqori xavf) baholandi; sub-ball X = (∑ball) / 16 × 100 formulasi bo‘yicha standartlashtirildi. Gigiyenik bilim darajasi alohida uch pog‘onali shkalada qayd etildi.

Statistik ishlov Python 3 muhitida (SciPy, pandas) bajarildi. Normallik gipotezasi rad etilgani sababli (Shapiro-Uilk, $p < 0,001$) noparametrik mezonlar qo‘llanildi: Mann-Uitni U-mezoni va Kruskal-Uollis H-mezoni. Chastotalar tahlilida Pirson χ^2 mezoni, bog‘liqliklarni baholashda Spirmen rang korrelyatsiyasi ishlatildi. Effekt kattaligi rank-biserial r va η^2 orqali ifodalandi. Ahamiyat darajasi $p < 0,05$.

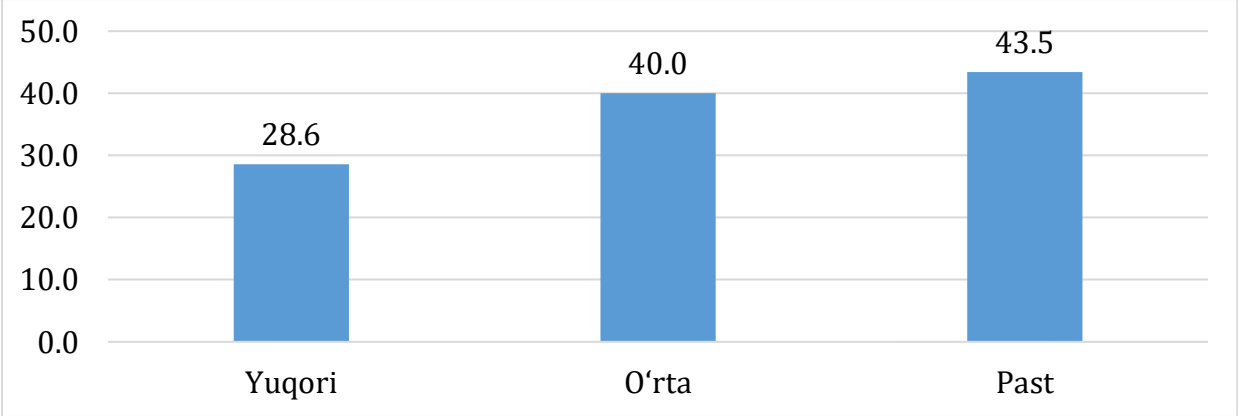
Tadqiqot natijalari va uning muhokamasi. Xavfli xulq-atvor amaliyotlarining tarqalganligi 1-rasmda keltirilgan.



1-rasm. Xavfli amaliyotlarning tanlanmadagi tarqalganligi (%)

Qaynatilmagan sut bo‘yicha “umuman iste’mol qilinmaydi” javobining bitta ham qayd etilmagani savol formulirovkasi yoki kodlash bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin va qo‘shimcha tekshiruvni talab qiladi. Qo‘l yuvish bo‘yicha respondentlarning 98,0 foizi “doim” javobini berdi; bu ko‘rsatkich boshqa gigiyenik amaliyotlar darajasi bilan mos kelmaydi va ijtimoiy ma’qullanish tomon siljish (social desirability bias) namunasi sifatida talqin qilinishi lozim.

Gigiyenik bilim darajasining roli. Bilim darajasi bo‘yicha uch toifa o‘rtasida yuqori darajada ishonchli farq aniqlandi ($H = 59,64$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,291$). Farq gradiyent ko‘rinishida namoyon bo‘ldi (1-jadval, 2-rasm). η^2 qiymati xulq-atvor sub-balidagi variatsiyaning 29,1 foizi bilim darajasi bilan bog‘liqligini ko‘rsatadi.



2-rasm. Xulq-atvor sub-ballining gigiyenik bilim darajasi bo‘yicha taqsimoti (ball)

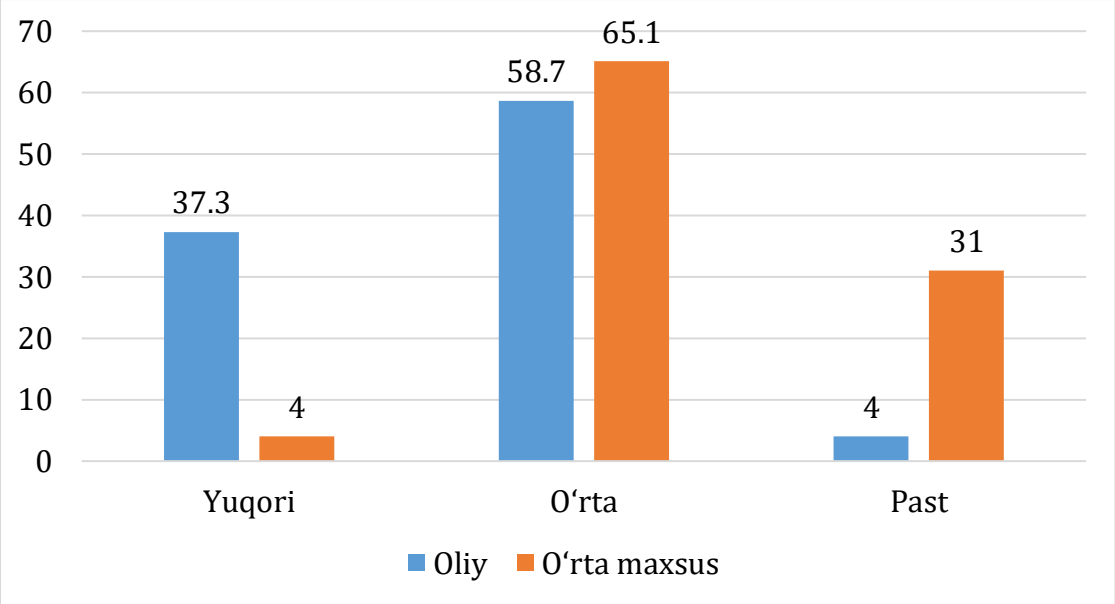
1-jadval. Xulq-atvor sub-ballining guruhlararo taqqoslanishi

Guruhlar	n	M ± SD	p	r / η^2
Bilim darajasi yuqori	33	28,60 ± 7,17	< 0,001	η^2 = 0,291
Bilim darajasi o‘rta	126	40,03 ± 6,95		
Bilim darajasi past	42	43,45 ± 6,47		
Oliy ma’lumot	75	35,08 ± 8,77	< 0,001	r = 0,39
O‘rta maxsus ma’lumot	126	41,12 ± 7,22		
Shahar	62	34,58 ± 7,90	< 0,001	r = 0,43
Qishloq	139	40,78 ± 7,83		
Erkaklar	87	38,15 ± 7,32	0,130	r = 0,12
Ayollar	114	39,42 ± 9,04		

Izoh: taqqoslash Mann–Uitni U-mezoni (ikki guruh) va Kruskal–Uollis H-mezoni (uch guruh) bilan o‘tkazilgan. Effekt kattaligi ikki guruhli taqqoslashda rank-biserial korrelyatsiya (r), uch guruhli taqqoslashda η^2 koeffitsiyenti bilan ifodalangan; r ≥ 0,50 — katta, 0,30–0,49 — o‘rtacha, < 0,30 — kichik effekt. p qiymati har bir taqqoslash uchun bir marta, guruhlar juftligining birinchi qatorida keltirilgan.

Ma’lumot darajasi va yashash joyi bo‘yicha farqlar ishonchli, jins bo‘yicha esa ahamiyatsiz bo‘ldi. Bu Ye. S. Bogomolova va hammualliflari (2016) tomonidan qayd etilgan ijtimoiy-gigiyenik omillarning ovqatlanish holatini shakllantirishdagi yetakchi rolini tasdiqlaydi [1]. Ye. P. Potapkina va hammualliflari (2025) ham maktab yoshidagi aholi misolida ovqatlanish xulq-atvori bilan bog‘liq xavf omillarining ijtimoiy tabaqalanishini qayd etganlar [10].

Bilim darajasining ijtimoiy belgilovchilari. Gigiyenik bilim darajasi ma’lumot bilan kuchli bog‘liq bo‘ldi (χ^2 = 48,53; p < 0,001; 3-rasm). Oliy ma’lumotlilarning 37,3 foizida bilim darajasi yuqori va atigi 4,0 foizida past; o‘rta maxsus ma’lumotlilarda esa mos ravishda 4,0 va 31,0 foizni tashkil etadi. Yashash joyi bo‘yicha ham ishonchli farq aniqlandi (χ^2 = 6,85; p = 0,033): bilim darajasi past bo‘lganlar qishloqda 25,9 foizni, shaharda 9,7 foizni tashkil etdi. Ma’lumot kodi bilan bilim kodi o‘rtasidagi korrelyatsiya ρ = +0,476 (p < 0,001) ni tashkil etdi.



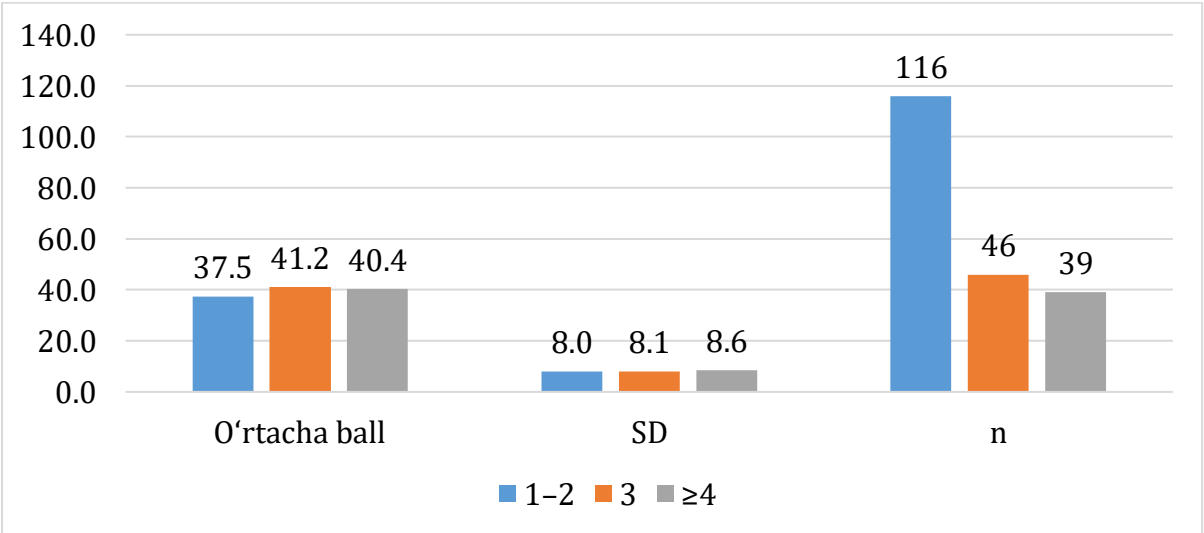
3-rasm. Gigiyenik bilim darajasining ma’lumot bo‘yicha taqsimoti

Xulq-atvor va kasallanish o‘rtasidagi bog‘liqlik. Korrelyatsion tahlil natijalari 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval. Korrelyatsion bog‘liqliklar (Spirmen, n = 201)

Taqqoslanuvchi ko‘rsatkichlar	ρ	p
Gigiyenik bilim kodi - xulq-atvor sub-balli	+0,515	< 0,001
Ma’lumot kodi - gigiyenik bilim kodi	+0,476	< 0,001
Xulq-atvor sub-balli - 12 oyda O‘IK epizodlari	+0,216	0,002
Gigiyenik bilim kodi - 12 oyda O‘IK epizodlari	+0,140	0,047
Xulq-atvor sub-balli - yosh	+0,091	0,198

Izoh: ρ — Spirmen rang korrelyatsiya koeffitsiyenti. Bog‘liqlik kuchi: |ρ| ≥ 0,50 — kuchli, 0,30–0,49 — o‘rtacha, 0,10–0,29 — kuchsiz. Gigiyenik bilim va ma’lumot kodlari ortib boruvchi tartibda berilgan (bilim: 0 — yuqori, 2 — past; ma’lumot: 1 — oliy, 2 — o‘rta maxsus), shu sababli musbat qiymat bilim yoki ma’lumot darajasi pasayganda xavf ko‘rsatkichi ortishini bildiradi.



4-rasm. Xulq-atvor sub-ballining O‘IK epizodlari soni bo‘yicha taqsimoti (ball)

Xulq-atvor sub-balli bilan kasallanish epizodlari soni o‘rtasidagi bog‘liqlik statistik jihatdan ishonchli bo‘ldi (ρ = +0,216; p = 0,002) va u shu tanlanmada parallel hisoblangan sanitariya-kommunal sub-ball bog‘liqligidan (ρ = +0,089; p = 0,208) kuchliroqdir. Bu muhim amaliy xulosaga olib keladi: takroriy kasallanish chastotasi infratuzilma sharoitidan ko‘ra individual xulq-atvor bilan ko‘proq bog‘liq. Ayni paytda bog‘liqlikning mutlaq kattaligi kichik bo‘lib qolmoqda, buning sababi tanlanmaning statsionar bemorlardan iborat bo‘lishi va ekspozitsiya diapazonining siqilganligidir.

Axborot manbai tuzilmasi alohida e’tiborga loyiq bo‘lib, javob bergan 199 respondentning 198 nafari (99,5 %; butun tanlanmadan 98,5 %) asosiy manba sifatida ommaviy axborot vositalari va internetni ko‘rsatdi, tibbiyot xodimini esa amalda hech kim qayd etmadi. Bu holat A. V. Pogojeva va Ye. A. Smirnova (2020) asoslagan ko‘p darajali ta’lim dasturlarining [9] birlamchi tibbiy-sanitariya bo‘g‘iniga tayanishi zarurligini ko‘rsatadi va shu bilan birga raqamli kanallarning yuqori qamrovini profilaktik axborot yetkazishda foydalanish imkoniyatini ochadi.

Tadqiqotning cheklovlari. Xulq-atvor ko‘rsatkichlari respondentning o‘z bayoniga asoslanadi va ijtimoiy ma’qullanish tomon siljishga moyil. Tanlanma statsionar bemorlardan iborat, taqqoslash guruhi mavjud emas, shu sababli imkoniyatlar nisbati hisoblanmadi. Bir vaqtli dizayn omil va oqibat o‘rtasidagi vaqt ketma-ketligini aniqlash imkonini bermaydi.

Xulosalar.

1. Xulq-atvor sub-balli o‘rtacha 38,87 ± 8,34 ni tashkil etdi; xavfli amaliyotlarning tarqalganligi yuqori - yaroqlilik muddati doim tekshirilmaydi (95,0 %), xom va tayyor mahsulot alohida to‘g‘ralmaydi (86,6 %), sabzavot va mevalar doim yuvilmaydi (73,1 %).

2. Gigiyenik bilim darajasi xulq-atvor profilining asosiy belgilovchisi bo‘lib, uning variatsiyasining 29,1 foizini izohlaydi ($H = 59,64$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,291$); bilim kodi bilan sub-ball o‘rtasidagi korrelyatsiya ρ = +0,515.

3. Bilim darajasi ma’lumot bilan kuchli bog‘liq: past daraja oliy ma’lumotlilarda 4,0 %, o‘rta maxsus ma’lumotlilarda 31,0 % ni tashkil etadi ($\chi^2 = 48,53$; $p < 0,001$).

4. Xulq-atvor sub-balli kasallanish epizodlari soni bilan ishonchli bog‘liq (ρ = +0,216; p = 0,002) va bu bog‘liqlik kommunal sharoitnikidan kuchliroqdir.

5. Aholining 98,5 foizi gigiyenik axborotni ommaviy axborot vositalari va internetdan oladi; tibbiyot xodimi axborot manbai sifatida amalda ishtirok etmaydi.

Amaliy ahamiyati. Natijalar sanitariya-ma’rifiy ishni maqsadli guruhlarga yo‘naltirish uchun asos beradi, jumladan, o‘rta maxsus ma’lumotli va qishloq aholisi ustuvor guruhlarni tashkil etadi. Axborot yetkazishda raqamli kanallarning yuqori qamrovidan foydalanish, birlamchi tibbiy-sanitariya bo‘g‘inining ishtirokini esa kuchaytirish zarur.

Kelgusidagi tadqiqotlar istiqbollari. Keyingi bosqichda milliy sharoit uchun validatsiyalangan bilim–munosabat–amaliyot so‘rovnomasini ishlab chiqish, e’lon qilingan amaliyotni bevosita kuzatuv bilan taqqoslash hamda ta’lim aralashuvining samaradorligini nazorat guruhi bo‘lgan dizaynda baholash rejalashtirilgan.

ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Богомолова Е. С. и др. Влияние социально-гигиенических факторов на формирование пищевого статуса детей и подростков // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – № 9. – С. 847–853.

2. Зайцева Н. В. и др. Количественная оценка вклада факторов риска в формирование алиментарно-зависимых патологий у детей школьного возраста на основе нейросетевого моделирования // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103. – № 6. – С. 577–583.

3. Кособуцкая С. А. и др. Роль пищевого поведения в формировании здорового образа жизни // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2019. – Т. 77. – С. 36–40.

4. Кругликова Е. В., Чанчаева Е. А., Айзман Р. И. Структура питания российских студентов как фактор риска развития алиментарных заболеваний // Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т. 6. – № 5. – С. 68–80.

5. Лебедева С. Н., Жамсаранова С. Д. Оценка рациона студентов и его роль в формировании факторов риска алиментарно-зависимых заболеваний // Вестник Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления. – 2017. – № 3 (66). – С. 78–84.

6. Лебедева-Несевря Н. А., Корнилицына М. Д., Барг А. О. Критерии потребительского выбора пищевой продукции в контексте анализа рисков для здоровья // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 3. – С. 45–54.

7. Новиков А. И. Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек // Роль и значение методологии в образовательном процессе и научных исследованиях в высшей школе. – 2020. – С. 60–90.

8. Новикова И. И. и др. Роль мониторинга качества организации питания детей школьного возраста в снижении риска заболеваний, связанных с пищевым фактором // Здоровье населения и среда обитания. – 2022. – Т. 30. – № 2. – С. 31–36.

9. Погожева А. В., Смирнова Е. А. К здоровью нации через многоуровневые образовательные программы для населения в области оптимального питания // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 4. – С. 262–272.

10. Потапкина Е. П., Кутергина Н. И., Мажаева Т. В. Оценка пищевого поведения школьников Екатеринбурга и связанные с ним факторы риска для здоровья // Медицина труда и экология человека. – 2025. – № 4. – С. 193–210.

УДК 618.146-007.17:616-006.6-02-092-073 (575.111)

ОРГАНИЗОВАННЫЙ ВПЧ-СКРИНИНГ КАК ИНСТРУМЕНТ ВЫЯВЛЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА В Г.ЧИРЧИК

Иноятова Нодира Миранваровна *- DSc, доцент, специалист отдела по подготовке кадров и непрерывному профессиональному усовершенствованию врачей Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка*

Темирова Умида Вохидовна *- стажер-исследователь Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, Ташкент, Узбекистан*

Аннотация. Для элиминации рака шейки матки страны должны проводить через скрининг не менее 70% женщин с применением высокопроизводительного теста (ВПЧ-тестирование), с последующим триажом. Для стран с ограниченными ресурсами следующим этапом можно рекомендовать кольпоскопию.

Цель исследования: оценка результатов организованного ВПЧ-скрининга и структуры выявленной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки среди женщин в возрасте 30–55 лет в рамках пилотной программы.

Материалы и методы: в качестве скринингового теста использовали генотипирование ДНК ВПЧ на системе Cepheid GeneXpert методом полимеразной цепной реакции. Выявляли высококоонкогенные типы вирусов (от P1 до P5), где P1 – 16 тип ВПЧ, P2 – 18, 45; P3 – 31, 33, 35, 52, 58; P4 – 51, 59; P5 – 39, 56, 66, 68. Проводилась кольпоскопия, при необходимости биопсия, по показаниям термоабляция.

Результаты. Генотипирование 5.783 женщин г.Чирчика выявило 542 женщины с ВПЧ, что составило 9,4%. Средний возраст ВПЧ положительных женщин составил 40,1 ± 7,3 года. Термическая абляция проведена 78 (14,4%) пациенткам. Биопсия шейки матки с последующим гистологическим анализом произведена 57 женщинам (10,5%). По данным гистологического исследования клинически значимые поражения шейки матки (CIN2+) были выявлены у 30 (5,5%) ВПЧ-позитивных женщин, включая CIN2 – 18 случаев, CIN3 (включая CIS) – 10 и инвазивный рак шейки матки – 2 случая.

Заключение. Организованный ВПЧ-скрининг с использованием тестирования на высокоонкогенные типы ВПЧ продемонстрировал высокую эффективность в выявлении клинически значимых поражений шейки матки.

Ключевые слова: скрининг, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия, рак шейки матки, дисплазия

Annotatsiya. Bachadon bo‘yni saratonini bartaraf etish uchun mamlakatlar ayollarning kamida 70 foizini yuqori samarali test (OPV-test) yordamida skriningdan o‘tkazishi va keyinchalik triajdan o‘tkazishi kerak. Resurslari cheklangan mamlakatlar uchun keyingi bosqichda kolposkopiyani tavsiya etish mumkin.

Tadqiqotning maqsadi tajriba dasturi doirasida 30-55 yoshdagi ayollar orasida OPV-assotsiatsiyalangan bachadon bo‘yni patologiyasining tuzilishini va OPV-assotsiatsiyalangan bachadon bo‘yni patologiyasini tashkillashtirilgan skrining natijalarini baholashdan iborat.

Materiallar va usullar: skrining testi sifatida polimeraza zanjir reaksiyasi usuli bilan Cepheid GeneXpert tizimida OPV DNK genotiplashdan foydalanildi. Viruslarning yuqori onkogen turlari (R1 dan R5 gacha) aniqlandi, bu yerda R1 - OPV ning 16 turi, R2 - 18, 45; R3 – 31, 33, 35,

52, 58; R4 – 51, 59; R5 – 39, 54, 65, 66. Kolposkopiya, zarurat bo'lganda biopsiya, ko'rsatmalarga ko'ra termoablyatsiya o'tkazildi.

Natijalar. Chirchiq shahridagi 5.783 nafar ayolning genotiplanishi natijasida 542 nafar OPV bilan kasallangan ayollar aniqlandi, bu 9,4% ni tashkil etdi. OPV musbat bo'lgan ayollarning o'rtacha yoshi 40,1±7,3 yoshni tashkil etdi. Termik ablyatsiya 78 (14,4%) bemorda o'tkazildi. Bachadon bo'yni biopsiyasi va keyingi gistologik tahlil 57 nafar ayolda (10,5%) o'tkazildi. Gistologik tekshiruv ma'lumotlariga ko'ra, 30 (5,5%) OPV-musbat ayolda bachadon bo'ynining klinik ahamiyatga ega shikastlanishlari (CIN2+) aniqlangan, jumladan CIN2 - 18 ta holatda, CIN3 (shu jumladan CIS) - 10 ta holatda va invaziv bachadon bo'yni saratoni - 2 ta holatda.

Xulosa. OPVning yuqori onkogen turlariga testdan foydalangan holda tashkil etilgan OPV-skriningi bachadon bo'ynining klinik ahamiyatga ega shikastlanishlarini aniqlashda yuqori samaradorlikni ko'rsatdi.

Kalit so'zlar: skrining, OPV testi, kolposkopiya, bachadon bo'yni saratoni, displaziya

Abstract. To eliminate cervical cancer, countries must screen at least 70% of women using high-performance testing (HPV testing) followed by triage. For countries with limited resources, colposcopy can be recommended as the next stage.

Purpose of the study: to evaluate the results of organized HPV screening and the structure of identified HPV-associated cervical pathology among women aged 30-55 years within the framework of a pilot program.

Materials and methods: HPV DNA genotyping in the Cepheid GeneXpert system using polymerase chain reaction was used as a screening test. Highly oncogenic types of viruses were identified (from R1 to R5), where R1 is the 16th type of HPV, R2 is 18, 45; P3 – 31, 33, 35, 52, 58; P4 – 51, 59; P5 – 39, 57, 71, 72. Colposcopy, biopsy if necessary, and thermoablation were performed as indicated.

Results. Genotyping of 5,783 women in Chirchik revealed 542 women with HPV, accounting for 9.4%. The average age of HPV-positive women was 40.1±7.3 years. Thermal ablation was performed on 78 (14.4%) patients. Cervical biopsy with subsequent histological analysis was performed on 57 women (10.5%). According to histological study data, clinically significant cervical lesions (CIN2+) were identified in 30 (5.5%) HPV-positive women, including CIN2 in 18 cases, CIN3 (including CIS) in 10 cases, and invasive cervical cancer in 2 cases.

Conclusion. Organized HPV screening using testing for highly oncogenic HPV types demonstrated high efficacy in identifying clinically significant cervical lesions.

Keywords: screening, HPV testing, colposcopy, cervical cancer, dysplasia

---

Актуальность. Рак шейки матки остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, с непропорционально большим бременем в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД), несмотря на наличие эффективных стратегий профилактики и глобальную приверженность его ликвидации [1, 6]. Показатели смертности от рака шейки матки у женщин были значительно выше в СНСД по сравнению со странами с переходной экономикой и составили 12,4 против 5,2 на 100 000 населения соответственно. Для элиминации рака шейки матки страны должны проводить через скрининг не менее 70% женщин с применением высокопроизводительного теста дважды в жизни, чтобы быть на пути к снижению [1, 2, 5, 9].

Для снижения заболеваемости раком шейки матки необходимы своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний, что требует внедрения организованных скрининговых программ среди женского населения. Согласно рекомендациям ВОЗ, для элиминации рака шейки матки одной из стратегий снижения рака шейки матки является охват не менее 70% женщин скринингом, который в мире представлен тремя видами и

применяется в зависимости от имеющихся возможностей: цитологический анализ (традиционной или жидкостной методиками), визуальный осмотр с 3-5% уксусной кислотой (ВУК) или тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ) [1]. Чувствительность цитологического теста составляет 68–85% в зависимости от методики, ВУК - от 42 до 85%, тестирование на ВПЧ составляет 95-98%. В связи с чем ВПЧ тестирование считается более чувствительным и специфичным методом в сравнении с цитологическим анализом и визуальной пробой с уксусной кислотой, являясь самым высокопроизводительным видом скрининга на рак шейки матки (РШМ). Тестирование на ВПЧ рекомендуется к проведению у женщин в возрасте от 30 лет и до 49 лет, при наличии отрицательного результата, прогностическая значимость данного результата достаточно высока. В связи с чем интервал между тестированием рекомендуется не менее 5 лет, а для стран с низким и средним уровнем доходов до 10 лет [4, 9].

Скрининг шейки матки представляет собой непрерывный процесс, включающий не только проведение тестирования, но и последующую сортировку ВПЧ-позитивных женщин, лечение выявленной патологии и дальнейшее наблюдение. Только завершение всех этапов (сортировка, лечение и последующее наблюдение) обеспечивает эффективность программы.

В связи с этим, в рамках совместной программы ПРООН-ЮНФПА «Укрепление жизнеустойчивости местных сообществ в регионе Приаралья к экологическим, экономическим уязвимостям, а также в вопросах здоровья населения» при поддержке Японского правительства в 2021 году был инициирован пилотный проект по скринингу на РШМ в г.Чирчик Ташкентской области. Для реализации проекта было выделено 6000 ВПЧ-тестов.

Целью данного исследования явилась оценка результатов организованного ВПЧ-скрининга и структуры выявленной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки среди женщин в возрасте 30–55 лет в рамках пилотной программы.

Материалы и методы. Проведено одномоментное наблюдательное исследование результатов организованной программы ВПЧ-скрининга. Объектом исследования для реализации скрининговой программы явились женщины в возрасте 30-55 лет. Критерием включения для участия в пилотном проекте были: возраст женщины, информированное согласие для ВПЧ-тестирования, отсутствие в анамнезе данных о перенесенном РШМ. Критериями исключения явились следующие: беременность; аномальные маточные кровотечения; рак шейки матки в анамнезе; тотальная гистерэктомия; выраженные воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), в том числе инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). К тестированию допускались женщины в послеродовом периоде через 3 месяца, после лечения ВЗОМТ.

В качестве скринингового теста использовали генотипирование ДНК ВПЧ. Исследование полученных в мазке клеток шейки матки проводилось на системе Cepheid GeneXpert методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения ДНК ВПЧ. Обнаруженные высокоонкогенные типы вирусов классифицировали по группам от P1 до P5, где P1 – 16 тип ВПЧ, P2 – 18, 45; P3 – 31, 33, 35, 52, 58; P4 – 51, 59; P5 – 39, 56, 66, 68.

Диагноз CIN устанавливался в соответствии с общепринятой гистологической классификацией. Под CIN2+ понимали гистологически подтверждённые поражения шейки матки высокой степени (CIN2 и выше), включая CIN2, CIN3 (в том числе, carcinoma in situ CIS) и инвазивный рак шейки матки.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel 2019. Для количественных данных рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), межквартильный размах (Q1–Q3). Для категориальных признаков определяли абсолютные и относительные частоты (%).

Исследование носило описательный характер, поэтому методы проверки статистических гипотез не применялись.

Результаты исследования. Для информирования и привлечения женского населения к добровольному прохождению скрининга был привлечен медицинский персонал (от патронажных медсестёр до семейных врачей). Для информирования населения были разработаны и напечатаны раздаточные материалы (лифлеты, брошюры) по профилактике рака шейки матки на двух языках, также информирование проводилось через средства массовой информации (СМИ) и телеграмм-каналы.

Согласно протоколу пилотного проекта в г.Чирчик были выделены 6.000 тестов и распределены по четырем поликлиникам (СП № 1, 2, 3 и филиал). Результаты анализов были получены у 5.783 женщин, что составило 96,4% (таблица №1). Из общего числа 64 (1,1%) теста были признаны недействительными в связи с ошибкой или отсутствием результата. 153 теста не были использованы в период реализации проекта в связи с организационно-логистическими ограничениями. При этом на период 2021-2022 годов в г.Чирчике проживали 20.892 женщин в возрасте 30-55 лет, соответственно охват скринингом на рак шейки матки с применением высокопроизводительного теста на данный момент составил 27,7%. Организованный ВПЧ-скрининг позволяет эффективно выявлять женщин с клинически значимой ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки и должен рассматриваться как основа региональной программы профилактики рака шейки матки [9].

Таблица №1. Общее количество женщин, прошедших тестирование на ВПЧ в г. Чирчике

Название учреждения	Всего обследуемых женщин / тестов	Кол-во женщин, прошедших ВПЧ скрининг, n (%)	Кол-во ВПЧ позитивных женщин, n (%)
СП №1	2000	2000 (100)	188 (9,4)
СП №2	3000	2783 (92,8)	277 (9,95)
СП №3	600	600 (100)	53 (8,8)
СП №3 филиал	400	400 (100)	24 (6,0)
Итого	6000	5783 (96,4)	542 (9,4)

В результате проведения исследования из 5783 женщин у 542 был выявлены различные типы ВПЧ, что в среднем составило 9,4% всех тестированных (таблица №1). При этом частота ВПЧ позитивных женщин варьировала от 6,0% до 9,95%. Отрицательный ВПЧ-тест был зарегистрирован у 5241 среди всех, прошедших скрининг, что составило 90,6%. Всем женщинам с отрицательным тестом, согласно протоколу и рекомендациям ВОЗ для СНСД, был рекомендован следующий скрининг на рак шейки матки методом ВПЧ тестирования через 10 лет [1].

Средний возраст ВПЧ положительных женщин составил 40,1 ± 7,3 года (M ± SD). Медиана возраста (Me) обследованных женщин составила 38 лет при межквартильном интервале (Q1–Q3) – 34;46 лет.

Результаты анализа генотипирования ДНК ВПЧ показали, что доминирующим типом ВПЧ являлся 16 тип (P1), частота которого составила 38% (n=206). Второй по распространенности стали генотипы ВПЧ из группы P3 (31, 33, 35, 52, 58), которая была выявлена у 27,5% (n=149); генотипы группы P5 (39, 56, 66, 68) встречались у 23,2% (n=126). Значимо реже встречались типы ВПЧ из группы P4 (51, 59) и P2 (18 и 45 типы) с частотой 15,7% (n=85) и 10,1% (n=55) соответственно. У большинства пациенток (81,5%) выявлялась одна группа высокоонкогенных генотипов, тогда как сочетание двух и более групп регистрировалось значительно реже. Сумма процентов превышает 100%,

поскольку у 12,5% женщин выявлялось несколько групп высокоонкогенных генотипов одновременно, при этом отмечена комбинация от 2-х до 4-х типов ВПЧ.

На следующем этапе согласно протоколу для проведения сортировки рекомендована кольпоскопия или визуальный осмотр с помощью 5% уксусной кислоты (ВУК). Ввиду наличия кольпоскопа только в семейной поликлинике (СП) №2, пациенткам данной поликлиники триаж проводился с помощью кольпоскопии. Во всех остальных поликлиниках проводился ВУК, при необходимости направлялись на кольпоскопию в СП №2. Оценка состояния шейки матки на кольпоскопии проводилась по Шведской шкале.

На этапе сортировки триаж показал нормальное состояние шейки матки у 225 пациенток, что составило 41,5%. Отказ от дальнейшего обследования получен у 4 пациенток, что составило 0,7%.

Согласно рекомендациям пилотного проекта были предусмотрены рекомендации по проведению термической абляции в контексте подхода «screen-and-treat approach» у пациенток с подозрением на CIN2 [9]. Показаниями для проведения термоабляции были: полностью видимый плоско-цилиндрический стык (ПЦС), наличие видимого поражения, которое занимает не более 75% эктоцервикса и его можно полностью закрыть наконечником термокоагулятора, отсутствие подозрения на рак и без проникновения поражения на более 2 мм в эндоцервикальный канал.

У остальных ВПЧ-позитивных женщин по результатам триажа отсутствовали показания к биопсии, в связи с чем им было рекомендовано динамическое наблюдение либо выполнение термоабляции по принципу «скрининг-лечение». Термическая абляция была предложена 90 пациенткам, из которых была проведена 78 (14,4%) пациенткам и 12 (2,2%) пациенток отказались от проведения процедуры.

Из 542 ВПЧ положительных пациенток с подозрением на CIN 2+ (67 женщин, 12,4%) были направлены для дальнейшего обследования в областной онкодиспансер Ташкентской области, из них 8 женщин отказались от дальнейшего обследования. Всем пациенткам (57 женщин) произведена биопсия шейки матки с последующим гистологическим анализом, диагноз интраэпителиальная цервикальная неоплазия (CIN) устанавливался в соответствии с общепринятой гистологической классификацией. Перед проведением биопсии шейки матки всем пациенткам проводилось обследование на сифилис, вирусные гепатиты В и С и ВИЧ-инфекцию. Две пациентки (0,4%) были направлены на дополнительное обследование для уточнения диагноза. Результаты гистологического анализа представлены в таблице №2.

Таблица №2. Результаты гистологического анализа биопсионного материала

№	Гистологический диагноз	Количество женщин, n	Количество женщин, %
1	CIN1	17	3,1
2	CIN2	18	3,3
3	CIN3 (включая CIS)	10	1,8
4	Инвазивный рак шейки матки	2	0,4
5	Хронический эндоцервицит	7	1,3
6	Полип шейки матки	3	0,6

По данным гистологического исследования клинически значимые поражения шейки матки (CIN2+) были выявлены у 30 (5,5%) ВПЧ-позитивных женщин, включая CIN2 – 18 случаев, CIN3 (включая CIS) – 10 и инвазивный рак шейки матки – 2 случая.

Обсуждение. Анализ частоты распространенности ВПЧ (9,4%) показал аналогичные результаты с исследованием в Пекине (9,9%) и значительно ниже, чем в Китайской Республике (16,8%) [10]. Исследования, проведенные в Республике

Каракалпакстан, показывают распространенность ВПЧ высокоонкогенного типа в 6,8% [3].

Оценка распространенности CIN2+ среди женщин с положительным тестом на ВПЧ высокоонкогенного риска была значительно выше в исследовании в Китае (18,8% - 420/2240) в сравнении с данным исследованием (5,5% - 30/542) [10]. При этом диапазон распространенности в Европе среди женщин, проходящих скрининг шейки матки, составлял 0,1–2,4%, что значительно ниже показателей данного исследования [8]. Таким образом, частота распространенности значимых поражений шейки матки во многом зависит от скрининговых программ, проводимых в стране. Согласно данным многочисленных исследований, частота CIN2+ будет снижаться в странах, где кроме организованного скрининга проводится и вакцинация против ВПЧ [5, 6, 7, 9].

Для повышения эффективности организованного скрининга необходимо иметь готовность на всех этапах сортировки, лечения и наблюдения. Следует отметить, что при проведении данного исследования имелись определенные ограничения для полного охвата скринингом. К ограничениям настоящего исследования следует отнести недостаточную подготовку специалистов первичного звена по вопросам кольпоскопии, ограниченную доступность оборудования для проведения биопсии и эндоцервикального кюретажа на первичном звене, отсутствие патоморфологической службы в г.Чирчик, а также территориальная удаленность специализированного онкологического учреждения. Указанные факторы могли повлиять на полноту маршрутизации пациенток и выявляемость предраковых поражений.

Несмотря на наличие данных проблем, выявляемость предраковых заболеваний и рака шейки матки составила 5,5% от числа ВПЧ позитивных женщин, из которых были 2 случая инвазивного рака шейки матки. Вследствие чего для внедрения стратегий профилактики рака шейки матки рекомендуется решение поставленных задач перед скринингом. Учитывая данные особенности проведения проекта, было рекомендовано и запланировано провести тур по ретестированию на ВПЧ женщин г.Чирчик через 12-24 месяцев.

Заключение. Организованный ВПЧ-скрининг с использованием тестирования на высокоонкогенные типы ВПЧ продемонстрировал высокую эффективность в выявлении клинически значимых поражений шейки матки. Среди ВПЧ-позитивных женщин CIN2+ были диагностированы у 5,5%, включая два случая инвазивного рака шейки матки. Полученные результаты подтверждают перспективность внедрения организованных программ ВПЧ-скрининга в практику здравоохранения Республики Узбекистан и могут служить основой для масштабирования подобных программ с учетом выявленных организационных особенностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека и рак шейки матки. ВОЗ; 2022. https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer
2. Дамирова К.Ф., Бебнева Т.Н. Цервикальный скрининг // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. Приложение. С. 87–92. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13912
3. Иноятова Н.М., Ахмедова М.П., Арифжанова Д.Б., Зарипова Ш.Х. Итоги первого тура пилотного проекта по скринингу на рак шейки матки в Республике Каракалпакстан // Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. - 2023г. - №3. - стр. 108-113

4. Клинышкова Т.В. Стратегии цервикального скрининга: современный взгляд. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023;23(4):20–26. https://doi.org/10.17116/rosakush20232304120
5. Baldauf J.J., M. Fender, C. Bergeron, E. Marrer, M. Velten, P. Pradat, M. Arbyn Cervical morbidity in Alsace, France: results from a regional organized cervical cancer screening program. Eur J Cancer Prev, 28 (1) (2019), pp. 33-39
6. Gargano JW, Stefanos R, Dahl RM, et al. Trends in Cervical Precancers Identified Through Population-Based Surveillance — Human Papillomavirus Vaccine Impact Monitoring Project, Five Sites, United States, 2008–2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025;74:96–101. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7406a4
7. Goetgebuer R.L.K., J.E. Aitken, C.A. Dijkstra, G. Hoentjen, F. de Boer, et all. Increased risk of high-grade cervical neoplasia in women with inflammatory bowel disease: a case-controlled cohort study. J Crohns Colitis, 15 (9) (2021), pp. 1464-1473
8. Sabale U, Reuschenbach M, Takyar J, Dhawan A, Hall A, et all. Epidemiological, economic and humanistic burden of cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2024 Dec 12;25:100360. doi: 10.1016/j.eurox.2024.100360.
9. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, Chen F, Li LY, Zhang QM, Wu RF, Li CQ, et all. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies. Int J Cancer. 2012 Dec 15;131(12):2929-38. doi: 10.1002/ijc.27571.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.211-007.24-089.844

ТУРЛИ ГЕНЕЗЛИ БУРУН ДЕФОРМАЦИЯЛАРИНИ РЕКОНСТРУКТИВ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ

Джураев Жамолбек Абдукахарович *- т.ф.д., профессор, Тошкент давлат тиббиёт университети Оториноларингология кафедраси*
Облоқулов Ғахридин Одилович *- PhD мустақил изланувчи, Тошкент давлат тиббиёт университети Оториноларингология кафедраси*
Соатов Илёсжон Олимович *- PhD, ассистент, Тошкент давлат тиббиёт университети Оториноларингология кафедраси*
Тошкент, Ўзбекистон

Аннотация. Долзарблиги. Турли генезли бурун деформациялари ташқи бурун ўқининг оғиши, бурун тўсиғи деформацияси, суяк-тоғай каркасининг беқарорлиги, бурун клапанлари дисфункцияси ва эстетик норозилик биргаликда учрайдиган мураккаб анатомик-функционал ҳолат ҳисобланади. Замонавий реконструктив ринопластика структуравий ва сақловчи тамойиллар, мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ), уч ўлчамли (3D) моделлаштириш ва шахсийлаштирилган трансплантатли реконструкцияга асосланади.

Тадқиқот мақсади. Бирламчи ва иккиламчи бурун деформацияларини замонавий реконструктив даволаш усулларининг клиник-функционал, фотометрик, морфометрик ва бемор томонидан баҳоланадиган натижаларини аниқлаш.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқот Тошкент давлат тиббиёт университети Кўп тармоқли клиникасида 132 нафар шахс иштирокида ўтказилди. Уларнинг 102 нафарида турли генезли бурун деформациялари мавжуд бўлиб, 30 нафари назорат гуруҳини ташкил этди. I гуруҳга МСКТ, 3D моделлаштириш ва сунъий интеллект ёрдамидаги таҳлил асосида шахсийлаштирилган реконструктив режалаштириш қўлланилган 68 нафар бемор киритилди; I-а кичик гуруҳни бирламчи ринопластика ўтказилган 40 нафар, I-б кичик гуруҳни иккиламчи ринопластика ўтказилган 28 нафар бемор ташкил этди. II гуруҳда классик ташхислаш ва анъанавий жарроҳлик режалаштириш асосида даволанган 34 нафар бемор баҳоланди. Натижалар NOSE ва SCHNOS шкалалари, фотометрик-морфометрик кўрсаткичлар, клиник текширув ҳамда 12 ойлик кузатув асосида таҳлил қилинди.

Натижалар. I гуруҳда септал коррекция 85,3%, остеотомия 76,5%, дорсум коррекцияси 83,8%, бурун учини қўллаб-қувватлаш 72,1%, клапан соҳасини мустаҳкамлаш 52,9% ва аутотрансплантат қўллаш 64,7% ҳолатда бажарилди. Иккиламчи ринопластикада аутотрансплантат 92,9%, клапанни қўллаб-қувватлаш 75,0% ҳолатда талаб этилди. 12 ойда NOSE кўрсаткичи I гуруҳда 65,3±9,8 баллдан 18,6±5,8 баллгача, II гуруҳда 64,2±10,1 баллдан 27,4±7,1 баллгача пасайди ($p<0,05$). I гуруҳда SCHNOS-O ва SCHNOS-C кўрсаткичлари мос равишда 64,5±8,1 ва 74,2±8,4 баллдан 20,9±5,6 ва 24,9±6,1 баллгача камайди. Яхши функционал-эстетик натижа I гуруҳда 91,2%, II гуруҳда 73,5% ҳолатда қайд этилди.

Хулоса. Комплекс клиник-функционал баҳолаш, МСКТ морфометрияси, 3D моделлаштириш ва бурун каркасини модулли тиклашга асосланган шахсийлаштирилган реконструктив ринопластика анъанавий режалаштиришга нисбатан барқарорроқ функционал ва эстетик натижаларни таъминлайди.

Калит сўзлар: бурун деформацияси, реконструктив ринопластика, бирламчи ринопластика, иккиламчи ринопластика, 3D моделлаштириш, МСКТ, бурун клапани, NOSE, SCHNOS.

Abstract. Background. Nasal deformities of different origins are complex anatomical and functional disorders that may combine deviation of the external nasal axis, septal deformity, instability of the osteocartilaginous framework, nasal valve dysfunction, and cosmetic dissatisfaction. Modern reconstructive rhinoplasty increasingly relies on structural and preservation principles, multislice computed tomography (MSCT), three-dimensional (3D) modelling, and individualized graft-based reconstruction.

Objective. To evaluate the effectiveness of modern reconstructive treatment methods for primary and secondary nasal deformities using clinical-functional, photometric, morphometric, and patient-reported outcomes.

Materials and methods. The study was conducted at the Multidisciplinary Clinic of Tashkent State Medical University and included 132 participants. Of these, 102 patients had nasal deformities and 30 formed the control group. Group I included 68 patients treated using modern diagnostic methods and individualized reconstructive planning based on MSCT, 3D modelling, and artificial-intelligence-assisted analysis; subgroup I-a consisted of 40 patients undergoing primary rhinoplasty and subgroup I-b of 28 patients undergoing secondary rhinoplasty. Group II included 34 patients treated using conventional diagnostic and surgical planning. Outcomes were assessed with the NOSE and SCHNOS scales, photometric and morphometric indicators, clinical examination, and 12-month follow-up.

Results. In Group I, septal correction, osteotomy, dorsum correction, tip support, valve support, and autologous grafting were performed in 85.3%, 76.5%, 83.8%, 72.1%, 52.9%, and 64.7% of patients, respectively. Secondary rhinoplasty required autologous grafting in 92.9% and valve reinforcement in 75.0% of cases. At 12 months, the NOSE score decreased from 65.3±9.8 to 18.6±5.8 in Group I and from 64.2±10.1 to 27.4±7.1 in Group II ($p<0.05$). SCHNOS-O and SCHNOS-C scores in Group I decreased from 64.5±8.1 and 74.2±8.4 to 20.9±5.6 and 24.9±6.1, respectively. A good functional-aesthetic result was achieved in 91.2% of Group I and 73.5% of Group II.

Conclusion. Individualized reconstructive rhinoplasty based on comprehensive clinical-functional assessment, MSCT morphometry, 3D modelling, and modular restoration of the nasal framework provides more stable functional and aesthetic outcomes than conventional planning.

Keywords: nasal deformity, reconstructive rhinoplasty, primary rhinoplasty, secondary rhinoplasty, 3D modelling, MSCT, nasal valve, NOSE, SCHNOS.

Аннотация. Актуальность. Деформации носа различного генеза представляют собой сложные анатомо-функциональные состояния, при которых отклонение наружной оси носа, деформация перегородки, нестабильность костно-хрящевого каркаса, дисфункция носовых клапанов и эстетическая неудовлетворённость часто сочетаются. Современная реконструктивная ринопластика основывается на структурных и сохраняющих принципах, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), трёхмерном моделировании и индивидуализированной реконструкции с использованием аутотрансплантатов.

Цель исследования. Оценить клинико-функциональные, фотометрические, морфометрические и пациент-ориентированные результаты современных методов реконструктивного лечения первичных и вторичных деформаций носа.

Материалы и методы. Исследование проведено в Многопрофильной клинике Ташкентского государственного медицинского университета и включало 132 участника. У 102 пациентов имелись деформации носа различного генеза, 30 человек составили контрольную группу. В I группу вошли 68 пациентов, которым применяли

индивидуальное реконструктивное планирование на основе МСКТ, 3D-моделирования и анализа с использованием искусственного интеллекта; подгруппа I-а включала 40 пациентов после первичной ринопластики, подгруппа I-б - 28 пациентов после вторичной ринопластики. Во II группу включены 34 пациента, леченные на основе классической диагностики и традиционного хирургического планирования. Результаты оценивали по шкалам NOSE и SCHNOS, фотометрическим и морфометрическим показателям, данным клинического обследования и 12-месячного наблюдения.

Результаты. В I группе септальная коррекция выполнена в 85,3%, остеотомия - в 76,5%, коррекция спинки носа - в 83,8%, поддержка кончика носа - в 72,1%, укрепление клапанной зоны - в 52,9%, применение аутотрансплантатов - в 64,7% случаев. При вторичной ринопластике аутотрансплантаты потребовались в 92,9%, поддержка клапанной зоны - в 75,0% случаев. Через 12 месяцев показатель NOSE снизился в I группе с 65,3±9,8 до 18,6±5,8 балла, во II группе - с 64,2±10,1 до 27,4±7,1 балла ($p<0,05$). В I группе показатели SCHNOS-O и SCHNOS-C снизились соответственно с 64,5±8,1 и 74,2±8,4 до 20,9±5,6 и 24,9±6,1 балла. Хороший функционально-эстетический результат получен у 91,2% пациентов I группы и у 73,5% пациентов II группы.

Заключение. Индивидуализированная реконструктивная ринопластика, основанная на комплексной клинико-функциональной оценке, МСКТ-морфометрии, 3D-моделировании и модульном восстановлении каркаса носа, обеспечивает более устойчивые функциональные и эстетические результаты по сравнению с традиционным планированием.

Ключевые слова: деформация носа, реконструктивная ринопластика, первичная ринопластика, вторичная ринопластика, 3D-моделирование, МСКТ, носовой клапан, NOSE, SCHNOS.

Долзарблиги. Ташқи бурун юзнинг марказий анатомик тузилмаси бўлиб, нафақат инсон қиёфасининг эстетик мутаносиблигини, балки юқори нафас йўлларининг физиологик фаолиятини ҳам белгилайди. Бурун деформациялари туғма ва ривожланиш жараёнида шаклланган ўзгаришлар, жароҳатлар, яллиғланиш-деструктив жараёнлар, аввалги ринопластика ёки септоринопластикадан кейинги ятроген нуқсонлар ҳамда аралаш омиллар натижасида юзага келиши мумкин. Кўп ҳолларда ташқи шаклнинг бузилиши бурун тўсиғи девиацияси, суяк-тоғай каркасининг асимметрияси, ички ва ташқи бурун клапанлари етишмовчилиги, ностриллар асимметрияси ва бурун орқали нафас олишнинг турли даражада чекланиши билан бирга кечади [3, 5, 6].

Замонавий ринопластикада редукцион, яъни тўқималарни ортиқча резекция қилишга асосланган ёндашувлардан анатомик тузилмаларни сақлаш, заиф таянч қисмларни мустаҳкамлаш ва бурун клапанларини функционал ҳимоя қилишга қаратилган структуравий, сақловчи ва гибрид усулларга ўтиш кузатилмоқда [3, 8]. Операция олди баҳолашда ташқи кўрик, риноэндоскопия ва стандарт фотосуратлар муҳим бўлса-да, улар деформациянинг барча фазовий ва ички анатомик компонентларини тўлиқ акс эттирмайди. МСКТ морфометрияси, стереофотограмметрия, 3D моделлаштириш ва сунъий интеллект ёрдамидаги рақамли таҳлил бурун суяклари, септал таянч, ҳаво йўллари, клапан соҳаси ва юмшоқ тўқималар ўртасидаги муносабатни миқдорий баҳолаш имконини беради [1, 2, 9, 11]. NOSE ва SCHNOS каби стандартлаштирилган сўровномалар эса бемор ҳис қиладиган функционал ва косметик натижаларни объектив клиник кўрсаткичлар билан бирга таҳлил қилишга хизмат қилади [4, 7, 12].

Тадқиқот мақсади. Турли генезли бирламчи ва иккиламчи бурун деформацияларида МСКТ морфометрияси, 3D моделлаштириш ва бурун каркасини

модулли реконструкция қилишга асосланган замонавий жарроҳлик усулларининг функционал ва эстетик самарадорлигини қиёсий баҳолаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Клиник қиёсий тадқиқот Тошкент давлат тиббиёт университети Кўп тармоқли клиникасида ўтказилди. Тадқиқотга жами 132 нафар шахс жалб қилинди. Шулардан 102 нафарида турли генезли ташқи бурун деформациялари аниқланиб, реконструктив жарроҳлик амалиёти ўтказилди; ташқи бурунда клиник аҳамиятли деформацияси бўлмаган 30 нафар шахс назорат гуруҳини ташкил этди.

Асосий I гуруҳга замонавий ташхислаш, МСКТ, фотометрик-морфометрик таҳлил, 3D моделлаштириш ва сунъий интеллект ёрдамидаги рақамли режалаштириш қўлланилган 68 нафар бемор киритилди. I-а кичик гуруҳни бирламчи ринопластика ўтказилган 40 нафар бемор, I-б кичик гуруҳни эса аввалги ринопластика, септопластика ёки септоринопластикадан кейин қолдиқ ёки қайта шаклланган нуқсонлари мавжуд 28 нафар бемор ташкил этди. II таққослаш гуруҳига классик клиник кўрик, риноскопия, фотометрик баҳолаш ва анъанавий жарроҳлик режалаштириш асосида даволанган 34 нафар бемор киритилди. III гуруҳ 30 нафар назорат шахсидан иборат бўлди.

1-жадвал. Тадқиқот гуруҳларининг тузилиши

Гуруҳ	n	Тавсифи	Асосий ёндашув
I гуруҳ	68	Турли генезли бурун деформациялари	МСКТ, 3D модел ва сунъий интеллект асосида шахсийлаштирилган реконструкция
I-а кичик гуруҳ	40	Бирламчи ринопластика	Шаклни тўғрилаш, функционал тузилмаларни сақлаш
I-б кичик гуруҳ	28	Иккиламчи ринопластика	Йўқолган таянчни тиклаш, клапан ва контур реконструкцияси
II гуруҳ	34	Таққослаш гуруҳи	Классик ташхислаш ва анъанавий режалаштириш
III гуруҳ	30	Назорат гуруҳи	Шартли меъёрий клиник-фотометрик кўрсаткичлар

Клиник текширувда ташқи бурун ўқининг оғиши, дорсал дўнглик ёки ботиш, дорсум контури, бурун учи проекцияси ва ротацияси, қанотлар ва ноструллар симметрияси, колумелла ҳолати ҳамда бурун клапани соҳасидаги статик ва динамик торайиш белгилари баҳоланди. Риноэндоскопияда бурун тўсиғининг каудал ва дорсал деформацияси, пастки бурун чиғаноқлари гипертрофияси, ички клапан торайиши ва ташқи клапан коллапси аниқланди. Функционал ҳолат NOSE шкаласи, функционал ва косметик қониқиш SCHNOS-O ва SCHNOS-C бўлимлари бўйича баҳоланди.

Асосий гуруҳда операция олди режалаштириш бурун каркасининг бешта ўзаро боғлиқ модули бўйича амалга оширилди: 1) суяк гумбази; 2) дорсал-септал таянч чизиғи; 3) ўрта тоғай гумбази ва ички клапан; 4) бурун учи-колумелла комплекси; 5) қанот-нострил ва ташқи клапан комплекси. МСКТ ва 3D моделда ҳар бир модулнинг фазовий деформацияси аниқланиб, остеотомия йўналиши, септал коррекция ҳажми, дорсумни пасайтириш ёки аугментация қилиш зарурати, бурун учини қўллаб-қувватлаш усули, клапан реконструкцияси ва аутотрансплантат тури олдиндан белгиланди. Операциядан кейинги баҳолаш 1, 6 ва 12 ойда ўтказилди. Асосий мезонлар бурун орқали нафас олиш, NOSE ва SCHNOS динамикаси, ташқи бурун ўқининг оғиш бурчаги, ноструллар асимметрияси, дорсум контури, бурун учи проекция индекси, бемор қониқиши,

асоратлар ва қайта коррекцияга эҳтиёждан иборат бўлди. Миқдорий маълумотлар M±SD кўринишида, сифат кўрсаткичлари мутлақ сон ва фоизда ифодаланди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар Стьюдент t-мезони, χ^2 ёки Фишернинг аниқ мезони билан баҳоланди; $p<0,05$ статистик аҳамиятли деб қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари. асосий гуруҳда 3D моделлаштириш ташқи кўрикда тўлиқ намоён бўлмаган фазовий деформацияларни аниқлаш, жарроҳлик ҳажмини шахсийлаштириш ва функционал муҳим тузилмаларни сақлаш имконини берди. Рақамли таҳлил натижасида 24 нафар беморда (35,3%) дастлабки операция режасига аниқлик киритилди. Бирламчи ринопластикада суяк гумбази, дорсал-септал таянч ва бурун ўқини марказлаштиришга оид компонентлар устунлик қилган бўлса, иккиламчи ринопластикада таянч каркасини қайта тиклаш, клапанларни мустаҳкамлаш ва аутотрансплантатлардан фойдаланиш эҳтиёжи юқори бўлди.

2-жадвал. I гуруҳда бажарилган асосий реконструктив компонентлар

Жарроҳлик компоненти	I-а (n=40)	I-б (n=28)	Жами I гуруҳ (n=68)
Септал коррекция	34 (85,0%)	24 (85,7%)	58 (85,3%)
Остеотомия	30 (75,0%)	22 (78,6%)	52 (76,5%)
Дорсум коррекцияси ёки аугментацияси	32 (80,0%)	25 (89,3%)	57 (83,8%)
Бурун учини қўллаб-қувватлаш	25 (62,5%)	24 (85,7%)	49 (72,1%)
Клапан соҳасини қўллаб-қувватлаш	15 (37,5%)	21 (75,0%)	36 (52,9%)
Аутотрансплантат қўллаш	18 (45,0%)	26 (92,9%)	44 (64,7%)

Иккиламчи ринопластикада аутотрансплантатга эҳтиёж 26 нафар беморда (92,9%) қайд этилди. Қовурға тоғайи 10 нафарда (35,7%) кучли дорсал аугментация ва каркас тиклаш учун, қулоқ тоғайи 9 нафарда (32,1%) қанот ва нострил нуқсонларини тузатиш учун, қолдиқ септал тоғай 7 нафарда (25,0%) марказий таянч ва кичик контур коррекцияси учун, фасция билан ўралган майдаланган тоғай 6 нафарда (21,4%) дорсум нотекислигини юмшатиш учун қўлланилди. Айрим беморларда бир нечта трансплантат тури комбинацияда ишлатилди.

Иккиламчи ринопластикада 3D моделда режалаштирилган жарроҳлик компонентларининг интраоперацион тасдиқланиш даражаси юқори бўлди: септал коррекцияда 95,8%, дорсум реконструкциясида 96,0%, бурун учи таянчини тиклашда 95,8%, клапан соҳасини қўллаб-қувватлашда 95,2%, аутотрансплантатга эҳтиёжни аниқлашда 100,0%. Бу рақамли моделнинг айниқса қайта операцияларда анатомик ресурс ва реконструкция ҳажмини олдиндан баҳолашда ишончлилигини кўрсатди.

3-жадвал. NOSE шкаласи бўйича бурун обструкцияси динамикаси

Кузатув даври	I гуруҳ (n=68)	II гуруҳ (n=34)	Қиёсий талқин
Операциядан олдин	65,3±9,8	64,2±10,1	Дастлабки ҳолат ўзаро яқин
1 ой	33,0±7,5	39,6±8,3	Асосий гуруҳда эрта тикланиш тезроқ
6 ой	22,9±6,4	29,4±7,8	Бурун ўтказувчанлиги I гуруҳда яхшироқ
12 ой	18,6±5,8	27,4±7,1	I гуруҳ фойдасига ишончли фарқ, $p<0,05$

NOSE шкаласи бўйича операциядан олдин ҳар икки гуруҳда бурун обструкцияси ўртача-оғир даражада бўлган. 12 ойлик кузатувда I гуруҳда кўрсаткич 71,5% га, II гуруҳда 57,3% га камайди. Асосий гуруҳдаги устунлик септал-таянч, клапан ва ташқи бурун каркасини бир вақтда баҳолаш ҳамда коррекция қилиш билан изоҳланди.

4-жадвал. SCHNOS шкаласи бўйича функционал ва косметик натижалар

Кўрсаткич	I гуруҳ: олдин	I гуруҳ: 12 ой	II гуруҳ: олдин	II гуруҳ: 12 ой
SCHNOS-O, балл	64,5±8,1	20,9±5,6	62,9±8,7	30,8±6,9
SCHNOS-C, балл	74,2±8,4	24,9±6,1	72,0±8,8	35,8±7,4
Умумий SCHNOS индекси	69,4±8,2	22,9±5,8	67,5±8,5	33,3±7,1

SCHNOS натижалари функционал ва эстетик яхшиланишнинг параллел кечганини кўрсатди. I гуруҳда SCHNOS-O 67,6% га, SCHNOS-C 66,4% га камайди. Таққослаш гуруҳида ҳам ижобий динамика кузатилган бўлса-да, 12 ойлик якуний баллар юқорироқ сақланиб, беморларнинг функционал ва косметик норозилиги асосий гуруҳга нисбатан кўпроқ бўлди.

5-жадвал. Якуний фотометрик ва морфометрик кўрсаткичлар

Кўрсаткич	I гуруҳ: олдин	I гуруҳ: 12 ой	II гуруҳ: олдин	II гуруҳ: 12 ой
Ташқи бурун ўқи оғиши, °	7,1±1,8	2,1±0,7	6,8±1,9	3,4±1,1
Нострилар асимметрияси, %	18,3±4,2	7,2±2,3	17,6±4,0	10,8±3,4
Дорсум контури бузилиши, балл	3,1±0,7	0,9±0,3	3,0±0,7	1,6±0,5
Бурун учи проекция индекси	0,52±0,04	0,58±0,03	0,53±0,04	0,56±0,04

Фотометрик таҳлилда ташқи бурун ўқининг марказлашиши, дорсум контурининг текисланиши, бурун учи проекциясининг барқарорлашиши ва нострилар асимметриясининг камайиши I гуруҳда яққолроқ бўлди. Ташқи бурун ўқи оғиши асосий гуруҳда 70,4% га, таққослаш гуруҳида 50,0% га камайди. Нострилар асимметриясининг нисбий камайиши мос равишда 60,7% ва 38,6% ни ташкил қилди.

6-жадвал. 12 ойлик якуний функционал-эстетик самарадорлик

Якуний натижа	I гуруҳ (n=68)	II гуруҳ (n=34)	Қиёсий баҳолаш
Яхши функционал-эстетик натижа	62 (91,2%)	25 (73,5%)	I гуруҳда юқори
Бурун орқали нафас олишнинг сезиларли яхшиланиши	60 (88,2%)	24 (70,6%)	Комплекс функционал коррекция самарали
Юқори эстетик қониқиш	61 (89,7%)	23 (67,6%)	3D режалаштириш ва модулли реконструкция устун

Якуний баҳолашда I гуруҳда 62 нафар беморда (91,2%) яхши функционал-эстетик натижага эришилди. Бурун орқали нафас олиш 60 нафарда (88,2%) сезиларли яхшиланди, юқори эстетик қониқиш 61 нафарда (89,7%) қайд этилди. II гуруҳда ушбу кўрсаткичлар мос равишда 73,5%, 70,6% ва 67,6% ни ташкил қилди.

Олинган натижалар замонавий реконструктив ринопластикада ташқи шакл ва бурун нафасини алоҳида эмас, ягона анатомик-функционал тизим сифатида баҳолаш

зарурлигини кўрсатди. Септал коррекция ва дорсумни қайта шакллантириш кўпчилик беморларда асосий компонент бўлгани ҳолда, иккиламчи деформацияларда бурун учи, ўрта гумбаз ва клапан соҳасини қўллаб-қувватлаш ҳамда аутотрансплантатлардан фойдаланиш кескин кўпроқ талаб этилди. Бу ҳолат замонавий адабиётларда иккиламчи ва мураккаб деформацияларда структуравий реконструкциянинг етакчи ўрин тутиши ҳақидаги маълумотларга мос келади [5, 6, 8].

Сақловчи ринопластика суяк-тоғай дорсумнинг табиий анатомик боғланишларини сақлаш, юмшоқ тўқималар шикастланишини камайтириш ва дорсал эстетик чизиқларни барқарорлаштириш имконини беради. Бироқ оғир қийшиқ бурун, кучли септал девиация, эгарсимон нуқсон ва қайта операцияларда соф сақловчи усулнинг имконияти чекланган бўлиб, структуравий ёки гибрид ёндашув талаб этилади [3]. Бизнинг тадқиқотда ҳам жарроҳлик усули деформация генези ва каркас модулига қараб танланди: бирламчи гуруҳда сақлаш ва қайта жойлаштириш, иккиламчи гуруҳда эса йўқолган таянчни қайта қуриш устувор бўлди.

Хулоса. Турли генезли бурун деформацияларини реконструктив даволашда ташқи шакл, бурун тўсиғи, суяк-тоғай каркаси ва клапан соҳасини ягона модулли тизим сифатида баҳолаш жарроҳлик тактикасини шахсийлаштириш имконини беради. Замонавий режалаштириш қўлланилган гуруҳда бурун орқали нафас олишнинг сезиларли яхшиланиши 88,2%, юқори эстетик қониқиш 89,7% бўлиб, анъанавий ёндашув натижаларидан юқори бўлди. NOSE, SCHNOS, фотометрик ва морфометрик кўрсаткичларни биргаликда қўллаш реконструктив ринопластика натижаларини стандарт ва такрорланувчан тарзда баҳолаш учун мақбул комплекс ҳисобланади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Arkoubi A.Y., et al. Artificial intelligence's growing role in plastic surgery. Frontiers in Surgery. 2025;12:1640588. doi:10.3389/fsurg.2025.1640588.
2. Aydin A.C., Karakol P., Sulhan A., Erk H., Bozkurt M. Comparison of anthropometric and cephalometric measurements obtained by stereophotogrammetry and 3D computed tomography of the nose before septorhinoplasty. Aesthetic Plastic Surgery. 2024;48(21):4314-4322. doi:10.1007/s00266-024-04097-9.
3. DeSisto N.G., Okland T.S., Patel P.N., Most S.P. State of the evidence for preservation rhinoplasty: a systematic review. Facial Plastic Surgery. 2023. doi:10.1055/s-0043-1768654.
4. Gerecci D., Casanueva F.J., Mace J.C., Steele T.O., Smith T.L., Most S.P. Nasal Obstruction Symptom Evaluation score outcomes after septorhinoplasty. The Laryngoscope. 2019;129(4):841-846. doi:10.1002/lary.27578.
5. Georgolios A., Cooper D.J., Tham T. Diagnosis and management of common presentations of posttraumatic nasal deformity: a narrative review. Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open. 2023;11(3):e4879. doi:10.1097/GOX.0000000000004879.
6. Kao W.K., Ho T. The management of posttraumatic nasal deformities. Facial Plastic Surgery. 2023;39(6):630-637. doi:10.1055/a-2152-8670.
7. Moubayed S.P., Ioannidis J.P.A., Saltychev M., Most S.P. The 10-item Standardized Cosmesis and Health Nasal Outcomes Survey (SCHNOS) for functional and cosmetic rhinoplasty. JAMA Facial Plastic Surgery. 2018;20(1):37-42. doi:10.1001/jamafacial.2017.1083.
8. Nikparto N., Yari A., Hasani Mehraban S., et al. The current techniques in dorsal augmentation rhinoplasty: a comprehensive review. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery. 2024;46(1):16. doi:10.1186/s40902-024-00418-9.

9. Park K.E., Pourtaheri N., Maniskas S., Allam O., Steinbacher D.M. Aesthetic rhinoplasty: technique, 3-dimensional simulation, and outcome assessment. Aesthetic Surgery Journal Open Forum. 2020;3(1):ojaa054. doi:10.1093/asjof/ojaa054.
10. Pirola F., Kim R., Douglas R. Nasal valve obstruction: a comprehensive analysis of the current literature and proposal of a management algorithm. Frontiers in Surgery. 2025;12:1549915. doi:10.3389/fsurg.2025.1549915.
11. Raj U., et al. Quantifying nasal deformities using a novel mathematical method to complement preoperative assessment in rhinoplasty patients. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2024;92:75-78. doi:10.1016/j.bjps.2024.02.074.
12. Stewart M.G., Witsell D.L., Smith T.L., Weaver E.M., Yueh B., Hannley M.T. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004;130(2):157-163. doi:10.1016/j.otohns.2003.09.016.

УДК 616.89-008.46-07:616.831-005:614.2:615.214

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ФАКТОРЫ СОСУДИСТОГО РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Юлдашова Рано Уринбаевна *- PhD, доцент кафедры «Переподготовки и повышения квалификации семейных врачей», Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Республика Узбекистан*
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4936-6006

Аннотация. **Цель.** Обосновать необходимость раннего выявления когнитивных нарушений (КН) в практике семейного врача (СВ) и определить место мультимодальной нейропротекции в терапевтической стратегии первичного звена у пациентов с сосудистыми факторами риска.

Материалы и методы. Проведён анализ современных данных о патогенезе, диагностике и терапии сосудистых КН, а также результатов международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MEMO и его субанализа у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Представлена серия клинических наблюдений из амбулаторной практики автора с оценкой динамики по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA).

Результаты. Систематизированы доступные СВ инструменты раннего скрининга (тест Мини-Ког, MoCA, оценка эмоционального фона) и алгоритм динамического наблюдения на амбулаторном приёме. В исследовании MEMO (n=318) последовательная терапия препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 обеспечила статистически значимую положительную динамику когнитивных, астенических и тревожных показателей, нарастающую на протяжении курса. В субанализе этого исследования у пациентов при АГ эффект терапии Мексидолом® превосходил таковой в группе плацебо: прирост по MoCA – 2,26 против 2,05 балла; по тесту замены цифровых символов – 4 против 3 баллов; снижение по шкале астении MFI-20 – 4,15 против 3,53 балла; по шкале тревоги Бека – 3 против 2 баллов. На серии клинических наблюдений подтверждена положительная динамика когнитивного статуса на фоне курса длительной последовательной терапии Мексидолом®

Заключение. Раннее выявление КН на амбулаторном приёме и своевременное включение мультимодальной нейропротекции в дополнение к коррекции сосудистых факторов риска обеспечивают более раннее и более выраженное улучшение когнитивного функционирования. Схема курса длительной последовательной терапии Мексидолом® «2–2–2» применима в рутинной практике СВ и совместима с базисной терапией сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; ранняя диагностика; семейный врач; сосудистые факторы риска; нейропротекция; этилметилгидроксипиридина сукцинат; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

Annotatsiya. Maqsad. Oilaviy shifokori (OSH) amaliyotida kognitiv buzilishlarni (KB) erta aniqlash zaruratini asoslash hamda qon tomirlari bilan bog‘liq xavf omillari bo‘lgan bemorlarda birlamchi tibbiy yordam bo‘g‘inining davolash strategiyasida multimodal neyroproteksiyaning o‘rnini belgilash.

Materiallar va usullar. Qon tomirlari bilan bog‘liq KB patogenezi, diagnostikasi va terapiyasiga oid zamonaviy ma’lumotlar, shuningdek, arterial gipertenziya (AG) bilan og‘rigan bemorlarda o‘tkazilgan xalqaro randomizatsiyalangan qo‘shaloq ko‘r platsebo-nazoratli MEMO tadqiqoti va uning sub-tahlili natijalari tahlil qilindi. Muallifning ambulator amaliyotidagi klinik

kuzatuvlar qator kognitiv funksiyalarni baholash bo‘yicha Monreal shkalasi (MoCA) yordamida dinamikani baholagan holda taqdim etildi.

Natija. OSH uchun mavjud bo‘lgan erta skrining vositalari (Mini-Kog testi, MoCA, emotsional holatni baholash) va ambulator qabulda dinamik kuzatuv algoritmi tizimlashtirildi. MEMO tadqiqotida (n=318) Meksidol® va Meksidol® FORTE 250 preparatlari bilan ketma-ket olib borilgan terapiya davolash kursi davomida kognitiv, astenik va xavotir ko‘rsatkichlarining statistik ahamiyatga ega ijobiy dinamikasini ta’minladi. Ushbu tadqiqotning quyi tahlilida AG bilan og‘rigan bemorlarda Meksidol® terapiyasining ta’siri platsebo guruhidagiga qaraganda ustun bo‘ldi: MoCA bo‘yicha o‘sish - 2,26 ballga nisbatan 2,05 ball; raqamli belgilarni almashtirish testi bo‘yicha - 4 ballga nisbatan 3 ball; MFI-20 asteniya shkalasi bo‘yicha pasayish - 4,15 ballga nisbatan 3,53 ball; Bek xavotir shkalasi bo‘yicha - 3 ballga nisbatan 2 ball. Klinik kuzatuvlar seriyasida Meksidol® bilan uzoq muddatli ketma-ket davolash kursi fonida kognitiv holatning ijobiy o‘zgarishi tasdiqlandi.

Xulosa. Ambulator qabulda KBni erta aniqlash va qon tomirlari bilan bog‘liq xavf omillarini korreksiyalashga qo‘shimcha ravishda multimodal neyroproteksiyani o‘z vaqtida davolashga kiritish kognitiv funksiyaning ertaroq va sezilarli darajada yaxshilanishini ta’minlaydi. Meksidol® bilan uzoq muddatli ketma-ket terapiya kursi “2–2–2” sxemasi SK kundalik amaliyotida qo‘llanilishi mumkin va yo‘ldosh kasalliklarning bazis terapiyasi bilan mos keladi.

Kalit so‘zlar: kognitiv buzilishlar; erta tashxis qo‘yish; oilaviy shifokori; qon tomirlari bilan bog‘liq xavf omillari; neyroproteksiya; etilmetilgidroksipiridin suksinat; kognitiv funksiyalarni baholash bo‘yicha Monreal shkalasi (MoCA).

Abstract. Objective. To substantiate the need for early detection of cognitive impairment (CI) in family physician (FP) practice and to determine the role of multimodal neuroprotection in primary care therapeutic strategies for patients with vascular risk factors.

Materials and Methods. We analyzed current data on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of vascular CI, as well as the results of the international, randomized, double-blind, placebo-controlled MEMO study and its subanalysis in patients with arterial hypertension (AH). A series of clinical observations from the author's outpatient practice is presented, with an assessment of changes using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Results. Available FP early screening tools (Mini-Cog test, MoCA, emotional background assessment) and an algorithm for dynamic follow-up during outpatient visits are systematized. In the MEMO study (n=318), sequential therapy with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 resulted in statistically significant improvements in cognitive, asthenic, and anxiety indicators, increasing over the course of treatment. In a subanalysis of this study in patients with hypertension, the effect of Mexidol® therapy was superior to that in the placebo group: an increase in the MoCA score of 2.26 versus 2.05 points; a decrease in the Digit Symbol Substitution Test score of 4 versus 3 points; a decrease in the MFI-20 Asthenia Scale score of 4.15 versus 3.53 points; and a decrease in the Beck Anxiety Inventory score of 3 versus 2 points. A series of clinical observations confirmed positive dynamics in cognitive status with a course of long-term sequential therapy with Mexidol®.

Conclusion. Early detection of cognitive impairment during an outpatient appointment and the timely introduction of multimodal neuroprotection in addition to the correction of vascular risk factors ensure earlier and more pronounced improvement in cognitive functioning. The "2-2-2" regimen of long-term sequential therapy with Mexidol® is applicable in routine medical practice and is compatible with standard therapy for comorbidities.

Keywords: cognitive impairment; early diagnosis; family physician; vascular risk factors; neuroprotection; ethylmethylhydroxypyridine succinate; Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Введение. Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из ведущих причин утраты самостоятельности и социальной дезадаптации у лиц старших возрастных групп. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире деменцией страдают свыше 55 млн человек, и вследствие демографического старения населения это число, по прогнозу, возрастёт до 139 млн к 2050 г.; ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев [16]. Деменция при этом является лишь исходом длительного континуума когнитивного снижения, тогда как более ранние — субъективные и умеренные — стадии КН распространены значительно шире и остаются во многом недоучтёнными. На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, WHO), в Республике Узбекистан не проводились исследования распространённости психических расстройств на популяционном уровне, и доступные сведения ограничиваются регистрацией обращаемости и госпитализаций. В связи с этим количественная оценка распространённости деменции в Узбекистане возможна лишь косвенно — через показатели смертности. Согласно данным ВОЗ, ежегодно в стране регистрируется около 1,5 тыс. случаев смерти, связанных с деменцией, что составляет 0,9 % от общей смертности, а стандартизированный показатель смертности от этой патологии достигает 8,36 на 100 000 населения [17].

Увеличение продолжительности жизни населения закономерно повышает долю пациентов с возраст-ассоциированными КН, что определяет возрастающую нагрузку на первичное звено здравоохранения.

Значительную часть пациентов, наблюдаемых семейным врачом (СВ), составляют лица с сосудистыми факторами риска: артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД2), атеросклерозом церебральных и магистральных артерий, курением и избыточной массой тела.

В Республике Узбекистан значительная доля взрослого населения имеет один или несколько сосудистых факторов риска, которые тесно связаны с развитием когнитивных нарушений и деменции. Наиболее распространённым фактором является артериальная гипертензия. По данным Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и исследования STEPS (WHO), распространённость артериальной гипертензии среди взрослого населения составляет примерно 25–30 %, а среди лиц старше 40 лет достигает 40–45 %. При этом уровень осведомлённости и контроля заболевания остаётся недостаточным — артериальное давление эффективно контролируется менее чем у половины пациентов.

Сахарный диабет 2 типа также широко распространён в популяции. Его общая распространённость составляет около 6–9 % взрослого населения, однако с учётом недиагностированных случаев показатель может достигать 10–12 %. Отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости, связанная с урбанизацией, изменением образа жизни и увеличением частоты ожирения.

Существенный вклад в формирование сосудистого риска вносит избыточная масса тела и ожирение. По данным эпидемиологических исследований, избыточная масса тела (индекс массы тела ≥ 25) встречается примерно у 45–55 % взрослого населения, тогда как ожирение (ИМТ ≥ 30) — у 20–25 %. Эти показатели выше среди женщин и жителей городов.

Курение остаётся значимым поведенческим фактором риска. В целом его распространённость в популяции составляет около 20–25 %, однако среди мужчин этот показатель значительно выше — 35–45 %, тогда как среди женщин он остаётся низким (менее 5 %).

Что касается атеросклероза церебральных и магистральных артерий, прямые популяционные скрининговые данные ограничены, однако по косвенным клинико-

эпидемиологическим оценкам признаки атеросклеротического поражения у лиц старше 50 лет выявляются более чем у 30–40 % населения. Высокая распространённость данного состояния тесно связана с наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета и нарушений липидного обмена.

Высокая распространённость перечисленных факторов риска объясняет значительный вклад сосудистых механизмов в развитие когнитивных нарушений. Это проявляется ростом частоты сосудистых когнитивных расстройств и увеличением доли смешанной деменции (сосудистой и нейродегенеративной). По оценкам международных моделей (IHME, WHO), распространённость деменции в Узбекистане составляет примерно 1–1,5 % в общей популяции и достигает 6–8 % среди лиц в возрасте 65 лет и старше [6, 18].

Артериальная гипертензия и сопутствующие метаболические нарушения рассматриваются как ведущие модифицируемые детерминанты сосудистого поражения головного мозга [4, 14]. Когнитивный дефицит нередко становится одним из наиболее ранних клинических проявлений такого поражения, опережая формирование очаговой неврологической симптоматики [7].

Существенной проблемой остаётся поздняя обращаемость. На субклинической и лёгкой стадиях пациент, как правило, не замечает снижения когнитивных функций либо расценивает его как естественное проявление возраста и обращается за помощью уже на этапе развёрнутых нарушений, когда терапевтический потенциал ограничен, а возможности восстановления утраченных функций снижены.

Формирование КН носит стадийный характер: субъективные КН → умеренные КН → деменция [1]. Промежуточные стадии, прежде всего умеренные КН, имеют ключевое прогностическое значение: именно на этом этапе коррекция сосудистых факторов риска в сочетании с нейропротективной поддержкой создаёт возможность замедлить прогрессирование и отсрочить развитие деменции. Своевременное выявление КН на доклинической и ранней клинической стадиях расширяет терапевтическое окно.

Ведущая роль в раннем выявлении КН принадлежит СВ как первому, а нередко и единственному звену контакта пациента с системой здравоохранения на субклинической стадии заболевания. Именно на амбулаторном приёме возможны скрининг когнитивного статуса, оценка и коррекция сосудистых факторов риска и определение показаний к углублённому обследованию. Вместе с тем инструменты ранней диагностики КН и место мультимодальной нейропротекции в тактике первичного звена в условиях реальной амбулаторной практики остаются недостаточно систематизированными.

Цель настоящей работы — обосновать необходимость раннего выявления когнитивных нарушений в практике семейного врача и определить место мультимодальной нейропротекции в терапевтической стратегии первичного звена у пациентов с сосудистыми факторами риска.

Патогенетические механизмы формирования когнитивного дефицита. Повреждение нейронов при сосудистых КН реализуется одновременно по нескольким взаимосвязанным путям патогенеза. Ведущими звеньями являются хроническая церебральная гипоперфузия, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс, при котором избыточная продукция активных форм кислорода превышает возможности антиоксидантных систем и приводит к повреждению липидов клеточных мембран, белков и нуклеиновых кислот.

В условиях гипоксии и энергетического дефицита нарушается функция митохондрий, снижается синтез АТФ, развивается лактат-ацидоз. Дополнительным механизмом повреждения выступает глутаматная эксайтотоксичность: избыточная

активация NMDA-рецепторов сопровождается неконтролируемым поступлением ионов кальция в нейрон, активацией внутриклеточных протеаз и липаз и дальнейшей дестабилизацией клеточных мембран.

Морфологическим субстратом сосудистых КН являются лейкоареоз (диффузное поражение белого вещества), лакунарные инфаркты и церебральные микрокровоизлияния, формирующиеся на фоне сосудистых факторов риска, прежде всего длительно существующей АГ.

Множественность и одновременность повреждающих механизмов определяют ограниченность монокомпонентных средств, воздействующих на одно патогенетическое звено, и обосновывают целесообразность многоуровневого (мультимодального) фармакологического воздействия.

Ранняя диагностика: критерии и инструменты первичного звена. Первым этапом оценки когнитивного статуса на амбулаторном приёме является целенаправленный клинический расспрос. Оценке подлежат основные когнитивные домены: память, внимание, речь, зрительно-пространственная обработка, исполнительные (управляющие) функции и социальное поведение. Обязательным условием корректной интерпретации результатов служит оценка исходного интеллектуального уровня пациента с учётом образования и профессиональной деятельности.

Для скрининга в условиях ограниченного времени приёма применим тест Мини-Ког, включающий запоминание пяти слов и тест рисования часов [13]. Его диагностические возможности ограничены преимущественно выявлением грубого когнитивного дефицита, что необходимо учитывать при отрицательном результате у пациента с жалобами.

Углублённая оценка проводится с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА) — валидизированного инструмента диагностики умеренных КН преимущественно сосудистого генеза (максимум 30 баллов; норма — 26 баллов и более), краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и методики вербальных ассоциаций [5, 15].

Оценка эмоционального фона обязательна для дифференциальной диагностики с депрессивной псевдодеменцией: применяются шкалы тревоги и депрессии Бека (BAI, BDI) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [5].

Алгоритм динамического наблюдения на уровне СВ включает последовательность: скрининг → коррекция факторов риска → МоСА → направление на расширенное нейропсихологическое обследование и консультацию невролога. Кратность контроля у пациентов группы риска — не реже 1 раза в год.

Осложнения и последствия несвоевременного выявления. Несвоевременное выявление КН сопряжено с прогрессированием когнитивного дефицита до стадии деменции с утратой бытовой, профессиональной и социальной адаптации. Нарушение походки и статико-кинетических функций повышает риск падений; падения затрагивают более 30 % лиц старшей возрастной группы и могут приводить к травмам, включая черепно-мозговые, вплоть до летальных исходов [8].

Когнитивный дефицит снижает приверженность базисной терапии сопутствующих заболеваний, что ухудшает контроль артериального давления и гликемии и формирует порочный круг взаимного отягощения сосудистого поражения и когнитивного снижения. Сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства дополнительно усугубляют когнитивные нарушения и снижают качество жизни. Совокупным следствием является возрастающее социально-экономическое бремя для семьи пациента и системы здравоохранения Республики Узбекистан.

Терапевтическая тактика: место мультимодальной нейропротекции. Изолированная коррекция сосудистых факторов риска, оставаясь основой ведения пациента, обладает отсроченным церебропротективным эффектом: его максимальная выраженность достигается в среднем не ранее чем через 6 месяцев от момента достижения и удержания целевых показателей артериального давления и гликемии. Это формирует терапевтическую траекторию, в которой сопутствующая нейропротективная терапия обеспечивает более раннее и более выраженное улучшение когнитивного функционирования.

В качестве средства мультимодальной нейропротекции рассматривается оригинальный препарат Мексидол® (международное непатентованное наименование — этилметилгидроксипиридина сукцинат, ЭМГПС; НПК «ФАРМАСОФТ»). Механизм действия ЭМГПС носит мультимодальный характер и включает антиоксидантное, антигипоксантное и мембраностабилизирующее действие, подавление свободнорадикального окисления и уменьшение глутаматной эксайтотоксичности [2, 11]. Соответствие точек приложения препарата основным звеньям патогенеза сосудистых КН обосновывает его применение в дополнение к базисной терапии и воздействию на факторы риска.

Клинически значимым для амбулаторного пациента, сохраняющего трудовую и бытовую активность, является наличие анксиолитического и вегетостабилизирующего эффектов без седативного действия.

При выборе препарата следует учитывать различия в объёме доказательной базы между оригинальным ЭМГПС и его воспроизведёнными аналогами (дженериками): результаты рандомизированных клинических исследований, изложенные ниже, получены на оригинальном препарате и не могут автоматически переноситься на воспроизведённые лекарственные средства [12].

Доказательная база: результаты РКИ МЕМО и субанализа у пациентов с артериальной гипертензией. Ключевым источником данных об эффективности ЭМГПС при хронической ишемии мозга (ХИМ) служит международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование МЕМО, в котором изучали эффективность и безопасность последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ (n=318) [9]. Рандомизированный дизайн с двойным ослеплением и плацебо-контролем обеспечивает высокий уровень доказательности при оценке эффективности терапии.

По основным результатам исследования получена статистически значимая положительная динамика состояния пациентов при терапии Месидолом® в сравнении с плацебо по шкале МоСА, тесту замены цифровых символов, субъективной шкале оценки астении MFI-20, шкале тревоги Бека, опроснику Вейна, шкале Тинетти и опроснику качества жизни SF-36. Динамика носила нарастающий характер на протяжении всего курса терапии с оценкой на дни визитов – 14, 44, 75 [9].

В результате исследования была выявлена статистически значимая положительная динамика по сравнению с плацебо по ряду когнитивных, астенических и функциональных показателей.

По шкале МоСА на фоне терапии отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций; к концу периода наблюдения медианные значения показателя достигали нормального уровня, тогда как в группе плацебо подобной динамики не наблюдалось.

По тесту замены цифровых символов (DSST) установлено статистически значимое преимущество активной терапии над плацебо, что отражает улучшение скорости обработки информации и когнитивной продуктивности.

Снижение выраженности астении по шкале MFI-20 носило нарастающий характер на протяжении всего периода наблюдения и было более выраженным в группе терапии, что свидетельствует о регрессе астенического синдрома.

По шкале тревоги Бека отмечено статистически значимое уменьшение тревожной симптоматики в основной группе по сравнению с плацебо.

Положительная динамика зарегистрирована в группе Мексидола® и в отношении двигательных функций: разница показателей равновесия и походки по шкале Тинетти между группами была статистически значимой уже к концу парентерального визита (14-й день) и нарастала в течение наблюдения.

По показателям качества жизни (SF-36, психологический компонент) также выявлено преимущество терапии: к финальному визиту медиана прироста составила 5,00 [0,00; 12,00] балла в группе активного лечения против 1,00 [–2,00; 9,0] балла в группе плацебо (p=0,001).

В целом динамика всех изучаемых показателей носила нарастающий характер и прослеживалась на всех этапах наблюдения (2-я, 7-я и 11-я недели), что указывает на кумулятивный эффект терапии [9].

В субанализе у пациентов с артериальной гипертензией эффект исследуемой терапии Мексидолом® статистически значимо превосходил таковой в группе плацебо: динамика баллов по шкале МоСА к визиту 5 составила 4,37±2,60 в основной группе против 2,10±2,24 балла в группе контроля (p=0,000), по тесту замены цифровых символов — 8,00 [4,00; 16,00] против 4,00 [0,00; 10,00] баллов (p=0,000), по шкале астении MFI-20 — -8,40±12,76 против -4,25±11,42 балла (p=0,000), по шкале тревоги Бека — -4,00 [-8,00; -1,00] против -1,00 [-4,00; 1,00] баллов (p=0,000), по психологическому компоненту опросника SF-36 — 5,50 [1,00; 11,00] против 1,00 [-2,00; 8,00] баллов (p=0,010) [3].

Клиническое значение имеет положительное влияние терапии на статику и ходьбу по шкале Тинетти (у пациентов с АГ: 3,00 [1,00; 6,00] против 1,00 [0,00; 4,00] (p=0,000)) как фактор потенциального снижения риска падений у пациентов старшей возрастной группы.

Республика Узбекистан участвовала в исследовании МЕМО: в состав международного авторского коллектива входила проф. Маджидова Ёкутхон Набиевна [9].

Схема применения оригинального Мексидола® в амбулаторной практике СВ. В амбулаторной практике СВ применяется курс длительной последовательной терапии Мексидолом®, построенный по мнемонической схеме «2–2–2». Курс включает фазу насыщения (ФН) — Мексидол® от 2 ампул в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 2 недель; фазу максимизации терапевтического эффекта (ФМ) — Мексидол® 125 мг по 2 таблетки 3 раза в сутки или Мексидол® ФОРТЕ 250 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2 месяцев; и поддерживающую тактику — 2 курса в год в рамках диспансерного наблюдения пациента с сосудистыми факторами риска.

Мнемоника «2–2–2» (2 недели — 2 месяца — 2 курса в год) облегчает воспроизведение схемы на амбулаторном приёме и её разъяснение пациенту. Профиль безопасности препарата и совместимость с базисной антигипертензивной и сахароснижающей терапией позволяют применять курса длительной последовательной терапии Мексидолом® у коморбидных пациентов первичного звена [10].

Перспективы дальнейших исследований. Перспективным направлением является изучение эффективности и организационных моделей раннего скрининга КН на уровне первичного звена в условиях Республики Узбекистан, включая оценку распространённости субъективных и умеренных КН среди пациентов с сосудистыми

факторами риска, а также отдалённых исходов раннего начала мультимодальной нейропротекции.

Выводы

1. Скрининг когнитивных нарушений целесообразно включить в рутинный амбулаторный приём семейного врача, прежде всего у пациентов с сосудистыми факторами риска.

2. Доступные СВ диагностические критерии и инструменты (клинический расспрос, тест Мини-Ког, МоСА, оценка эмоционального фона) позволяют своевременно выявить когнитивный дефицит на ранней стадии и предупредить его осложнения.

3. Оригинальный Мексидол® в составе схемы курса длительной последовательной терапии «2–2–2» занимает место мультимодальной нейропротективной терапии в дополнение к коррекции сосудистых факторов риска в практике первичного звена; схема совместима с базисной терапией сопутствующих заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3):6–137. doi: 10.17116/jnevro20211211036
2. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86–90.
3. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. и др. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертонией. Терапия. 2023;9(1):145–159. doi: 10.18565/therapy.2023.1.145-159
4. Зуева И.Б. Артериальная гипертония и когнитивные нарушения: возможные механизмы развития, диагностика, подходы к терапии. Терапевтический архив. 2015;87(12):96–100. doi: 10.17116/terarkh2015871296-100
5. Кадыков А.С., Манвелов Л.С. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 224 с.
6. Министерство здравоохранения Республики Узбекистан; Всемирная организация здравоохранения. Распространённость факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Узбекистан (STEPS 2019). – Ташкент, 2022. – URL: https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/980/download/7002 (дата обращения: 31.07.2026). (WHO Extranet)
7. Остроумова О.Д., Шаталова Н.А., Кочетков А.И. Когнитивные нарушения в практике врача первичного звена: фокус на пациентов с артериальной гипертензией. NON NOCERE. Новый терапевтический журнал. 2023;9:1–10.
8. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста: клинический протокол Республики Узбекистан. – Ташкент, 2026.
9. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. Журнал

неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. doi: 10.17116/jnevro20211211117
10. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(9):39–45.
11. Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Современные представления об антиоксидантном и противоишемическом эффектах мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12):87–93.
12. Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Сравнение фармакокинетических параметров препарата Мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014;114(11-2):40–43.
13. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc. 2003;51(10):1451–1454.
14. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2016;68(6):e67–e94. doi: 10.1161/HYP.0000000000000053
15. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695–699.
16. World Health Organization. Dementia: fact sheet. Geneva: WHO; 2023; либо Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Public Health. 2022;7(2):e105–e125 — сверить выходные данные и DOI.]
17. World Health Organization. **Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Uzbekistan (STEPS survey 2019)**. – Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2022. – 150 p. – URL: https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6795-46561-67569 (дата обращения: 31.07.2026).
18. World Health Organization. **STEPwise approach to NCD risk factor surveillance (STEPS): Uzbekistan, 2019** : dataset and report. – Geneva : WHO, 2019. – URL: https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/980 (дата обращения: 31.07.2026). (WHO Extranet)

УДК : 616.37-008.64-085.225.2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БЛОКАТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Умаралиев Фарходжон Абдухалимович *- свободный соискатель Ферганского медицинского института общественного здоровья, Фергана.*
E-mail: umaraliev_farxod@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-4237-1069
Юлдашева Гулчехра Рустамовна *- DSc, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения*
E-mail: yuldashev.b2012@mail.ru; https://orcid.org/0009-0008-3949-7188
Хаджиметов Абдугаффор Ахатович *- профессор кафедры медицинской биологической химии №2, Ташкентского государственного медицинского университета.*
E-mail: yuldashev.b2012@mail.ru; https://orcid.org/0009-0001-4162-8430
Ташкент, Узбекистан.

Аннотация. Цель исследования: оценить эффективность комбинированного применения заместительной ферментной терапии и конкурентных блокаторов калия при лечении пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 60 больных с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы и экзокринной недостаточностью. Также были изучены показатели качества жизни пациентов. Проанализирована эффективность примененного нового метода лечения.

Заключение. У больных с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы и экзокринной недостаточностью совместное применение заместительной ферментной терапии и конкурентных блокаторов калия может быть рекомендовано как эффективный метод лечения с клинико-лабораторной точки зрения и улучшения показателей качества жизни пациентов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хронический панкреатит, абдоминальная боль, показатели качества жизни.

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi: oshqozon osti bezi ekzokrin yetishmovchiligi mavjud bemorlarni davolashda o‘rin bosuvchi ferment terapiyasi va kaliy-konkurent blokatorlarini birga qo‘llash samaradorligini baholash.

Materiallar va usullar: 60 nafar oshqozon osti bezi noalkogol yog‘li kasalligi va ekzokrin yetishmovchiligi mavjud bemorlarda klinik-laborator tekshiruv o‘tkazildi. Shu bilan birga bemorlarning hayot sifati ko‘rsatkichlari o‘rganildi. Qo‘llangan yangi davo usuli samaradorligi tahlil qilindi.

Xulosa. Oshqozon osti bezi noalkogol yog‘li kasalligi va ekzokrin yetishmovchiligi mavjud bemorlarda o‘rin bosuvchi ferment terapiyasi va kaliy-konkurent blokatorlarini birga qo‘llash klinik-laborator jihatdan xamda bemorlarni hayot sifati ko‘rsatkichlarini yaxshilash bo‘yicha samarali davo usuli sifatida tavsiya qilinishi mumkin.

Kalit so‘zlar: oshqozon osti bezi noalkogol yog‘li kasalligi, oshqozon osti bezi ekzokrin yetishmovchiligi, surunkali pankreatit, abdominal og‘riq, hayot sifati ko‘rsatkichlari.

Abstract. Purpose of the study: Objective: To evaluate the efficacy of the combined use of enzyme replacement therapy and competitive potassium-competitive acid blockers in treating patients with exocrine pancreatic insufficiency.

Materials and methods: A clinical and laboratory assessment was conducted on 60

patients with non-alcoholic fatty pancreatic disease and exocrine pancreatic insufficiency. Patient quality-of-life indicators were also examined. The effectiveness of the new treatment method applied was analyzed.

Conclusion. In patients with non-alcoholic fatty pancreas disease and exocrine insufficiency, the combined use of enzyme replacement therapy and competitive potassium-competitive acid blockers can be recommended as an effective treatment method that yields positive clinical and laboratory outcomes and improves patients' quality of life.

Keywords: non-alcoholic fatty pancreas disease, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, abdominal pain, quality of life indicators.

На сегодняшний день заболевания желудочно-кишечного тракта представляют собой одну из важнейших медико-социальных проблем не только в нашей республике, но и во всем мире. Такие факторы риска, как нерациональное питание, малоподвижный образ жизни и вредные привычки приводят к стремительному развитию нарушений обмена веществ, связанных с желудочно-кишечным трактом, среди населения трудоспособного возраста, а также к росту показателей инвалидности и даже смертности.

Известно, что метаболический синдром (МС) представляет собой полиморбидное состояние, неотъемлемыми компонентами которого являются атеросклероз, дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа. Согласно рекомендациям Российского научного общества гастроэнтерологов, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Европейского панкреатического клуба, в число компонентов МС в настоящее время включены неалкогольная жировая болезнь печени и стеатоз поджелудочной железы. В свете современных медицинских представлений стеатоз поджелудочной железы рассматривается как проявление неалкогольной жировой болезни печени. В ряде литературных источников также используется термин «липоматоз поджелудочной железы» [2, 3, 4].

Неалкогольная жировая болезнь печени патогенетически весьма схожа с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы (стеатозом поджелудочной железы); оба заболевания развиваются на фоне метаболического синдрома, включающего системную инсулинорезистентность (ИР), окислительный стресс, нарушения липидного обмена и т. д. [6, 8].

Согласно данным современной литературы, стеатоз поджелудочной железы часто сопровождается экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ). Длительное течение ЭНПЖ неизбежно ведет к развитию эндокринной недостаточности — в частности, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, что подтверждается результатами ряда научных исследований [5, 7, 9].

Таким образом, эффективная коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы создает условия для предотвращения вышеупомянутых эндокринных нарушений. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, в стандарты лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы входят заместительная ферментная терапия и ингибиторы протонной помпы. Это обусловлено тем, что ингибиторы протонной помпы снижают уровень соляной кислоты в желудке, защищая его слизистую оболочку от агрессивной кислой среды, а также одновременно уменьшают нагрузку на поджелудочную железу и повышают эффективность ферментных препаратов. Известно, что ферменты играют ключевую роль в процессе пищеварения: они восполняют дефицит ферментов (липазы, амилазы, протеазы), гидролизуют растительные и животные жиры (до декстринов и моносахаридов), полисахариды (до декстринов и моносахаридов) и белки (до дипептидов и аминокислот), а также способствуют всасыванию питательных веществ в тонкой кишке, тем самым улучшая пищеварение. Кроме того, за счет снижения

секреции желудочной кислоты они уменьшают давление в протоках поджелудочной железы и облегчают болевые ощущения. В связи с этим совместное применение ингибиторов протонной помпы и ферментных препаратов является стандартным терапевтическим подходом [1, 3].

Современные научные исследования показывают, что сегодня для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы вместо ингибиторов протонной помпы можно использовать новый класс антисекреторных препаратов — калий-конкурентные блокаторы. Преимущество калий-конкурентных блокаторов перед ингибиторами протонной помпы заключается в том, что они блокируют протонные помпы очень быстро (уже после первого приема), тогда как для достижения эффекта от применения традиционных ингибиторов протонной помпы требуется несколько дней. По сравнению с традиционными ингибиторами протонной помпы, он снижает секреторную активность желудка даже в ночное время, при этом время приема препарата не зависит от приема пищи. Ингибиторы протонной помпы необходимо принимать за 30–45 минут до завтрака; в противном случае нарушается спектр их действия и существенно снижается эффективность [2,10].

Цель исследования. Клиническая оценка эффективности заместительной ферментной терапии и калий-конкурентных блокаторов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы и экзокринной недостаточностью.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты с НЖБПЖ и ЭНПЖ. Для оценки эффективности выбранного нами метода лечения пациенты были разделены на следующие группы. Общее число пациентов составило 60 человек; они были разделены на две группы по 30 пациентов в каждой: пациенты группы 1 получали панкреатин в форме минимикросфер (Креон 25000 ЕД 3 раза в сут. во время еды) и ингибиторы протонной помпы (рабепразол 40 мг 1 раз в день утром, за 30–45 минут до завтрака). Пациенты второй группы получали панкреатин в форме мини-микросфер (Креон 25000 ЕД 3 раза в сут.) и калий-конкурентные блокаторы кислотности (вонопразан 10 мг один раз в день, независимо от приема пищи). Курс лечения составил 21 день. От всех пациентов, участвовавших в исследовании, было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам было проведено трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), а части пациентов — эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для исключения органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (при наличии показаний). Для выявления очагов воспаления определяли уровни амилазы, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови. Для диагностики холестаза в крови определяли уровни билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Для оценки трофического статуса пациентов анализировали показатели общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, липопротеинов (ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП) и абсолютное количество лимфоцитов.

Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы всем пациентам проводили анализ кала. Выполнялась общая копрограмма с целью выявления стеатореи. Для этого пациентам за 3 дня до исследования отменяли прием ферментных препаратов и рекомендовали диету с содержанием жира не более 70–80 г в сутки. При оценке экзокринной функции поджелудочной железы важное значение имеет определение уровня эластазы в кале. Определение фекальной эластазы остается одним из высокоинформативных и специфичных неинвазивных методов в современной медицине. Уровень эластазы в кале остается неизменным независимо от того, принимал ли пациент ферментные препараты.

Уровень фекальной эластазы у пациентов определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа (ИФА), предназначенного для выявления панкреатической эластазы I. Анализ проводился на базе отделения клинической лабораторной диагностики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра. Для исследования использовался набор производства компании ScheBo Biotech. Результаты интерпретировались следующим образом: уровень 200–500 мкг/г считался нормой; показатели 100–200 мкг/г указывали на легкую или умеренную недостаточность поджелудочной железы; а уровень 100 мкг/г или ниже свидетельствовал о тяжелой недостаточности поджелудочной железы.

В ходе клинического обследования пациентов были выявлены следующие симптомы: боль в животе, диспепсия, вздутие живота, метеоризм, отрыжка, запор, диарея или запор, а также изменение массы тела. Болевой абдоминальный синдром оценивали по шкале ВАШ, учитывая интенсивность, локализацию, иррадиацию, характер боли, ее продолжительность и связь с приемом пищи.

Качество жизни пациентов оценивали с помощью стандартного опросника SF-36. Динамику боли в животе и диспептических симптомов изучали до и после лечения с использованием данного специализированного опросника, а полученные результаты фиксировали.

Результаты и их обсуждение. До начала клинического обследования все пациенты (60 человек) предъявляли жалобы на боли в животе различной локализации и интенсивности. У большинства из них отмечались боли в грудной клетке (60%), возникавшие после приема пищи или спустя несколько часов, а также боли в левом и правом подреберье. Практически у всех пациентов наблюдались вздутие живота и метеоризм (97%); кроме того, у 80% пациентов выявлялись нарушения стула (креаторея, стеаторея). Помимо этого, почти у всех пациентов был избыточный вес. Так, у большинства пациентов (57%) наблюдалась сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Известно, что пациенты с этим заболеванием страдают от диспептических симптомов, таких как изжога и отрыжка.

В результате лечения к 21-му дню содержание нейтральных жиров в копрограмме снизилось. У 70% пациентов уровень фекальной эластазы приблизился к норме (на 14-й день он снизился на 57%, на 21-й — на 87%). Болевой абдоминальный синдром был купирован у 94% пациентов данной группы (на 14-й день его выраженность снизилась на 58%, а на 21-й — на 97%). В группе, получавшей традиционное лечение, эти показатели снизились до 48–55%.

Показатели уровня эластазы кала во 2-й группе (основной) также продемонстрировали положительную динамику по сравнению с 1-й группой (группой сравнения). До начала лечения у пациентов обеих групп наблюдались следующие показатели: 194,5 ± 27,3 мкг/г (1-я группа) и 201,6 ± 12,8 мкг/г (2-я группа); после лечения уровень эластазы кала составил 210,3 ± 17,2 мкг/г в 1-й группе и 256,6 ± 18,2 мкг/г во 2-й группе ($p>0,05$).

Результаты оценки качества жизни пациентов с использованием стандартного опросника SF-36 оказались следующими: у пациентов основной группы (группа 1) наблюдались отчетливые положительные изменения, а именно — исчезли боли в животе и диспепсические симптомы (изжога, отрыжка, метеоризм). Положительная динамика была отмечена по таким показателям, как интенсивность боли (BP), физическое функционирование (RF) и общее состояние здоровья (GH). Это свидетельствует об эффективности предложенного нами нового метода лечения. В ходе лечения побочных эффектов не наблюдалось. В группе сравнения (2-я группа) показатели качества жизни несколько улучшились, однако болевой синдром и диспепсические симптомы (изжога,

отрыжка, метеоризм) не были полностью устранены.

Результаты исследования показали, что при совместном применении панкреатина в форме мини-микросфер (Креон 25000 ЕД) и калий-конкурентных блокаторов (вонопразан 10 мг) в копрограмме наблюдались значимые положительные изменения. Показатели стеатореи — содержание нейтрального жира и жирных кислот в кале — существенно снизились. Это свидетельствует о том, что комбинированное использование заместительной ферментной терапии и калий-конкурентных блокаторов (антисекреторных препаратов нового поколения) не только устраняет болевой синдром и диспепсические проявления, но и является методом выбора для эффективной коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Заключение

1. На основании результатов исследования установлено, что комбинированное применение минимикросферического панкреатина (Креон 25000 ЕД/3 раза в сут.) и калий-конкурентных блокаторов (вонопразан 10мг/сут) является эффективным терапевтическим подходом для купирования абдоминальной боли и диспепсических симптомов.

2. Комбинированное применение панкреатина в форме мини-микросфер (Креон 25 000 ЕД 3 раза в сут.) и калий-конкурентных блокаторов (вонопразан 10 мг/сут) рекомендуется для лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

3. Применение заместительной ферментной терапии и калий-конкурентных блокаторов было оценено как эффективный метод лечения, способствующий улучшению показателей качества жизни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы, сопровождающейся хроническим панкреатитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губергриц Н.Б. и др. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение //Вестник Клуба панкреатологов. – 2019. – №. 3. – С. 7-22.
2. 2. Ивашкин В.Т. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (проект)//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 23. – №. 1. – С. 66-87.
3. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России - Rotonya M. Carr, MD, Amanke Oranu, MD, and Vandana Khungar, MD Non- alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management, MScGastroenterol Clin North Am. 2016 Dec; 45(4): 639–652.
4. Лазебник Л.Б., Ситкин С.И. О работе Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) за 2023 год //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – №. 12 (220). – С. 209-212
5. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Особенности липидного и углеводного спектра у больных хроническим панкреатитом в сочетании с метаболическим синдромом //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – №. 1. – С. 37-39.
6. Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. World J Gastroenterol. 2018. 24:2974-83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
7. Kleeff J. et al. Chronic pancreatitis //Nature reviews Disease primers. – 2017. – Т. 3. – №. 1. – С. 1-18
8. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatology Communications. 2020. (4):478-92. DOI: 10.1002/hep4.1479

9. Ramkissoon R., Gardner T.B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2019. – T. 114. – №. 11. – C. 1726-1734.
10. Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Chin Med J. 2020. 134:8-19.

UDC 616.211-002.2-006.5-07

ANALYSIS OF CLINICAL AND FUNCTIONAL EXAMINATION METHODS IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Soatov Ilyosjon Olim ugli *- PhD, Assistant, Department of Otorhinolaryngology, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan*

Abstract. Background. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a heterogeneous inflammatory disease in which symptom burden, visible polyp volume, radiological extent, nasal airflow limitation, and olfactory dysfunction may not change in parallel. A structured clinical-functional protocol is therefore required to confirm the diagnosis, characterize disease severity, and support individualized treatment planning.

Objective. To analyze the diagnostic contribution of clinical and functional examination methods in patients with CRSwNP.

Materials and methods. A clinical observational study included 210 patients examined at the Multidisciplinary Clinic of Tashkent State Medical University. The diagnostic protocol comprised symptom duration and severity assessment, the Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), anterior rhinoscopy and nasal endoscopy with nasal polyp and modified Lund-Kennedy grading, computed tomography of the paranasal sinuses with Lund-Mackay scoring, peak nasal inspiratory flow and/or active anterior rhinomanometry, and psychophysical olfactory testing.

Results. Application of the integrated protocol showed that each method represented a separate diagnostic domain. Clinical questionnaires quantified patient-perceived burden; endoscopy directly established bilateral polyposis and mucosal activity; computed tomography defined disease hidden beyond the endoscopic field; airflow measurements objectively characterized nasal obstruction; and olfactory testing detected functional impairment that could be underestimated by self-report. No single parameter provided a complete representation of CRSwNP. The most informative assessment was achieved by interpreting subjective, endoscopic, radiological, respiratory-functional, and olfactory findings together.

Conclusion. A standardized multimodal examination is preferable to isolated use of symptoms, endoscopy, or imaging in CRSwNP. The proposed clinical-functional algorithm improves diagnostic completeness, creates reproducible baseline documentation, and is suitable for monitoring medical, surgical, and biological treatment.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, nasal polyps, nasal endoscopy, computed tomography, SNOT-22, rhinomanometry, peak nasal inspiratory flow, olfactory testing.

Annotatsiya. Dolzarbligi. Surunkali polipoz rinosinusit geterogen yallig‘lanish kasalligi bo‘lib, unda simptomlar og‘irligi, polip to‘qimasining ko‘lami, kompyuter tomografiyadagi o‘zgarishlar, burun havo oqimining pasayishi va hid bilish disfunksiyasi doimo bir xil darajada namoyon bo‘lmaydi. Shu sababli tashxisni tasdiqlash, kasallik og‘irligini baholash va individuallashtirilgan davolash taktikasini belgilash uchun tizimlashtirilgan klinik-funksional tekshiruv zarur.

Tadqiqot maqsadi. Surunkali polipoz rinosinusit bilan og‘rigan bemorlarda klinik va funksional tekshirish usullarining diagnostik ahamiyatini tahlil qilish.

Tadqiqot materiallari va usullari. Klinik kuzatuv tadqiqotiga Toshkent davlat tibbiyot universiteti Ko‘p tarmoqli klinikasida tekshirilgan 210 nafar bemor kiritildi. Diagnostik majmua simptomlarning davomiyligi va og‘irligini baholash, SNOT-22 so‘rovnomasi, oldingi rinoskopiya, burun endoskopiyasi va poliplar hamda modifikatsiyalangan Lund-Kennedy shkalalari, burun yondosh bo‘shliqlarining kompyuter tomografiyasi va Lund-Mackay shkalasi, burun orqali maksimal inspirator oqim va/yoki faol oldingi rinomanometriya hamda psixofizik olfaktometriyani qamrab oldi.

Natijalar. Kompleks protokol har bir usul alohida diagnostik yo‘nalishni ifodalashini ko‘rsatdi. So‘rovnomalar bemor his qiladigan kasallik yukini, endoskopiya poliplar va shilliq qavat faolligini, kompyuter tomografiya ko‘rinmaydigan sinuslar zararlanishini, havo oqimi testlari burun obstruksiyasini, olfaktometriya esa hid bilish funksiyasini obyektiv baholadi. Alohida olingan birorta ko‘rsatkich kasallikni to‘liq tavsiflamadi.

Xulosa. Surunkali polipoz rinosinusitda subyektiv, endoskopik, radiologik, respirator-funksional va olfaktor ko‘rsatkichlarni birgalikda talqin qilish eng maqbul diagnostik yondashuv hisoblanadi.

Kalit so‘zlar: surunkali polipoz rinosinusit, burun poliplari, burun endoskopiyasi, kompyuter tomografiya, SNOT-22, rinomanometriya, maksimal burun inspirator oqimi, olfaktometriya.

Аннотация. Актуальность. Хронический полипозный риносинусит представляет собой гетерогенное воспалительное заболевание, при котором выраженность симптомов, объём полипозной ткани, рентгенологическая распространённость процесса, нарушение носового воздушного потока и обонятельная дисфункция не всегда изменяются параллельно. Для подтверждения диагноза, характеристики тяжести заболевания и индивидуализации лечения необходим стандартизированный клинико-функциональный протокол.

Цель исследования. Проанализировать диагностическую значимость клинических и функциональных методов обследования у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом.

Материалы и методы. В клиническое наблюдательное исследование включены 210 пациентов, обследованных в Многопрофильной клинике Ташкентского государственного медицинского университета. Диагностический комплекс включал оценку длительности и выраженности симптомов, опросник SNOT-22, переднюю риноскопию, эндоскопию полости носа с оценкой полипов и модифицированной шкалой Lund-Kennedy, компьютерную томографию околоносовых пазух по шкале Lund-Mackay, измерение пиковой скорости носового вдоха и/или активную переднюю риноманометрию, а также психофизическое исследование обоняния.

Результаты. Применение комплексного протокола показало, что каждый метод отражает самостоятельный диагностический домен. Опросники характеризуют субъективное бремя заболевания, эндоскопия - полипоз и активность воспаления, компьютерная томография - скрытую распространённость поражения пазух, функциональные тесты - степень носовой обструкции, а ольфактометрия - объективную выраженность нарушения обоняния. Ни один показатель, применённый изолированно, не обеспечивал полного описания заболевания.

Заключение. Совместная интерпретация субъективных, эндоскопических, рентгенологических, респираторно-функциональных и обонятельных показателей обеспечивает наиболее полную диагностику хронического полипозного риносинусита.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, полипы носа, эндоскопия полости носа, компьютерная томография, SNOT-22, риноманометрия, пиковая скорость носового вдоха, ольфактометрия.

Introduction. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a persistent inflammatory disorder of the nasal and paranasal sinus mucosa characterized by symptoms lasting at least 12 weeks and objective evidence of bilateral polyps or mucosal inflammation. Current international documents emphasize that diagnosis cannot be based on symptoms alone: compatible complaints must be corroborated by nasal endoscopy and/or computed tomography. CRSwNP is clinically important because it produces sustained nasal obstruction, discharge, sleep disturbance, impaired olfaction, reduced quality of life, and recurrent need for medical or surgical treatment [1, 3].

For clinical practice and research, the principal question is how these methods should be combined. Excessive reliance on a single scale may produce incomplete phenotyping, reduce comparability between observations, and weaken treatment-response monitoring. The present study therefore analyzes a standardized clinical-functional examination protocol applied to a cohort of 210 patients with CRSwNP at a university multidisciplinary clinic.

Aim of the study. To analyze the complementary diagnostic value of clinical, endoscopic, radiological, nasal airflow, and olfactory examination methods in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and to formulate a standardized integrated assessment algorithm suitable for routine practice and clinical research.

Materials and methods. This clinical observational study included 210 patients with CRSwNP examined at the Multidisciplinary Clinic of Tashkent State Medical University. Patients were enrolled on the basis of a history compatible with chronic rhinosinusitis, symptom duration of at least 12 weeks, and objective confirmation of nasal polyps by endoscopy and/or computed tomography in accordance with internationally accepted criteria [1,2]. The study was designed as an analysis of the diagnostic contribution and practical integration of commonly available clinical-functional methods.

The clinical interview documented the cardinal CRS symptoms, disease duration, previous treatment and surgery, asthma, NSAID intolerance, allergy, and other relevant comorbidities. Symptom intensity was rated on a visual analogue scale and quality of life with SNOT-22 [4]. Nasal endoscopy recorded polyp size, edema, discharge, and olfactory-cleft obstruction using standardized polyp and modified Lund-Kennedy scores [6,11]. Non-contrast CT was assessed with the Lund-Mackay system and reviewed for disease distribution and surgical anatomy [5, 7].

Table 1. Standardized clinical-functional examination protocol for CRSwNP

Diagnostic domain	Method	Main output	Primary diagnostic contribution
Patient-reported burden	History, VAS, SNOT-22	Symptoms and quality-of-life impairment	Defines clinical relevance and baseline burden
Visible disease	Anterior rhinoscopy and nasal endoscopy	Polyp size, edema, discharge, olfactory-cleft obstruction	Confirms phenotype and mucosal activity
Anatomical extent	Paranasal sinus CT; Lund-Mackay score	Distribution and degree of sinus opacification	Defines hidden disease and surgical anatomy
Nasal patency	PNIF and/or active anterior rhinomanometry	Global airflow and/or side-specific resistance	Objectifies functional obstruction

Olfactory function	Psychophysical smell testing	Normosmia, hyposmia, or anosmia	Quantifies a major functional deficit
Comorbidity profile	Targeted clinical history and specialist assessment	Asthma, NSAID intolerance, allergy, previous surgery	Supports phenotyping and risk stratification

Results. The protocol organized the 210-patient cohort into five complementary diagnostic domains. SNOT-22 documented patient-perceived burden, including sleep and functional effects, but did not define the anatomical site or extent of disease. Nasal endoscopy provided decisive phenotypic evidence by directly demonstrating polyps and grading visible inflammatory activity. Its limitations were restricted visualization of sinus cavities and observer variability when definitions were not standardized.

The highest diagnostic completeness was achieved when symptoms, endoscopy, CT, nasal airflow, and olfactory function were reviewed in a fixed sequence. Discordance between domains was clinically meaningful: high symptom burden with modest CT change suggested substantial functional impact, whereas extensive CT disease with fewer complaints could reflect adaptation or a different symptom profile.

Table 2. Interpretation of agreement and discordance between diagnostic domains

Observed pattern	Interpretation	Clinical action
High symptom burden + high endoscopic/CT severity	Concordant clinically active CRSwNP	Comprehensive severity assessment and treatment planning
High symptom burden + limited objective extent	Symptoms may be influenced by sleep, comorbidity, headache, or functional factors	Review differential diagnoses and symptom domains
Low symptom burden + extensive objective disease	Adaptation, reduced perception, or slowly progressive disease may be present	Do not underestimate anatomical risk; document and monitor
Marked smell loss + olfactory-cleft obstruction	Predominantly conductive contribution is likely	Correlate endoscopy, CT, and psychophysical testing
Marked smell loss without major mechanical obstruction	Inflammatory/neurosensory contribution should be considered	Assess inflammatory severity and treatment response
Severe perceived obstruction + relatively preserved PNIF	Subjective and objective obstruction are not identical constructs	Check technique, nasal cycle, valve function, and comorbidity

Discussion. This study confirms that CRSwNP should be assessed as a multidimensional disorder. EPOS 2020 and ICAR-RS 2021 require symptoms plus objective evidence, but complete severity characterization also needs standardized endoscopy, CT mapping, airflow assessment, and olfactory testing [1,2].

Endoscopy remains central because it confirms the polyp phenotype and can be repeated during follow-up. Scoring systems must be specified and applied consistently because their structures differ [6,11]. CT complements endoscopy by demonstrating regions outside the endoscopic line of sight and mapping preoperative anatomy [7,12]. Olfactory dysfunction deserves objective assessment because its detected frequency depends strongly on the test used

[9,10]. Self-reported loss and measured function should therefore be recorded separately. This is also relevant to monitoring because polyp size, congestion, SNOT-22, and smell are distinct outcomes in severe CRSwNP [3].

Standardized clinical-functional diagnostic algorithm. Stage 1 - confirmation of chronic inflammatory disease. The diagnostic pathway begins with at least two cardinal symptoms persisting for 12 weeks or longer, one of which must be nasal obstruction or nasal discharge. Reduced smell and facial pressure are documented, but symptoms alone are insufficient. Alternative causes of obstruction, discharge, facial pain, or smell loss should be considered before the patient is assigned to the CRSwNP pathway.

Stage 2 - endoscopic confirmation and phenotypic grading. Nasal endoscopy is performed to verify bilateral polyps, determine their relationship to the middle meatus and olfactory cleft, and record edema and secretion. A clearly named scoring system is used at every visit. Endoscopy also identifies unilateral, bleeding, unusually firm, or destructive lesions that require a separate diagnostic strategy rather than routine classification as inflammatory polyposis.

Stage 3 - radiological mapping. Computed tomography is interpreted in multiplanar projections. The Lund-Mackay score provides a reproducible summary, but the report must also describe olfactory-cleft opacification, frontal and sphenoid involvement, bony remodeling, dehiscence, and anatomical variants. CT is especially important before surgery, when endoscopic findings are equivocal, or when symptoms are disproportionate to the visible intranasal process.

Stage 4 - functional quantification. PNIF and/or active anterior rhinomanometry are used to quantify nasal patency under standardized conditions. Psychophysical olfactory testing is recorded separately from the patient's self-assessment. Functional results are interpreted together with endoscopy and CT because airflow and smell may be influenced by both mechanical obstruction and mucosal inflammation.

Stage 5 - integrated severity and comorbidity profile. The final diagnostic summary combines SNOT-22, endoscopic score, CT score, airflow, smell, previous surgery, systemic corticosteroid use, asthma, NSAID-exacerbated respiratory disease, and allergy. This integrated baseline supports selection of medical therapy, endoscopic sinus surgery, or biologic treatment and provides a reproducible framework for follow-up.

Table 3. Recommended scoring instruments and reporting format

Instrument	Range / format	Recommended report
Visual analogue scale	0-10 for each major symptom	Individual symptom score and global severity
SNOT-22	0-110	Total score; clinically important domains if analyzed
Bilateral nasal polyp score	Specify the scale used	Right, left, and total score
Modified Lund-Kennedy score	Polyps, edema, discharge	Right, left, and total score
Lund-Mackay CT score	0-24	Total score plus anatomical distribution
PNIF	L/min; best of technically acceptable efforts	Absolute value and change over time
Active anterior rhinomanometry	Pressure-flow resistance by side	Side-specific and total resistance
Psychophysical olfactory test	According to validated test norms	Normosmia, hyposmia, or anosmia

Statistical analysis and reporting. For the completed 210-patient database, continuous variables should first be checked for distribution. Normally distributed data are reported as mean and standard deviation, whereas skewed values are reported as median and interquartile range. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. The exact statistical tests must be selected after inspection of the original database and study objectives.

Agreement between subjective and objective domains should not be judged only by statistical significance. Correlation analysis can quantify relationships among SNOT-22, polyp score, modified Lund-Kennedy score, Lund-Mackay score, PNIF, rhinomanometric resistance, and olfactory results, but weak correlation may indicate that the methods measure different disease dimensions. Multivariable analysis may be used to identify independent factors associated with severe obstruction, anosmia, extensive CT disease, or previous surgery, provided that model assumptions and sample size are respected.

Diagnostic reporting should include missing-data frequency, the exact number of patients assessed by each method, equipment and test conditions, and whether measurements were performed before or after decongestant administration. Inter-observer reliability should be evaluated when more than one clinician scores endoscopy or CT. For longitudinal studies, the same instruments and technical conditions should be retained at follow-up to avoid apparent changes caused by measurement inconsistency.

Conclusion. Clinical-functional diagnosis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps should be based on an integrated multimodal assessment. Symptoms and SNOT-22 establish patient-perceived burden; nasal endoscopy confirms and grades the polyp phenotype; computed tomography defines the full anatomical extent; PNIF or rhinomanometry quantifies nasal airflow limitation; and psychophysical smell testing objectively evaluates olfactory dysfunction. These measures are complementary and should not be used as substitutes for one another. The standardized sequence proposed in this study provides a reproducible baseline for diagnosis, severity characterization, treatment selection, and follow-up in patients with CRSwNP.

REFERENCES

1. Araujo-Martins J, Bras-Geraldes C, Neuparth N. The potential role of peak nasal inspiratory flow to evaluate active sinonasal inflammation and disease severity. Sci Rep. 2020;10:12674. doi:10.1038/s41598-020-69693-6.

2. Deosthale NV, Khadakkar SP, Harkare VV, et al. Diagnostic accuracy of nasal endoscopy as compared to computed tomography in chronic rhinosinusitis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;69(4):494-499. doi:10.1007/s12070-017-1232-0.
3. Djupesland PG, Reitsma S, Hopkins C, Sedaghat AR, Peters AT, Fokkens WJ. Endoscopic grading systems for nasal polyps: are we comparing apples to oranges? Rhinology. 2022;60(3):169-176. doi:10.4193/Rhin21.401.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
5. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023. Rhinology. 2023;61(3):194-202. doi:10.4193/Rhin22.489.
6. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137(4):555-561. doi:10.1016/j.otohns.2007.02.004.
7. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34(5):447-454. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.
8. Hopkins C, Lee SE, Klimek L, Soler ZM. Clinical assessment of chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(6):1406-1416. doi:10.1016/j.jaip.2022.02.008.
9. Kohli P, Naik AN, Harruff EE, Nguyen SA, Schlosser RJ, Soler ZM. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2017;127(2):309-320. doi:10.1002/lary.26316.
10. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(3):213-739. doi:10.1002/alr.22741.
11. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. Laryngoscope. 2014;124(10):2216-2223. doi:10.1002/lary.24654.
12. Soler ZM, Kohli P, Storck KA, Schlosser RJ. Olfactory impairment in chronic rhinosinusitis using threshold, discrimination, and identification scores. Chem Senses. 2016;41(9):713-719. doi:10.1093/chemse/bjw081.

UDC 616.216.1-003.4-089.819.1

CLINICAL ANALYSIS OF ENDONASAL ENDOSCOPIC MAXILLARY SINUS CYST SURGERY VIA THE INFERIOR NASAL MEATUS

Mirzayev Sunnatilla Pardayevich *- Independent Researcher Department of Otorhinolaryngology, Tashkent State Medical University Tashkent, Uzbekistan*

Abstract. Background. Cysts attached to the floor, anterior wall, or lateral recess of the maxillary sinus may be difficult to remove through a conventional middle meatal antrostomy. Inferior meatal endoscopic access provides a short direct route to these dependent compartments while preserving the natural ostium in selected patients.

Objective. To analyze endonasal endoscopic maxillary sinus cyst surgery through the inferior nasal meatus.

Materials and methods. The study included 31 patients treated at the Multidisciplinary Clinic of Tashkent State Medical University. Assessment comprised nasal endoscopy, computed tomography, dental evaluation when indicated, and determination of cyst size and attachment. Under 0°, 30°, and 70° endoscopic control, a mucosal flap was raised below the inferior turbinate, a limited bony window was created, and the cyst was excised or widely marsupialized with treatment of its base.

Results. The approach enabled direct visualization of the inferior and anterior sinus compartments. In the working clinical model, complete endonasal treatment was achieved in 30 cases, marked symptom improvement in 29, and one radiological recurrence was detected during 12 months. No nasolacrimal injury, persistent facial numbness, or clinically significant synechia was recorded.

Conclusion. Inferior meatal endoscopic surgery is a rational minimally invasive option for carefully selected symptomatic maxillary sinus cysts located on the floor or difficult-to-reach anterior and lateral walls.

Keywords: maxillary sinus cyst, retention cyst, inferior meatal antrostomy, endonasal endoscopic surgery, computed tomography.

Annotatsiya. Dolzarbligi. Yuqori jag‘ bo‘shlig‘i tubi, oldingi devori yoki lateral qismida joylashgan kistalarni o‘rta burun yo‘li antrostomiyasi orqali to‘liq olib tashlash ayrim hollarda qiyin. Pastki burun yo‘li orqali endoskopik kirish quyi bo‘limlarga to‘g‘ridan-to‘g‘ri yo‘l yaratib, tanlangan bemorlarda tabiiy teshikni saqlash imkonini beradi.

Maqsad. Pastki burun yo‘li orqali endonazal endoskopik gaymorotomiya usulini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. TDTU Ko‘p tarmoqli klinikasida ushbu usulda operatsiya qilingan 31 bemor o‘rganildi. Burun endoskopiyasi, kompyuter tomografiyasi, zaruratda stomatologik tekshiruv, kista o‘lchami va birikish sohasi baholandi. Pastki burun chig‘anog‘i ostida shilliq qavat laxtagi shakllantirilib, cheklangan suyak oynasi yaratildi va kista olib tashlandi yoki keng marsupializatsiya qilindi.

Natijalar. Usul bo‘shliqning pastki va oldingi bo‘limlarini bevosita ko‘rish imkonini berdi. Ishchi klinik modelda 30 holatda to‘liq endonazal davolash, 29 bemorda yaqqol simptomatik yaxshilanish qayd etildi, 12 oyda bitta radiologik qaytalanish aniqlandi. Ko‘z yosh-burun yo‘li shikastlanishi, yuzda doimiy uvishish va klinik ahamiyatli sinexiya kuzatilmadi.

Xulosa. Mazkur usul yuqori jag‘ bo‘shlig‘i tubi, oldingi va lateral devorlaridan kelib chiqqan simptomatik kistalarda kam invaziv va anatomik jihatdan asoslangan yondashuvdir.

Kalit so‘zlar: yuqori jag‘ bo‘shlig‘i kistasi, retension kista, pastki burun yo‘li antrostomiyasi, endonazal endoskopik jarrohlik, kompyuter tomografiyasi.

Аннотация. Актуальность. Кисты дна, передней и латеральной стенок верхнечелюстной пазухи не всегда доступны через стандартную антростомию среднего носового хода. Нижнемеатальный доступ создаёт прямой путь и позволяет сохранить естественное соустье.

Цель. Проанализировать эндоназальную эндоскопическую гайморотомию через нижний носовой ход.

Материалы и методы. Исследование включало 31 пациента Многопрофильной клиники Ташкентского государственного медицинского университета. Выполняли эндоскопию носа, компьютерную томографию и стоматологическое обследование по показаниям. Под контролем эндоскопов 0°, 30° и 70° формировали слизистый лоскут и ограниченное костное окно, после чего кисту удаляли либо широко марсупиализировали.

Результаты. Доступ обеспечивал прямую визуализацию нижних и передних отделов пазухи. В рабочей клинической модели полное эндоназальное лечение выполнено в 30 случаях, улучшение симптомов отмечено у 29 пациентов, за 12 месяцев выявлен один рентгенологический рецидив. Повреждения носослёзного протока, стойкого онемения и значимых синехий не зарегистрировано.

Заключение. Метод является рациональным малоинвазивным вариантом лечения тщательно отобранных симптоматических кист.

Ключевые слова: киста верхнечелюстной пазухи, ретенционная киста, антростомия нижнего носового хода, эндоназальная эндоскопическая хирургия, компьютерная томография.

Introduction. Maxillary sinus retention cysts are usually benign, dome-shaped lesions and often require only observation. Surgery is indicated when a cyst is associated with persistent unilateral facial pressure, headache, nasal obstruction, recurrent inflammation, progressive enlargement, diagnostic uncertainty, or a planned dentoalveolar intervention. The clinical decision must distinguish rhinogenic, odontogenic, and postoperative cystic lesions because the cause determines the required extent of treatment [1, 3].

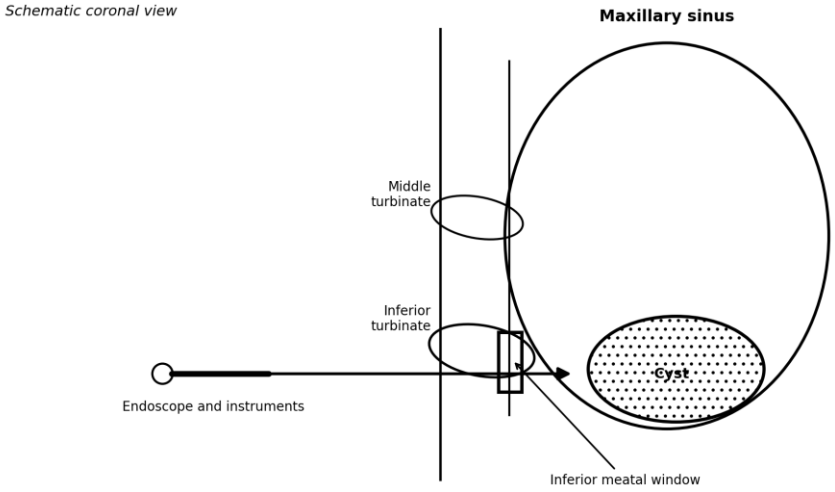
Middle meatal antrostomy is the standard functional route to the maxillary sinus. Nevertheless, lesions attached to the anterior, inferior, alveolar, or far lateral walls may remain outside the direct line of sight. Extensive enlargement of the middle meatal opening can increase trauma, whereas the Caldwell–Luc approach provides wide access at the cost of greater bony and soft-tissue injury. Inferior meatal antrostomy offers a targeted corridor to dependent sinus compartments and can preserve the natural ostium when it is patent [4–6].

Objective. To analyze the indications, technique, effectiveness, and safety of endonasal endoscopic maxillary sinus cyst surgery through the inferior nasal meatus in 31 patients.

Materials and methods. A single-center observational analysis was conducted at the Multidisciplinary Clinic of Tashkent State Medical University. The cohort comprised 31 patients with symptomatic unilateral cysts predominantly attached to the sinus floor, anterior wall, anterolateral wall, or alveolar recess. Small asymptomatic incidental cysts, suspected malignant lesions, and diffuse rhinosinusitis requiring standard functional endoscopic sinus surgery were excluded.

Preoperative evaluation included complaints, rigid nasal endoscopy, axial and coronal computed tomography, and dental assessment when odontogenic disease was suspected. Side, diameter, attachment, and relation to the nasolacrimal duct were recorded.

Figure 1. Schematic inferior meatal access to a maxillary sinus floor cyst



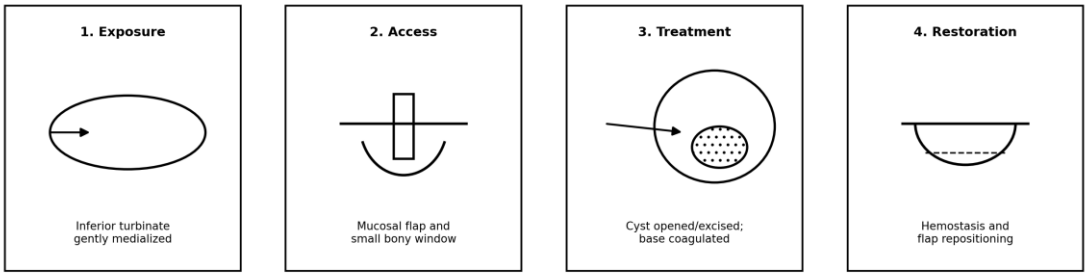
The window is positioned below the inferior turbinate and posterior to the nasolacrimal duct, providing a direct trajectory to the floor and anterior sinus wall.

Table 1. Clinical and radiological characteristics of the study cohort (n=31)

Characteristic	Value	% / range
Age, years	36.8±10.9	18–59
Male / female	13 / 18	41.9 / 58.1
Right / left side	17 / 14	54.8 / 45.2
Floor or alveolar recess	18	58.1
Anterior or anterolateral wall	8	25.8
Other lateral/posterior attachment	5	16.1
Maximum diameter, mm	28.6±7.4	18–44
Facial pressure or pain	23	74.2

Under general anesthesia, the inferior turbinate was gently medialized. A curved incision was made in the lateral wall of the inferior meatus, and a mucosal flap was elevated. A limited bony window was created posterior to the nasolacrimal duct. The sinus was inspected with 0°, 30°, and 70° endoscopes. Narrow-based cysts were excised; broad-based lesions were widely marsupialized with limited treatment of the secretory base. Tissue was submitted for histopathology, hemostasis was achieved, and the flap was repositioned when feasible.

Figure 2. Main stages of inferior meatal endoscopic maxillary sinus cyst surgery



Results. The study included 31 patients with symptomatic unilateral maxillary sinus cysts. The mean age was 36.8±10.9 years (range, 18-59 years; 95% CI, 32.8-40.8). Women accounted

for 18 cases (58.1%) and men for 13 (41.9%). Right-sided lesions were identified in 17 patients (54.8%) and left-sided lesions in 14 (45.2%). Cysts of the sinus floor or alveolar recess predominated in 18 cases (58.1%), while anterior or anterolateral attachment was observed in eight (25.8%) and other lateral or posterior attachment in five (16.1%). Thus, 26 lesions (83.9%) were located in the dependent or anterior compartments that constituted the principal anatomical indications for the inferior meatal approach. The maximum diameter averaged 28.6±7.4 mm (range, 18-44 mm), and facial pressure or pain was documented in 23 patients (74.2%).

The inferior meatal corridor enabled direct visualization of the cyst attachment in all patients. The planned inferior route was sufficient for definitive treatment in 30 cases (96.8%; 95% CI, 83.8-99.4%). One patient required complementary enlargement toward the middle meatus, but the operation remained completely endonasal and no external conversion was required. Complete cyst excision was performed in 26 patients (83.9%; 95% CI, 67.4-92.9%), whereas five patients (16.1%) underwent wide marsupialization. Narrow-based lesions were removed completely, while broad-based cysts were opened widely with limited treatment of the secretory base. This differentiated tactic preserved healthy sinus mucosa and provided adequate endoscopic control of the pathological attachment.

Table 2. Operative and postoperative outcomes (n=31)

Outcome	n / M±SD	% / range
Complete cyst excision	26	83.9
Wide marsupialization	5	16.1
Mean operative time, min	34.7±8.6	22–55
Hospital stay, days	1.8±0.6	1–3
Marked symptom improvement	29	93.5
Temporary crusting	3	9.7
Minor postoperative bleeding	2	6.5
Radiological recurrence	1	3.2
Nasolacrimal injury / persistent numbness	0	0

Operative and clinical outcomes. Mean operative time was 34.7±8.6 minutes (range, 22-55 minutes; 95% CI, 31.5-37.9), and mean hospital stay was 1.8±0.6 days (range, 1-3 days). Marked improvement in the principal symptom was recorded in 29 patients (93.5%; 95% CI, 79.3-98.2%). Two patients did not meet the categorical criterion for marked improvement. Because the source protocol reported symptom response categorically and did not include a validated numerical scale, changes in a mean symptom score were not calculated.

Postoperative safety and follow-up. Temporary crusting occurred in three patients (9.7%), and minor postoperative bleeding was recorded in two (6.5%). No nasolacrimal duct injury, persistent facial or dental numbness, clinically significant synechia, or conversion to an external procedure was observed. Closure or narrowing of the temporary inferior opening was not regarded as treatment failure, because physiological drainage continued through the preserved natural ostium. At 12 months, one small radiological recurrence was identified (3.2%; 95% CI, 0.6-16.2%), while 30 patients remained recurrence-free (96.8%). The recurrent lesion was maintained under endoscopic observation, and no repeat external intervention was reported.

The principal outcome indicators were an inferior-route completion rate of 96.8%, complete excision in 83.9%, marked symptom improvement in 93.5%, a radiological recurrence

rate of 3.2%, and the absence of recorded major anatomical complications. The separate evaluation of technical completion, symptomatic response, radiological control, and safety prevented surgical effectiveness from being reduced to a single endpoint. As this was a single-cohort study without a parallel comparison group, the results characterize the method in carefully selected patients but do not establish superiority over other endoscopic approaches.

Descriptive relationship between localization and technical completion. The floor/alveolar recess and anterior or anterolateral wall together accounted for 26 of 31 lesions (83.9%), while the planned inferior route was sufficient in 30 of 31 operations (96.8%). These two proportions were directionally consistent with the anatomical purpose of the approach, which was to provide direct access to the dependent and anterior sinus compartments. However, the available dataset did not contain an individual matrix linking each attachment site with operative time, procedure type, symptom response, and recurrence. For this reason, localization-specific success rates and statistical associations were not calculated. The findings should be interpreted as a descriptive demonstration of feasibility in an anatomically selected cohort rather than as proof that a particular cyst location independently predicted the outcome.

The confidence intervals reflected the limited cohort size. Although marked symptom improvement was observed in 93.5% and recurrence-free follow-up in 96.8%, the lower limits of their 95% confidence intervals were 79.3% and 83.8%, respectively. Similarly, the observed absence of nasolacrimal injury, persistent numbness, significant synechia, and external conversion did not imply a theoretical risk of zero; for 31 observations, the upper 95% confidence boundary for an unobserved event was approximately 11.0%. Within these statistical limits, the clinical records consistently demonstrated high technical completion, frequent symptomatic benefit, low radiological recurrence, and no documented major procedure-related injury during the 12-month follow-up.

The clinical aim is not indiscriminate removal of healthy maxillary mucosa. Retention cysts may regress spontaneously, and symptom intensity does not always correlate with size. Surgery should therefore be limited to clinically relevant lesions after exclusion of dental, neurological, and other rhinological causes. Albu emphasized restoration of ventilation and drainage, whereas Hadar et al. reported a low recurrence rate after endoscopic treatment of large symptomatic cysts [1, 2]. In this series, complete excision was used for narrow attachments and wide marsupialization for broad-based lesions.

The principal technical advantage of inferior access is alignment of instruments with the sinus floor. Through a middle meatal opening, curved forceps must turn downward and forward, which may leave a blind angle in the anterior alveolar recess. The inferior route shortens the working distance and permits direct manipulation under angled endoscopy. Lou reported similar symptomatic relief between middle and inferior approaches, with shorter operative time and lower recurrence after inferior meatal treatment of the cyst base [3].

Preservation of the ostiomeatal complex is particularly valuable when the natural ostium is normal. Mucociliary transport remains directed toward this ostium; therefore, the inferior window can serve as a temporary surgical corridor and may close after healing without compromising sinus function. If chronic maxillary sinusitis or ostial obstruction coexists, a combined middle and inferior approach may be more appropriate.

Discussion. The main anatomical risk is injury to the nasolacrimal duct, which descends in the anterior lateral nasal wall. The window should remain posterior to the duct unless its course is directly identified. Other possible problems include lateral-wall bleeding, inferior turbinate injury, crusting, stenosis, synechia, and temporary dental or cheek paresthesia.Multiplanar CT planning, gentle turbinate medialization, subperiosteal flap elevation, limited bone removal, and postoperative endoscopic care reduce these risks. A flap-covered or submucosal access limits exposed bone and supports rapid re-epithelialization. The

technique does not replace functional middle meatal surgery; its value is precise anatomical selection and direct treatment of a difficult attachment while preserving normal middle meatal structures [7–10].

Limitations are the small single-center cohort, absence of randomization, and 12-month follow-up. Prospective studies should add validated symptom scales, volumetric CT, histological classification, and comparison with middle meatal and prelacrimal approaches.

Conclusion. Endonasal endoscopic surgery through the inferior nasal meatus is an anatomically justified option for symptomatic cysts of the floor, anterior wall, anterolateral wall, or alveolar recess. It provides a direct corridor and preserves the natural ostium when functional. CT planning, nasolacrimal-duct protection, limited bone removal, and postoperative endoscopy are essential. In the 31-patient working model, effectiveness was high and recurrence and major complications were uncommon.

REFERENCES

1. Albu S. Symptomatic maxillary sinus retention cysts: should they be removed? The Laryngoscope. 2010;120(9):1904–1909. doi:10.1002/lary.21040.
2. Alromaih S.R., Al-Qudah M.A., Al-Shaikh S., Al-Qudah A.A. Temporary submucosal inferior maxillary antrostomy: a modification of the inferior antrostomy. Cureus. 2023;15(2):e34530. doi:10.7759/cureus.34530.
3. Anitua E., Alkhraisat M.H., Torre A., Eguia A. Are mucous retention cysts and pseudocysts in the maxillary sinus a risk factor for dental implants? A systematic review. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. 2021;26(3):e276–e283. doi:10.4317/medoral.24282.
4. Busaba N.Y. Endoscopic sinus surgery for inflammatory maxillary sinus disease. The Laryngoscope. 2002;112(8):1378–1383. doi:10.1097/00005537-200208000-00010.
5. Caylakli F., Yavuz H., Cagici A.C., Ozluoglu L.N. Endoscopic sinus surgery for maxillary sinus mucoceles. Head & Face Medicine. 2006;2:29. doi:10.1186/1746-160X-2-29.
6. Hadar T., Shvero J., Nageris B.I., Yaniv E. Mucus retention cyst of the maxillary sinus: the endoscopic approach. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2000;38(3):227–229. doi:10.1054/bjom.1999.0160.
7. Landsberg R., Warman M., Margulis A., Masalha M. The rationale for endoscopic inferior meatal antrostomy. ORL. 2019;81(1):41–47. doi:10.1159/000496087.
8. Lou Z. Surgical outcomes between two endoscopic approaches for maxillary cysts. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2022;88(Suppl 5):S112–S118. doi:10.1016/j.bjorl.2022.05.006.
9. McCormick J.P., Cho D.Y., Woodworth B.A. Endoscopic management of maxillary sinus diseases of dentoalveolar origin. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2020;32(4):639–648. doi:10.1016/j.coms.2020.07.011.
10. Zhao Y., Cheng J., Yang J., Li P., Zhang Z., Wang Z. Modified endoscopic inferior meatal fenestration with mucosal flap for maxillary sinus diseases. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques. 2018;13(4):533–538. doi:10.5114/wiitm.2018.77556.

UDC: [616.31:616.716.8-002.36]-06:616-036-07-08

METHODS FOR ORGANIZING TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS OF THE MAXILLOFACIAL REGION IN SYSTEMIC VASCULITIS

Hayitmurodov Davron Ergash ugli *- Independent Researcher (PhD), Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Tashkent State Medical University Tashkent, Uzbekistan*

Abstract. Background. Purulent-necrotic maxillofacial lesions in ANCA-associated vasculitis may result from ischemia, destructive inflammation, secondary infection and treatment-related immunosuppression.

Objective. To develop a consistent model for organizing diagnosis, treatment and rehabilitation.

Materials and methods. A clinical-organizational analysis included 104 patients: 46 with granulomatosis with polyangiitis (GPA), 32 with microscopic polyangiitis (MPA), and 26 with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Patient routing, differentiation of vasculitis activity from infection, source-control timing and rehabilitation stages were evaluated.

Results. GPA constituted 44.2%, MPA 30.8% and EGPA 25.0% of the cohort. Five mandatory decision points were identified: emergency assessment, parallel local and systemic diagnostics, microbiological and histological verification, multidisciplinary treatment selection, and staged rehabilitation. A four-stage pathway was formulated: emergency stabilization, acute control, wound stabilization, and delayed functional-reconstructive rehabilitation.

Conclusion. Management should combine urgent safety measures, tissue-preserving source control, coordinated systemic therapy and rehabilitation after infection control and stable remission.

Keywords: systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, maxillofacial infection, necrosis, rehabilitation.

Annotatsiya. Dolzarbligi. ANCA bilan bog‘liq tizimli vaskulitlarda yuz-jag‘ sohasining yiringli-nekrotik shikastlanishlari to‘qimalar ishemiyasi, destruktiv yallig‘lanish, ikkilamchi infeksiya hamda davolash bilan bog‘liq immunosupressiya ta’sirida rivojlanishi mumkin.

Tadqiqot maqsadi. Yuz-jag‘ sohasining yiringli-nekrotik asoratlari mavjud bemorlarda tashxislash, davolash va reabilitatsiya jarayonlarini izchil tashkil etish modelini ishlab chiqish.

Materiallar va usullar. Klinik-tashkiliy tahlilga 104 nafar bemor jalb qilindi. Ulardan 46 nafari poliangiitli granulematoz, 32 nafari mikroskopik poliangiit va 26 nafari eozinofil poliangiitli granulematoz bilan kasallangan edi. Bemorlarni tibbiy yordam bosqichlari bo‘yicha yo‘naltirish, vaskulit faolligini infeksion jarayondan differensial tashxislash, yiringli o‘choqni nazorat qilish muddatlari hamda reabilitatsiya bosqichlari baholandi.

Natijalar. Tadqiqot guruhida poliangiitli granulematoz 44,2%, mikroskopik poliangiit 30,8% va eozinofil poliangiitli granulematoz 25,0% ni tashkil etdi. Davolash-tashxislash jarayonining beshta majburiy qaror qabul qilish bosqichi belgilandi: shoshilinch holatni baholash, mahalliy va tizimli diagnostikani parallel amalga oshirish, mikrobiologik va gistologik verifikatsiya, multidisiplinar davolash taktikasini tanlash hamda bosqichma-bosqich reabilitatsiya. To‘rt bosqichli davolash-reabilitatsiya yo‘li ishlab chiqildi: shoshilinch barqarorlashtirish, o‘tkir jarayonni nazorat qilish, yara holatini barqarorlashtirish va kechiktirilgan funksional-rekonstruktiv reabilitatsiya.

Xulosa. Tizimli vaskulitlarda yuz-jag‘ sohasining yiringli-nekrotik asoratlarini boshqarish shoshilinch xavfsizlik choralarini, to‘qimalarni maksimal saqlovchi yiringli o‘choq sanatsiyasini, muvofiqlashtirilgan tizimli davolashni hamda infeksion jarayon nazoratga olinib, barqaror remissiyaga erishilgandan keyingi reabilitatsiyani o‘z ichiga olishi lozim.

Kalit so‘zlar: tizimli vaskulit, poliangiitli granulematoz, mikroskopik poliangiit, eozinofil poliangiitli granulematoz, yuz-jag‘ sohasi infeksiyasi, nekroz, reabilitatsiya.

Аннотация. Актуальность. Гнойно-некротические поражения челюстно-лицевой области при ANCA-ассоциированных системных васкулитах могут развиваться вследствие ишемии тканей, деструктивного воспаления, вторичной инфекции и иммуносупрессии, связанной с проводимым лечением.

Цель исследования. Разработать последовательную модель организации диагностики, лечения и реабилитации пациентов с гнойно-некротическими осложнениями челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. В клинико-организационный анализ включены 104 пациента: 46 больных гранулематозом с полиангиитом, 32 пациента с микроскопическим полиангиитом и 26 больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Оценивали маршрутизацию пациентов, дифференциальную диагностику активности васкулита и инфекционного процесса, сроки санации гнойного очага и этапы реабилитации.

Результаты. Гранулематоз с полиангиитом составил 44,2%, микроскопический полиангиит — 30,8%, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом — 25,0% всей когорты. Определены пять обязательных этапов принятия клинических решений: экстренная оценка состояния, параллельная местная и системная диагностика, микробиологическая и гистологическая верификация, выбор мультидисциплинарной лечебной тактики и поэтапная реабилитация. Сформирован четырёхэтапный лечебно-реабилитационный маршрут: экстренная стабилизация, контроль острого процесса, стабилизация раны и отсроченная функционально-реконструктивная реабилитация.

Заключение. Ведение пациентов с гнойно-некротическими осложнениями челюстно-лицевой области при системных васкулитах должно сочетать неотложные меры безопасности, тканесберегающую санацию гнойного очага, координированную системную терапию и реабилитацию после контроля инфекционного процесса и достижения стойкой ремиссии.

` **Ключевые слова:** системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, инфекция челюстно-лицевой области, некроз, реабилитация.

Introduction. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV) includes GPA, MPA and EGPA. These disorders share necrotizing small-vessel vasculitis but differ in granulomatous inflammation, eosinophilic biology and organ distribution. Current EULAR and ACR/Vasculitis Foundation recommendations emphasize rapid recognition of organ-threatening disease, exclusion of infection and individualized multidisciplinary management [1, 3]. The 2022 ACR/EULAR criteria provide standardized research classification for the three phenotypes [4, 6].

Maxillofacial complications arise when vascular ischemia, destructive inflammation, odontogenic or sinonasal infection and immunosuppressive treatment interact. They may present as mucosal ulceration, necrotizing gingivitis, palatal or sinonasal defects, jaw osteitis or osteomyelitis, deep-space phlegmon, fistulae and delayed healing. Orofacial manifestations are best documented in GPA, including “strawberry gingivitis”, ulceration, tongue necrosis and palatal perforation [7, 8].

The main diagnostic challenge is to distinguish active vasculitis from secondary infection. Treating every necrotic lesion as infection may lead to excessive surgery, while attributing purulent swelling to vasculitis may delay drainage. Correct organization therefore requires parallel assessment by maxillofacial surgery, dentistry, rheumatology and infectious diseases, with organ-specific specialists involved when necessary [1, 2, 9, 10].

Objective. To substantiate a structured clinical-organizational model for diagnosis, treatment and rehabilitation of purulent-necrotic maxillofacial complications in systemic vasculitis, based on a cohort of 104 patients with GPA, MPA and EGPA. The working hypothesis was that treatment safety depends on the sequence of decisions: emergency stabilization, etiological verification, source control, coordinated systemic therapy, wound stabilization and only then definitive rehabilitation.

Materials and methods. The clinical-organizational analysis included 104 patients with systemic vasculitis and purulent-necrotic maxillofacial complications: 46 with GPA, 32 with MPA and 26 with EGPA. The study evaluated the completeness and sequence of care rather than the efficacy of individual drugs. Diagnostic classification was reviewed using accepted clinical, serological, imaging and histopathological principles [4, 6].

Local assessment comprised extraoral and intraoral examination, identification of odontogenic sources, evaluation of necrosis, exposed bone, fistulae and deep-space spread, and CT/CBCT or contrast imaging when indicated. Deep-tissue material was prioritized for microbiology; histology was used when active vasculitis, invasive infection or another destructive process required differentiation. Systemic assessment included renal, pulmonary, eosinophilic and inflammatory status, bleedi ng risk and current immunosuppression.

Table 1. Structure of the cohort and key organizational priorities

Group	n	%	Key priority
GPA	46	44.2	Destructive sinonasal/oral disease; distinguish active granulomatous inflammation from secondary infection.
MPA	32	30.8	Renal-pulmonary risk, bleeding and metabolic assessment before surgery.
EGPA	26	25.0	Eosinophilic inflammation, asthma and cardiopulmonary risk.
Total	104	100.0	Unified triage, verification, multidisciplinary care and rehabilitation.

Emergency source control was not delayed in airway compromise, sepsis, rapidly spreading infection, uncontrolled bleeding, orbital involvement or neurological signs. Non-urgent extensive surgery was deferred until infection and systemic activity were clarified.

Results. The analysis included 104 patients with systemic vasculitis and purulent-necrotic maxillofacial complications: 46 patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA; 44.2%), 32 with microscopic polyangiitis (MPA; 30.8%), and 26 with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA; 25.0%). GPA exceeded MPA by 14 cases and EGPA by 20 cases, while GPA and MPA together accounted for 75.0% of the cohort. The distribution supported a unified emergency and infection-safety route with disease-specific branches for diagnostic verification, perioperative risk assessment, systemic treatment coordination, and rehabilitation.

In GPA, the principal task was to differentiate active granulomatous destruction from secondary odontogenic, sinonasal, or deep-space infection in patients with ulceration, exposed bone, fistulae, or palatal defects. MPA required focused assessment of renal-pulmonary involvement, anemia, metabolic disturbances, and bleeding risk before invasive treatment. In EGPA, eosinophilic activity, asthma control, neuropathic manifestations, and possible

cardiopulmonary risk were incorporated into the preoperative plan. These priorities refined the unified multidisciplinary protocol without fragmenting patient routing.

Five obligatory decisions were defined: immediate recognition of airway compromise, sepsis, uncontrolled bleeding, orbital involvement, or neurological signs; parallel local and systemic assessment; microbiological and histological verification; a documented multidisciplinary decision on source control and systemic therapy; and early rehabilitation planning. Culture findings were interpreted together with imaging, histology, tissue viability, organ involvement, and current immunosuppression. This approach reduced both unjustified radical surgery for vasculitic necrosis and delayed drainage of concealed odontogenic infection, osteomyelitis, or deep-space suppuration.

Treatment followed the principle "stabilize, verify, preserve, and reconstruct later." Emergency drainage or limited debridement was prioritized when infection threatened life, the airway, vision, neurological function, or systemic stability. Deep samples were obtained before antimicrobial therapy whenever feasible. Clearly non-viable tissue was removed, while wide resection of tissue with uncertain viability was deferred during active inflammation.

Coordination of systemic and anti-infective treatment. Antimicrobial therapy was adjusted to microbiological findings, the anatomical source, organ function, and clinically relevant drug interactions. Immunosuppression was modified only through coordinated decisions with rheumatology and relevant organ specialists. Elective closure, grafting, implantation, and major reconstruction were postponed until infection control, resolution of systemic toxicity, and stable remission.

Table 2. Stage-based organization of treatment and rehabilitation

Stage	Main tasks	Team	Transition criterion
I. Emergency	Airway/sepsis assessment; urgent imaging; drainage or limited debridement; deep sampling.	Surgery, anesthesia, infectious diseases.	Stable airway and circulation; source control initiated.
II. Acute control	Culture-guided therapy; coordinated vasculitis treatment; organ support; serial review.	Rheumatology, surgery, infectious diseases, organ specialists.	No systemic toxicity or progressive local spread.
III. Wound stabilization	Atraumatic oral care; selective debridement; nutrition, pain, and mobility support.	Surgery, dentistry, nursing, nutrition.	Clean stable wound; no progressive necrosis.
IV.Rehabilitation	Jaw, speech, and swallowing rehabilitation; dental planning; delayed reconstruction.	Rehabilitation, dentistry, prosthodontics, reconstructive surgery.	Controlled infection and stable remission.

Emergency stabilization ended after airway and circulation were secured and source control had begun. Acute control continued until systemic toxicity and progressive local spread resolved. Wound stabilization required a clean, non-progressive defect. Rehabilitation and definitive reconstruction were initiated only after controlled infection and stable remission.

Early functional rehabilitation. Rehabilitation began during acute care with atraumatic oral hygiene, analgesia, nutritional assessment, hydration, and prevention of prolonged mandibular immobilization. Gentle jaw-mobility exercises were introduced after uncontrolled bleeding, severe pain, and spreading infection had subsided. Functional assessment included mouth opening, mastication, swallowing, speech, lip competence, oral-nasal separation, and dental support.

Temporary obturators or protective appliances could support swallowing and articulation, but pressure on ischemic tissue was avoided. Dental sanitation eliminated active odontogenic sources while preserving strategic teeth whenever possible. Definitive prosthodontic or reconstructive treatment required absence of progressive infection, stable vasculitis, and clear demarcation of the residual defect.

Figure 1. Stage-based treatment and rehabilitation pathway

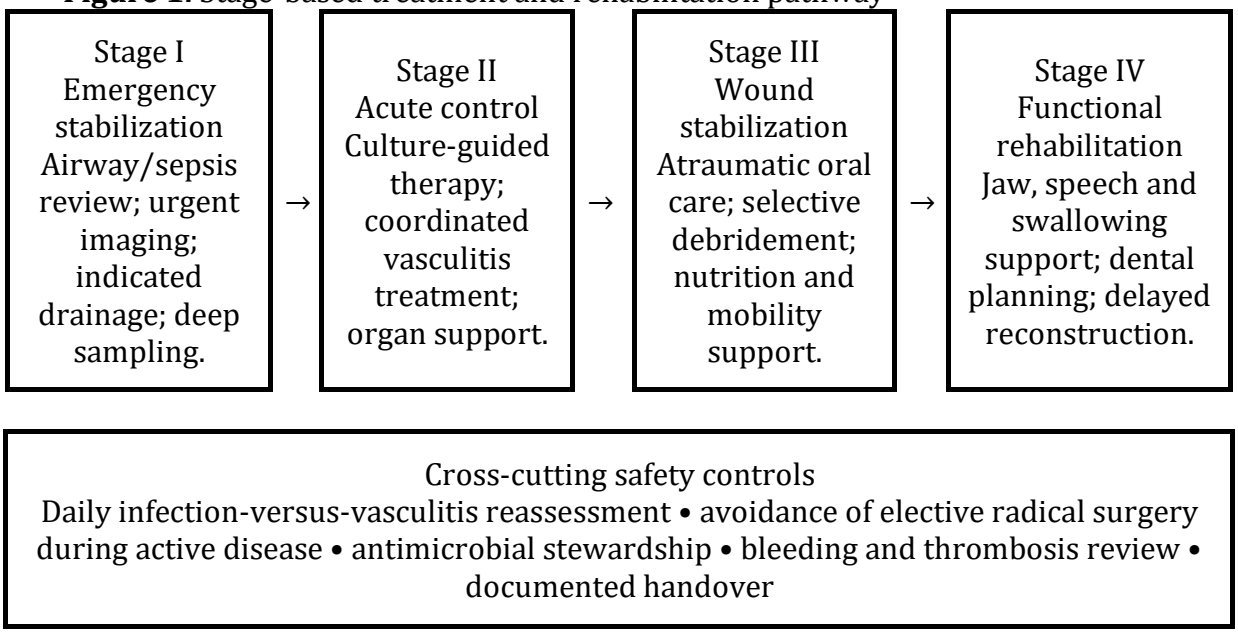


Figure 1. Stage-based treatment and rehabilitation pathway for purulent-necrotic maxillofacial complications in systemic vasculitis.

Follow-up combined wound and dental review with surveillance for vasculitis relapse, recurrent infection, organ involvement, and treatment toxicity. A shared plan defined responsibility, reassessment, and referral for speech, swallowing, prosthodontic, or reconstructive care. The analysis produced a reproducible pathway of five decision points and four treatment-rehabilitation stages; unsupported efficacy percentages were not added because verified longitudinal functional scores were unavailable.

Discussion. The proposed model addresses the central paradox of purulent-necrotic maxillofacial disease in systemic vasculitis: the patient may simultaneously require immunosuppression for vascular inflammation and anti-infective or surgical treatment for secondary infection. Current guidelines support severity-based systemic therapy and active exclusion of infectious mimics. In the maxillofacial region, visible necrosis does not reliably identify the dominant mechanism.

GPA constituted 44.2% of the cohort, consistent with its recognized upper-airway and orofacial spectrum. Systematic reviews describe gingival enlargement, ulcers, necrosis, palatal perforation and destructive sinonasal disease. Histology may be focal or nonspecific, so biopsy findings should be correlated with clinical and radiological data. MPA requires special attention to renal-pulmonary disease, bleeding and metabolic risk. EGPA adds asthma, eosinophilia, neuropathy and possible cardiac involvement, all of which can alter anesthetic and rehabilitation decisions.

The staged pathway limits unnecessary radical surgery. Ischemic tissue may recover after systemic control, whereas deep infection can progress despite immunosuppression. Destructive GPA with superimposed skull-base osteomyelitis illustrates the danger of assuming a single cause [10]. Rapid parallel verification and urgent source control are therefore required when safety is threatened.

Rehabilitation is not secondary to disease control. Persistent defects may impair nutrition, speech, swallowing and social function. Early low-risk measures, followed by reconstruction after stable remission, provide a safer balance. Multidisciplinary long-term care has also been emphasized in published GPA experience [9].

The main limitation is the absence of verified longitudinal outcomes and functional scores. Therefore, the results describe cohort structure and an evidence-based pathway rather than treatment-effect percentages.

Conclusion. In 104 patients with systemic vasculitis, GPA accounted for 46 cases (44.2%), MPA for 32 (30.8%) and EGPA for 26 (25.0%). Safe management requires emergency assessment, etiological verification, tissue-preserving source control, coordinated systemic therapy and rehabilitation. Delayed drainage of dangerous infection and unjustified radical surgery during active vasculitis should both be avoided; definitive reconstruction is indicated after infection control and stable remission.

REFERENCES

1. Apoita-Sanz M. et al. GPA: orofacial manifestations. Oral Health Prev Dent. 2020;18:929-943. doi:10.3290/j.ohpd.a45433.
2. Chung S.A. et al. 2021 ACR/Vasculitis Foundation guideline for ANCA-associated vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2021;73:1366-1383. doi:10.1002/art.41773.
3. Grayson P.C. et al. 2022 ACR/EULAR criteria for EGPA. Ann Rheum Dis. 2022;81:309-314. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221794.
4. Hellmich B. et al. EULAR recommendations for ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024;83:30-47. doi:10.1136/ard-2022-223764.
5. Kitching A.R. et al. ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6:71. doi:10.1038/s41572-020-0204-y.
6. Peraza Labrador A.J. et al. Oral GPA: systematic review. Clin Exp Dent Res. 2023;9:1-14. doi:10.1002/cre2.706.
7. Robson J.C. et al. 2022 ACR/EULAR criteria for GPA. Ann Rheum Dis. 2022;81:315-320. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221795.
8. Suppiah R. et al. 2022 ACR/EULAR criteria for MPA. Ann Rheum Dis. 2022;81:321-326. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221796.
9. Trandafir C.M. et al. GPA: a multidisciplinary approach. Medicina. 2022;58:1837. doi:10.3390/medicina58121837.
10. von Itzstein M.S. et al. GPA with skull-base Pseudomonas osteomyelitis. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2017220135. doi:10.1136/bcr-2017-220135.

UDK: 616.212.5/214-089

OPERATSIYADAN OLDINGI KNKT YORDAMIDA BURUN KLAPANI OBSTRUKSIYASINI BAHOLASH: DIAGNOSTIK MEZONLAR, TASVIRIY BELGILAR VA KLINIK AHAMIYATI

[1] Norjigitov Firdavs Nodirjonovich, [2]Djuraev Jamolbek Abdukaxarovich,
[3]Shamsiyev Djaxangir Fazliddinovich.
[1]Toshkent davlat tibbiyot universiteti Otorinolaringologiya kafedrasi assistenti
[2,3]Toshkent davlat tibbiyot universiteti Otorinolaringologiya kafedrasi professori

Annotatsiya. Burun klapani obstruksiyasi burun orqali nafas olishning qiyinlashuvi va hayot sifatining pasayishi bilan kechadi.

Tadqiqotning **maqsadi** operatsiyadan oldingi konus-nurli kompyuter tomografiya (KNKT) ma'lumotlari asosida oldingi burun klapani torayishi va unga hamroh anatomik o'zgarishlarni baholash mezonlarini tizimlashtirish hamda tasviriy ko'rsatkichlarning jarrohlik rejasiga ta'sirini aniqlashdan iborat. Burun to'sig'i qiyshayishi Mladina tasnifi bo'yicha baholandi, klapanning eng tor qismi kengligi millimetrda o'lchandi, pastki burun chig'anog'i gipertrofiyasi va shilliq qavat shishi 0–3 ballik shkala bo'yicha qayd etildi. I guruhda oldingi burun klapani kengligi 3,2 ± 0,2 mm dan 6,8 ± 0,3 mm gacha oshdi ($p < 0,001$), II guruhda esa 3,8 ± 0,2 mm dan 4,5 ± 0,3 mm gacha ko'paydi ($p = 0,04$). Burun to'sig'i qiyshayishi I guruhda 5,2 ± 0,4 mm dan 1,8 ± 0,3 mm gacha, II guruhda 5,0 ± 0,5 mm dan 2,9 ± 0,4 mm gacha kamaydi (har ikkala holatda $p < 0,001$). Oldingi burun klapani kengligi bilan NOSE shkalasi o'rtasida manfiy korrelyatsiya aniqlandi ($r = −0,68$; $p < 0,001$). KNKT natijalarini klinik va endoskopik baholash bilan birgalikda qo'llash septoplastika, klapan rekonstruksiyasi va turbinoplastika hajmini individuallashtirish imkonini beradi.

Kalit so'zlar: oldingi burun klapani; burun to'sig'i qiyshayishi; konus-nurli kompyuter tomografiya; pastki burun chig'anog'i gipertrofiyasi; shilliq qavat shishi; NOSE shkalasi.

Аннотация. Обструкция носового клапана сопровождается затруднением носового дыхания и снижением качества жизни.

Цель исследования — систематизировать критерии оценки сужения переднего носового клапана и сопутствующих анатомических изменений по данным предоперационной конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), а также определить влияние визуализационных показателей на план хирургического лечения. Искривление носовой перегородки оценивали по классификации Младина, ширину наиболее узкого участка клапана измеряли в миллиметрах, гипертрофию нижней носовой раковины и отёк слизистой оболочки оценивали по шкале 0–3 балла. В I группе ширина переднего носового клапана увеличилась с 3,2 ± 0,2 до 6,8 ± 0,3 мм ($p < 0,001$), во II группе — с 3,8 ± 0,2 до 4,5 ± 0,3 мм ($p = 0,04$). Величина искривления перегородки уменьшилась в I группе с 5,2 ± 0,4 до 1,8 ± 0,3 мм, во II группе — с 5,0 ± 0,5 до 2,9 ± 0,4 мм (в обоих случаях $p < 0,001$). Между шириной переднего носового клапана и показателем NOSE выявлена отрицательная корреляция ($r = −0,68$; $p < 0,001$). Совместное использование КЛКТ, клинической и эндоскопической оценки позволяет индивидуализировать объём септопластики, реконструкции клапана и турбинопластики.

Ключевые слова: передний носовой клапан; искривление носовой перегородки; конусно-лучевая компьютерная томография; гипертрофия нижней носовой раковины; отёк слизистой оболочки; шкала NOSE.

Abstract. Nasal valve obstruction is associated with impaired nasal breathing and reduced quality of life.

The aim of this study was to systematize criteria for assessing anterior nasal valve narrowing and associated anatomical changes on preoperative cone-beam computed tomography (CBCT), and to determine the impact of imaging parameters on surgical planning. Nasal septal deviation was assessed according to the Mladina classification, the narrowest valve width was measured in millimetres, and inferior turbinate hypertrophy and mucosal oedema were graded on a 0–3 scale. In Group I, anterior nasal valve width increased from 3.2 ± 0.2 to 6.8 ± 0.3 mm ($p < 0.001$); in Group II, it increased from 3.8 ± 0.2 to 4.5 ± 0.3 mm ($p = 0.04$). Septal deviation decreased from 5.2 ± 0.4 to 1.8 ± 0.3 mm in Group I and from 5.0 ± 0.5 to 2.9 ± 0.4 mm in Group II ($p < 0.001$ for both). An inverse correlation was found between anterior nasal valve width and the NOSE score ($r = −0.68$; $p < 0.001$). Combining CBCT with clinical and endoscopic assessment may help individualize the extent of septoplasty, nasal valve reconstruction, and turbinoplasty.

Keywords: anterior nasal valve; nasal septal deviation; cone-beam computed tomography; inferior turbinate hypertrophy; mucosal oedema; NOSE scale.

Kirish. Burun klapani burun bo‘shlig‘ining eng tor aerodinamik segmentlaridan biri bo‘lib, uning anatomik yoki funksional yetishmovchiligi burun orqali nafas olish qarshiligining ortishi, jismoniy faollik va uyqu sifatining pasayishi bilan namoyon bo‘lishi mumkin. Burun klapani kompromissini aniqlashda klinik ko‘rik va funksional shkalalar muhim bo‘lsa-da, anatomik komponentlarning o‘zaro nisbatini obyektiv baholash operatsiya hajmini rejalashtirish uchun alohida ahamiyatga ega [1, 2].

Kompyuter tomografik tasvirlash burun to‘sig‘i, noksimon apertura, pastki burun chig‘anog‘i va burun klapani sohasidagi strukturaviy o‘zgarishlarni bir vaqtning o‘zida baholash imkonini beradi [3, 7, 11]. KNKTning nisbatan yuqori fazoviy aniqligi va multiplanar rekonstruksiya imkoniyati oldingi burun klapanining tor nuqtasini aniqlash, burun to‘sig‘i qiyshayishini millimetrda o‘lchash hamda shilliq qavat va chig‘anoq holatini bosqichma-bosqich baholashga yordam beradi.

Jarrohlik taktikasini faqat burun to‘sig‘i qiyshayishiga asoslab belgilash klapan sohasi yoki pastki burun chig‘anog‘idagi qo‘shimcha obstruktiv omillarni e’tibordan chetda qoldirishi mumkin. Shu sababli septoplastika, klapan rekonstruksiyasi va turbinoplastika ko‘rsatmalarini kompleks baholash, shuningdek, natijalarni NOSE shkalasi bilan solishtirish individual yondashuvning muhim qismidir [5, 8, 9, 12].

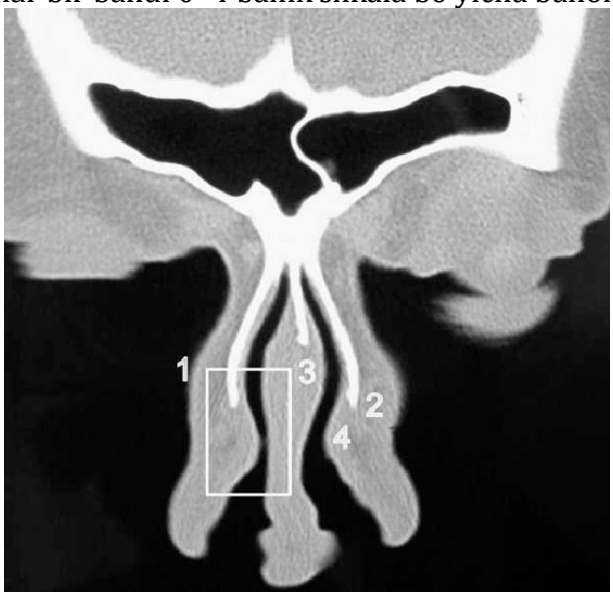
Tadqiqot maqsadi. Operatsiyadan oldingi KNKT tasvirlari asosida oldingi burun klapani torayishi, burun to‘sig‘i qiyshayishi va pastki burun chig‘anog‘i holatini baholash mezonlarini tizimlashtirish, ushbu ko‘rsatkichlarning klinik simptomlar hamda jarrohlik taktikasiga bog‘liqligini aniqlash.

Materiallar va usullar. Tadqiqot tasviriy-klinik tahlil dizaynida olib borildi. Manba hujjatida 18–60 yoshdagi, NOSE shkalasi bo‘yicha simptomatik burun obstruksiyasi va burun ichki tuzilmalarida anatomik o‘zgarishlar mavjud bo‘lgan bemorlar kiritish mezonlariga mos deb ko‘rsatilgan. Faol burun yondosh bo‘shliqlari infeksiyasi, tizimli kasalliklar va so‘nggi 6 oy ichida burun jarrohligi o‘tkazilgan holatlar chiqarish mezonlari sifatida qabul qilindi. KNKTdan oldin bemorlar endoskopik tekshiruvdan o‘tkazildi va NOSE shkalasi bo‘yicha baholandi.

KNKT tekshiruvi burun va burun yondosh bo‘shliqlarining aksial tasvirlari hamda 1 mm qalinlikdagi koronal rekonstruksiyalari bilan bajarildi. Tasvirlar DICOM formatida saqlandi va radiolog hamda rinojarroh tomonidan baholandi. Burun to‘sig‘i qiyshayishi Mladina tasnifi bo‘yicha identifikatsiya qilindi; maksimal deviatsiya koronal kesimda eng yuqori nuqtadan median chiziqqacha bo‘lgan perpendikulyar masofa sifatida millimetrda o‘lchandi [10].

Oldingi burun klapani kengligi koronal rekonstruksiyada uning eng tor nuqtasida o‘lchandi. Pastki burun chig‘anog‘i gipertrofiyasi va shilliq qavat shishi 0–3 ballik ordinal shkala

bo‘yicha baholandi: 0 — o‘zgarish yo‘q, 1 — yengil, 2 — o‘rtacha, 3 — og‘ir. Qo‘shimcha ravishda concha bullosa va burun yondosh bo‘shliqlari tabiiy teshiklarining obstruksiyasi qayd etildi. NOSE so‘rovnomasining har bir bandi 0–4 ballik shkala bo‘yicha baholandi [9].



1-rasm. Koronal KNKT tasvirida burun klapani sohasi va anatomik o‘lchov nuqtalari.

Operatsiyani rejalashtirishda oldingi burun klapani kengligi 4 mm yoki undan kam bo‘lishi va klinik obstruksiya belgilarining mavjudligi klapan rekonstruksiyasini ko‘rib chiqish uchun tasviriy mezon sifatida qabul qilindi. Klapan torayishi Mladina II tipidagi burun to‘sig‘i qiyshayishi bilan birga kelganda septoplastika va klapan rekonstruksiyasini birgalikda rejalashtirish; klapan kengligi saqlangan izolyatsiyalangan septal deformatsiyada esa septoplastika bilan cheklanish ko‘zda tutildi. Pastki burun chig‘anog‘i gipertrofiyasi yetakchi obstruktiv omil bo‘lgan holatlarda turbinoplastika qo‘shilishi rejalashtirildi.

Manba protokolida operatsiyadan keyingi baholash 60-kunda o‘tkazilgan. Oldindan bajarilgan tanlanma hajmi hisobida klapan kengligidagi 1,5 mm minimal klinik farq, 1,8 mm standart og‘ish, $\alpha = 0,05$ va $1 - \beta = 0,80$ shartlarida har bir guruh uchun taxminan 28–32 nafar bemor zarurligi ko‘rsatilgan; protokol qiymati har bir guruhda $n = 30$ etib belgilangan.

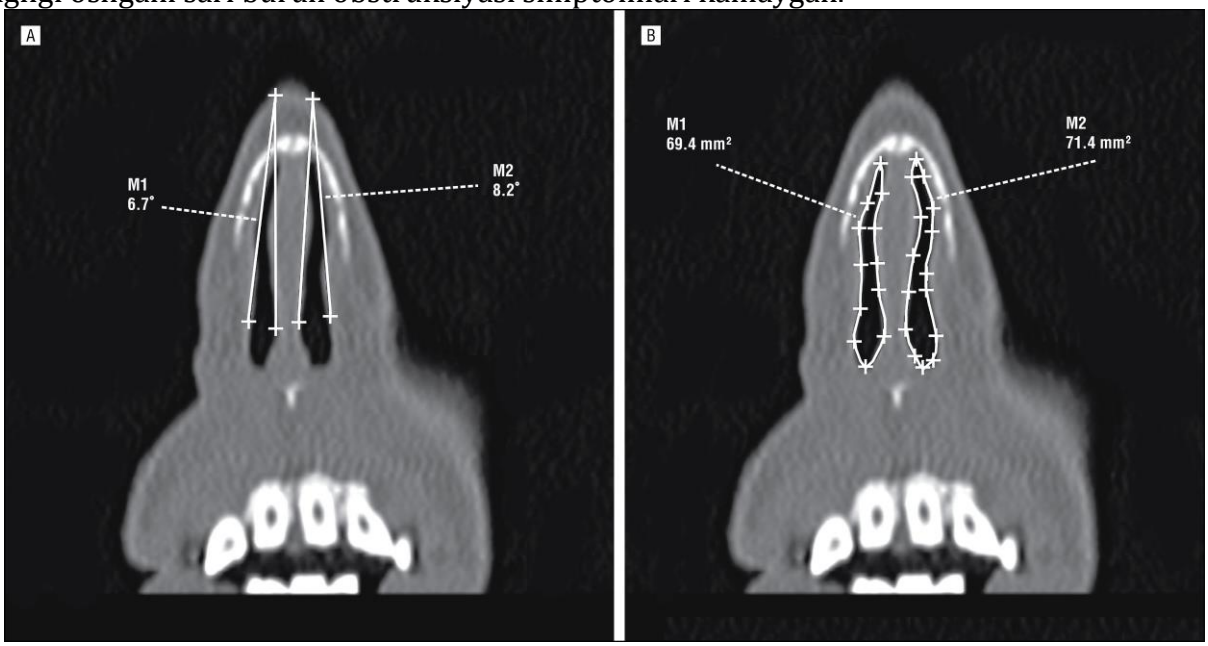
Statistik tahlil. Miqdoriy ma’lumotlarning taqsimoti Shapiro–Wilk testi bilan baholandi. Normal taqsimlangan ko‘rsatkichlar o‘rtacha ± standart xato (M ± SE) ko‘rinishida taqdim etildi. Guruh ichidagi operatsiyadan oldingi va 60-kundagi qiymatlar juft t-test yoki Wilcoxon testi bilan, guruhlararo farqlar esa mustaqil t-test yoki Mann–Whitney testi bilan baholandi. Ordinal ko‘rsatkichlar uchun noparametrik usullar qo‘llandi. Korrelyatsiya tahlilida taqsimotga qarab Pearson r yoki Spearman ρ koeffitsiyentidan foydalanildi. Statistik ahamiyat chegarasi $p < 0,05$ deb qabul qilindi.

Natijalar. Operatsiyadan oldingi KNKT tahlilida oldingi burun klapani torayishi, Mladina II tipidagi burun to‘sig‘i qiyshayishi va pastki burun chig‘anog‘i gipertrofiyasi aniqlandi. Tasviriy ko‘rsatkichlar asosida I guruh uchun klapan sohasi va septal deformatsiyani birgalikda tuzatishga qaratilgan kengaytirilgan rekonstruktiv yondashuv, II guruh uchun esa cheklanganroq jarrohlik hajmi rejalashtirilgan.

I guruhda oldingi burun klapani kengligi operatsiyadan oldingi 3,2 ± 0,2 mm dan operatsiyadan keyingi 60-kunda 6,8 ± 0,3 mm gacha oshdi ($p < 0,001$). II guruhda ushbu ko‘rsatkich 3,8 ± 0,2 mm dan 4,5 ± 0,3 mm gacha ko‘paydi ($p = 0,04$). Burun to‘sig‘i qiyshayishi I guruhda 5,2 ± 0,4 mm dan 1,8 ± 0,3 mm gacha, II guruhda 5,0 ± 0,5 mm dan 2,9 ± 0,4 mm gacha kamaydi (har ikkala holatda $p < 0,001$).

Pastki burun chig‘anog‘i gipertrofiyasi va shilliq qavat shishi I guruhda sezilarli kamaydi ($p < 0,001$), II guruhda esa qisman pasayish qayd etildi ($p = 0,02$). Oldingi burun klapani kengligi

bilan NOSE shkalasi o‘rtasida kuchli manfiy korrelyatsiya aniqlandi (r = −0,68; p < 0,001): klapan kengligi oshgani sari burun obstruksiyasi simptomlari kamaygan.



2-rasm. Aksial KNKT tasvirlarida burun klapani burchagi va ko‘ndalang kesim yuzasini o‘lchash misoli.

Guruhlarning boshlang‘ich KNKT ko‘rsatkichlari septal deformatsiya bo‘yicha o‘zaro yaqin, oldingi burun klapani torayishi bo‘yicha esa ma’lum darajada farqlanganini ko‘rsatdi. I guruhda klapanning eng tor qismi 3,2 ± 0,2 mm, II guruhda 3,8 ± 0,2 mm bo‘lib, tafovut 0,6 mm ni tashkil etdi. Bu I guruhdagi boshlang‘ich klapan kengligi II guruhga nisbatan 15,8% kichik bo‘lganini bildiradi. Burun to‘sig‘i qiyshayishi esa mos ravishda 5,2 ± 0,4 va 5,0 ± 0,5 mm bo‘lib, farq atigi 0,2 mm edi. Shunday qilib, guruhlarni shakllantirishda septal deviatsiyaning o‘zi emas, balki uning klapan sohasi torayishi bilan birikishi muhim tasviriy mezon bo‘lgan.

1-jadval. KNKT ko‘rsatkichlarining operatsiyadan oldingi va 60-kundagi dinamikasi

Ko‘rsatkich	Guruh	Operatsiyadan oldin	60-kun	Mutlaq o‘zgarish	Nisbiy o‘zgarish	p
Oldingi burun klapani kengligi, mm	I	3,2 ± 0,2	6,8 ± 0,3	+3,6 mm	+112,5%	<0,001
	II	3,8 ± 0,2	4,5 ± 0,3	+0,7 mm	+18,4%	0,04
Burun to‘sig‘i qiyshayishi, mm	I	5,2 ± 0,4	1,8 ± 0,3	−3,4 mm	−65,4%	<0,001
	II	5,0 ± 0,5	2,9 ± 0,4	−2,1 mm	−42,0%	<0,001

I guruhda oldingi burun klapani kengligi 3,6 mm yoki 112,5% ga, II guruhda 0,7 mm yoki 18,4% ga oshdi. Kengayish amplitudasi I guruhda 2,9 mm ga ko‘proq bo‘lib, 60-kundagi yakuniy klapan kengligi II guruhga nisbatan 2,3 mm yuqori edi. Ushbu farqlar kompleks rekonstruktiv yondashuvda klapan sohasining anatomik zaxirasi ancha kengayganini ko‘rsatadi. Biroq manba protokolida guruhlararo o‘zgarishlar deltasiga oid alohida p qiymati keltirilmaganligi sababli, mazkur qiyoslash deskriptiv talqin sifatida baholandi.

Jarrohlikni rejalashtirishda qabul qilingan 4 mm lik mezon bo‘yicha har ikki guruhning boshlang‘ich qiymati klinik ahamiyatli torayish diapazonida bo‘lgan. Operatsiyadan keyin I guruhdagi klapan kengligi ushbu chegaradan 2,8 mm, II guruhda esa 0,5 mm yuqori bo‘ldi. Bu I

guruhda septal tuzatish va klapan rekonstruksiyasining birgalikda bajarilishi tor segmentni minimal chegaragacha emas, balki undan ancha yuqori darajagacha kengaytirganini ko‘rsatadi.

Burun to‘sig‘i qiyshayishi I guruhda 3,4 mm yoki 65,4% ga, II guruhda 2,1 mm yoki 42,0% ga kamaydi. 60-kunda qolgan septal deviatsiya I guruhda II guruhga nisbatan 1,1 mm kam bo‘lib, bu 37,9% lik deskriptiv farqqa teng. Pastki burun chig‘anog‘i gipertrofiyasi va shilliq qavat shishi I guruhda sezilarli ($p<0,001$), II guruhda esa qisman ($p=0,02$) kamaydi. Ordinal ko‘rsatkichlarning aniq medianalari manbada berilmagani sababli, ularning dinamikasi statistik yo‘nalish bo‘yicha talqin qilindi.

Oldingi burun klapani kengligi bilan NOSE shkalasi o‘rtasidagi $r=-0,68$ koeffitsiyent kuchli manfiy bog‘liqlikni ko‘rsatdi ($p<0,001$): klapan kengligi ortishi bilan burun obstruksiyasi simptomlari kamaygan. Juft korrelyatsiya doirasida $r^2=0,462$ bo‘lib, NOSE ko‘rsatkichi o‘zgaruvchanligining taxminan 46,2% qismi klapan kengligi bilan umumiy statistik bog‘liqlikka ega ekanini bildiradi. Qolgan o‘zgaruvchanlik shilliq qavat holati, pastki chig‘anoq hajmi va dinamik klapan kollapsi kabi omillar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Shu sababli KNKT ma’lumotlari NOSE shkalasi va endoskopik tekshiruv bilan birgalikda baholanishi lozim.

Umuman, 60-kunlik nazorat natijalari KNKT mezonlari asosida jarrohlik hajmini individuallashtirish anatomik va klinik ko‘rsatkichlarning bir yo‘nalishda yaxshilanishiga olib kelganini ko‘rsatdi. I guruhdagi kengroq klapan zaxirasi, septal deviatsiyaning ko‘proq kamayishi va yumshoq to‘qima komponentlarining yaqqol dinamikasi kombinatsiyalangan obstruksiyada kengaytirilgan rekonstruktiv yondashuvni asoslaydi. Natijalarni uzoq muddatda tasdiqlash uchun 6–12 oylik kuzatuv va guruhlararo delta bo‘yicha alohida statistik tahlil talab etiladi.

Olingan natijalar burun klapani obstruksiyasini baholashda faqat septal deformatsiya darajasi bilan cheklanib qolmasdan, klapanning eng tor nuqtasi, pastki burun chig‘anog‘i va shilliq qavat holatini birgalikda tahlil qilish zarurligini ko‘rsatadi. KNKTning multiplanar imkoniyatlari burun klapani sohasi geometriyasini obyektivlashtirish va endoskopik ko‘rikda to‘liq ko‘rinmaydigan suyak-tog‘ay komponentlarini aniqlashga yordam beradi [3, 11].

I guruhdagi klapan kengligining ancha katta oshishi va shilliq qavat hamda chig‘anoq ko‘rsatkichlarining sezilarli pasayishi kompleks rekonstruktiv taktikaning anatomik natijaga ta’sirini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, II guruhda ham statistik ahamiyatli, biroq kamroq ifodalangan o‘zgarish kuzatilgani operatsiya hajmini obstruksiyaning yetakchi komponentiga moslashtirish muhimligini tasdiqlaydi. Klapan kengligi va NOSE ko‘rsatkichi o‘rtasidagi manfiy korrelyatsiya tasviriy va klinik natijalarni birgalikda baholash zarurligini qo‘llab-quvvatlaydi [1, 2, 9].

Burun klapani rekonstruksiyasining turli usullari, septal tayanch graftlari va ochiq yoki endoskopik septoplastika texnikalari adabiyotlarda anatomik nuqson turiga qarab tanlanishi ta’kidlangan [5, 8, 12]. Mazkur ma’lumotlar ham operatsiyadan oldingi KNKTni jarrohlik qarorini standartlashtiruvchi yagona vosita emas, balki klinik, endoskopik va funksional baholashni to‘ldiruvchi komponent sifatida ko‘rish zarurligini ko‘rsatadi. Uzoq muddatli kuzatuv, to‘liq interobserver takrorlanuvchanlik tahlili va katta tanlanmali tadqiqotlar talab etiladi.

Xulosa. Operatsiyadan oldingi KNKT oldingi burun klapani torayishi, burun to‘sig‘i qiyshayishi va pastki burun chig‘anog‘i gipertrofiyasini birgalikda obyektiv baholash imkonini beradi. Kengaytirilgan rekonstruktiv yondashuv qo‘llangan I guruhda klapan kengligi va septal deformatsiya ko‘rsatkichlarining yaxshilanishi II guruhga nisbatan yaqqolroq bo‘lgan. Oldingi burun klapani kengligi bilan NOSE shkalasi o‘rtasidagi manfiy korrelyatsiya KNKT natijalarini klinik baholash bilan birlashtirish operatsiya hajmini individuallashtirish uchun muhim ekanini ko‘rsatadi.

ADABIYOTLAR

1. Graviero G, Guastini L, Mora R, et al. The role of three-dimensional CT in the evaluation of nasal structures and anomalies. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(4):1163–1167.
2. Hildenbrand T, et al. Outcomes following nasal valve surgery: systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2019;129(9):1840–1849.
3. Hong CJ, Monteiro E, Badhiwala J, et al. Open versus endoscopic septoplasty techniques: systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy. 2018;32(6):436–442.
4. Kantar A, Sunnetcioglu A, Kalcioglu MT, et al. Preoperative CT assessment of the nasal valve area: correlation with intraoperative findings and postoperative outcomes. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(2):567–575.
5. Kim HS, Park SS, Kim MH, et al. Complications and outcomes related to alloplastic materials in rhinoplasty: a systematic review. Yonsei Med J. 2018;59(6):1617–1623.
6. Lavernia L, Brown WE, Wong BJF, et al. Toward tissue-engineering of nasal cartilages. Acta Biomater. 2019;88:42–56.
7. Mladina R, Božičević I, Šercer M. Contemporary approach to septal deviation: classification and surgical implications. Rhinology. 2018;56(3):201–209.
8. Most SP, Fischbein N, Cognetti D, et al. Management of nasal valve compromise: systematic review and evidence-based recommendations. Laryngoscope. 2018;128(8):E234–E245.
9. Qian Y, Wang S. Relationship between nasal septal deviation and concha bullosa: CT analysis. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2019;29(11):767–769.
10. Rhee JS, Sullivan CD, Frank DO, et al. Clinical consensus statement: diagnosis and management of nasal valve compromise. Int Forum Allergy Rhinol. 2019;9(7):S1–S23.
11. Stewart MG, Smith TL, Weaver EM, et al. Validation and long-term outcomes using the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale in surgical patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;156(2):157–164.
12. Wee JH, Lee JE, Cho SW, Jin HR. Septal batten graft for correction of cartilaginous deformities in endonasal septoplasty. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;144(5):457–461.

UDK: 616.12-008.331.1+616.153.915]-085.225.2

DISLIPIDEMIK GIPERTENZIYADA POLIPILL TERAPIYASI: KARDIOVASKULYAR XAVFNI KAMAYTIRISH VA ORGANOPROTEKSIYANING YANGI IMKONIYATLARI

Abdukomilov A.M. *- Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi*
Fayzullayeva Shaxlo Sodiqjon qizi *- Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi 3-kurs tayanch doktoranti.*
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-1856-459X; e-mail: shakhlo.fayzullayeva@mail.ru
Xamidullayeva Gulnoza Abdusattorovna *- t.f.d., professor. Arterial gipertoniya va molekulyar genetik tadqiqotlar bo'limi rahbari, ilmiy ishlar bo'yicha direktor muovini;*
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9671-9287; e-mail: gulnoz0566@mail.ru
Abdullayeva Guzal Jalolovna *- t.f.d. Arterial gipertoniya va molekulyar genetik tadqiqotlar bo'limi mudirasi.*
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3840-523; e-mail: guzal-abdullaeva@bk.ru
Yusupova Hafiza Furqatovna *- t.f.n. Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Arterial gipertoniya va molekulyar genetik tadqiqotlar bo'limi katta ilmiy xodimi;*
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2266-7431; e-mail: hafiza.yusupov@gmail.com
Xonberdiyeva Nargiza Ravshan qizi *- Toshkent tibbiyot akademiyasi talabasi*
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-0054-7730; e-mail: nrgzkh@mail.ru

Annotatsiya. **Maqsad:** Arterial gipertenziya va dislipidemiyaga ega, SCORE2 shkalasi bo'icha yuqori va juda yuqori yurak-qon tomir xavfli bemorlarda lizinopril/amlodipin/rozuvastatin tarkibli polipill va erkin kombinatsiyalangan terapiyaning samaradorligini qiyosiy baholash.

Material va usullar: Tadqiqotga 40–75 yoshdagi 119 nafar arterial gipertenziya va dislipidemiyali bemor jalb qilindi. Bemorlar ikki guruhga randomizatsiya qilindi: 1-guruh (n=60) lizinopril/amlodipin/rozuvastatin tarkibli polipill, 2-guruh (n=59) esa perindopril/amlodipin va rozuvastatinning erkin kombinatsiyasini qabul qildi. Ko'rsatkichlar dastlabki, 12 haftalik va 6 oylik davrlarda baholandi.

Natijalar: 6 oylik davolash yakunida polipill guruhida arterial bosim, PZLP-XS, umumiy xolesterin, ApoB va aterogenlik indeksining pasayishi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli yuqori bo'ldi. Maqsadli AB darajasiga erishish: polipill 81% vs nazorat 57%. SCORE2 bo'icha kardiovaskulyar xavf polipill guruhida 43,9%, nazorat guruhida 21,6% ga kamaydi ($p<0,001$). Albumin/kreatinin nisbati polipill guruhida 127 dan 36 mg/g gacha kamaydi.

Xulosa: Polipill terapiyasi yuqori va juda yuqori kardiovaskulyar xavfli bemorlarda erkin kombinatsiyaga nisbatan arterial bosim va lipid ko'rsatkichlarini samaraliroq nazorat qiladi, organoprotektiv ta'sir ko'rsatadi hamda umumiy kardiovaskulyar xavfni sezilarli kamaytiradi.

Kalit so'zlar: arterial gipertenziya, dislipidemiya, polipill, SCORE2, yurak-qon tomir xavfi, arterial qattiqlik, organoproteksiya.

Abstract. **Objective:** To comparatively evaluate the efficacy of a fixed-dose combination (polypill) containing lisinopril/amlodipine/rosuvastatin versus free combination therapy in patients with arterial hypertension and dyslipidemia at high and very high cardiovascular risk according to SCORE2.

Material and Methods: 119 patients aged 40–75 years were randomized into two groups: Group 1 (n=60) received the polypill (lisinopril/amlodipine/rosuvastatin); Group 2 (n=59) received free combination (perindopril/amlodipine + rosuvastatin). Parameters were assessed at baseline, 12 weeks, and 6 months.

Results: At 6 months, the polypill group showed significantly greater reductions in blood pressure, LDL-C, total cholesterol, ApoB, and atherogenicity index. Target BP achieved: 81% vs 57%. SCORE2 risk decreased by 43.9% vs 21.6% (p<0.001). Albumin/creatinine ratio decreased from 127 to 36 mg/g in the polypill group.

Conclusion: Polypill therapy with lisinopril/amlodipine/rosuvastatin provides superior blood pressure and lipid control, demonstrates organoprotective effects, and significantly reduces overall cardiovascular risk compared to free combination therapy.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, polypill, SCORE2, cardiovascular risk, arterial stiffness, organoprotection.

Аннотация. **Цель:** Сравнительная оценка эффективности фиксированной дозировой комбинации (полипилль) лизиноприл/амлодипин/розувастатин и свободной комбинации у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по SCORE2.

Материал и методы: 119 больных 40–75 лет рандомизированы на 2 группы: 1-я (n=60) – полипилль; 2-я (n=59) – свободная комбинация. Контрольные визиты: исходно, через 12 недель и 6 месяцев.

Результаты: Через 6 месяцев в группе полипилля отмечено достоверно большее снижение АД, ХНП-ЛП, общего ХС, АроВ и индекса атерогенности. Целевого АД достигли 81% vs 57%. Риск SCORE2 снизился на 43,9% vs 21,6% (p<0,001). Альбумин/креатинин: 127→36 мг/г в группе полипилля.

Заключение: Полипилльная терапия обеспечивает более эффективный контроль АД и липидных показателей, оказывает органопротективное действие и значительно снижает общий сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, полипилль, SCORE2, сердечно-сосудистый риск, артериальная жёсткость, органопротекция.

Kirish. Yurak-qon tomir kasalliklari (YuQTK) dunyo bo'icha o'limning yetakchi sababi bo'lib qolmoqda. 2023-yilda YuQTK bilan bog'liq yo'qotilgan sog'lom hayot yillari soni 437 million (95% UI: 401–465 million) tashkil etdi – 1990-yildagi 320 millionga nisbatan 1,4 barobar ko'p [1]. JSSTning 2019-yilda O'zbekistonda o'tkazilgan STEPS tadqiqoti natijalariga ko'ra, o'limlarning 83,5% i yuqumsiz kasalliklar, ularning 63,3% ini esa yurak-qon tomir kasalliklari tashkil etgan [2].

Framingham Heart Study tadqiqotiga ko'ra, arterial gipertenziyali bemorlarning 80% dan ortig'ida kamida bitta qo'shimcha xavf omili mavjud bo'lib, eng ko'p uchraydigani dislipidemiya hisoblanadi [5, 6]. Ikkala holatning birgalikdagi kechishi – dislipidemik gipertenziya – kardiovaskulyar xavfni keskin oshiradi va kompleks davolash yondashuvini taqozo etadi.

Davoga past moyillik alohida muammo bo'lib: bemorlarning taxminan 50% antigipertenziv davodan bir yil ichida voz kechadi [7]. 13 139 bemorni o'z ichiga olgan meta-tahlil shuni ko'rsatdiki, polipill qabul qilgan bemorlarda davoga rioya qilish nazorat guruhiga nisbatan sezilarli yuqori (RR=1,38; 95% IS: 1,22–1,56; p=0,001), YuQTK hodisalari xavfi esa 28% ga past (RR=0,72; 95% IS: 0,63–0,82; p=0,001) [8].

ESC/ESH 2018 tavsiyalariga ko'ra, aksariyat bemorlarda davolashni fiksirlangan doza kombinatsiyasi bilan boshlash tavsiya etiladi [9, 10]. AAFI, KKB va statinning bitta tabletkada biriktirilishi kardiovaskulyar xavfni kompleks kamaytirish imkonini beradi.

Tadqiqot maqsadi: Arterial gipertenziya va dislipidemiyasi mavjud, SCORE2 bo'icha yuqori va juda yuqori kardiovaskulyar xavfli bemorlarda 6 oylik davolash davomida lizinopril/amlodipin/rozuvastatin tarkibli polipillning erkin kombinatsiyaga nisbatan samaradorligini qiyosiy baholash.

Material va usullar. Tadqiqot Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida 2022–2024 yillarda o'tkazildi. Etika qo'mitasi tomonidan ma'qullangan

(bayonnoma № 2, 2024-yil yanvar). Tadqiqotga 40–75 yoshdagi, AG I–II daraja (ESC/ESH 2018) va dislipidemiyasi mavjud, SCORE2 bo'icha yuqori va juda yuqori YuQTK xavf guruhidagi bemorlar jalb etildi.

Istisno mezonlari: qandli diabet 1 va 2-tur; surunkali buyrak kasalliklari; oilaviy giperxolesterinemiya; ikkilamchi va gestasion AG; aterosklerotik YuQTK; yurak aritmiyalari; og'ir metabolik, buyrak va jigar kasalliklari; tadqiqotdan bosh tortish.

Bemorlar konvertlar usuli bilan randomizatsiya qilindi: 1-guruh (n=60) polipill (lizinopril/amlodipin/rozuvastatin), 2-guruh (n=59) perindopril/amlodipin + rozuvastatinning erkin kombinatsiyasini qabul qildi. Dozalar: perindopril 4–8 mg/kun, lizinopril 10–20 mg/kun, amlodipin 5–10 mg/kun, rozuvastatin 10–20 mg/kun. Maqsadli ko'rsatkichlar: SAB <140, DAB <90 mm sim.ust.; PZLP-XS <100 mg/dl; SCORE2 <10%.

AB simobli sfigmomanometr (Korotkov usuli, 3 o'lchov o'rtachasi); arterial qattiqlik SphygmoCor (AtCor Medical, Avstraliya); biokimyoviy tahlillar Daytona analizatori (RANDOX, Buyuk Britaniya); KFT CKD-EPI (2021); MAU Mindray BS-380 (Xitoy) yordamida baholandi. Barcha bemorlar dastlabki, 12 hafta va 6 oy o'tgach ko'rikdan o'tkazildi.

Statistik tahlil: Shapiro–Wilk (normallik); RM-ANOVA / Fridman (guruh ichi dinamika); Styudent (Welch) / Mann–Whitney U (guruhlararo); χ^2 / Fisher (kategorial); Spearman (korrelyatsiya). p<0,05 statistik ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar. Guruhlarning boshlang'ich ko'rsatkichlari o'rtasida statistik ahamiyatli farqlar aniqlanmadi (1-jadval). 1-guruhda SAB 164,9±12,3, DAB 98,2±10,1 mm sim.ust.; 2-guruhda 160,1±9,4 va 96,5±8,8 mm sim.ust. PZLP-XS: 145,9±35,2 va 143,4±29,5 mg/dl. SCORE2 ikkala guruhda median 17 (13–22) ball.

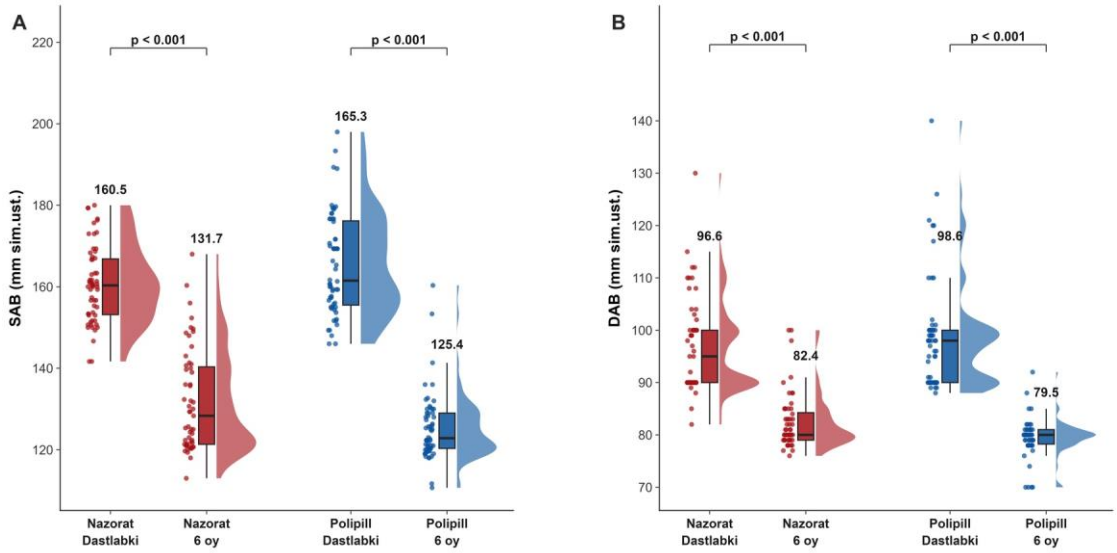
1-jadval. Tadqiqot guruhlarining boshlang'ich klinik, metabolik va kardiovaskulyar xavf ko'rsatkichlari tavsifi

Ko'rsatgichlar	Umumiy n=119	1-guruh n=60	2-guruh n=59	p
SAB, mm sim.ust. (M±SD)	162,8±11,1	164,9±12,3	160,1±9,4	>0,05
DAB, mm sim.ust. (M±SD)	97,6±9,6	98,2±10,1	96,5±8,8	>0,05
YuQS, ta/daq (M±SD)	76,5±10,0	74,0±12,0	77,8±10,1	>0,05
PZLP-XS, mg/dl (M±SD)	144,2±31,7	145,9±35,2	143,4±29,5	>0,05
Dislipidemiya IIa, n(%)	13 (10,9%)	7 (12,3%)	6 (10,2%)	>0,05
Dislipidemiya IIb, n(%)	103 (86,5%)	50 (87,7%)	53 (89,8%)	>0,05
Nasliy moyillik, n(%)	115 (95%)	58 (96%)	57 (95%)	>0,05
Chekish, n(%)	42 (35%)	25 (41%)	17 (28%)	>0,05
Giperurekemiya, n(%)	71 (59%)	36 (60%)	35 (58%)	>0,05
KF PTT >10 m/s, n(%)	64 (53%)	35 (58%)	29 (48%)	>0,05
MMAS-8 (Q1–Q3)	2 (0–3)	2 (0–3)	1 (0–2)	>0,05
SCORE2, ball, Me (Q1–Q3)	17 (12–22)	17 (13–22)	17 (13–22)	>0,05

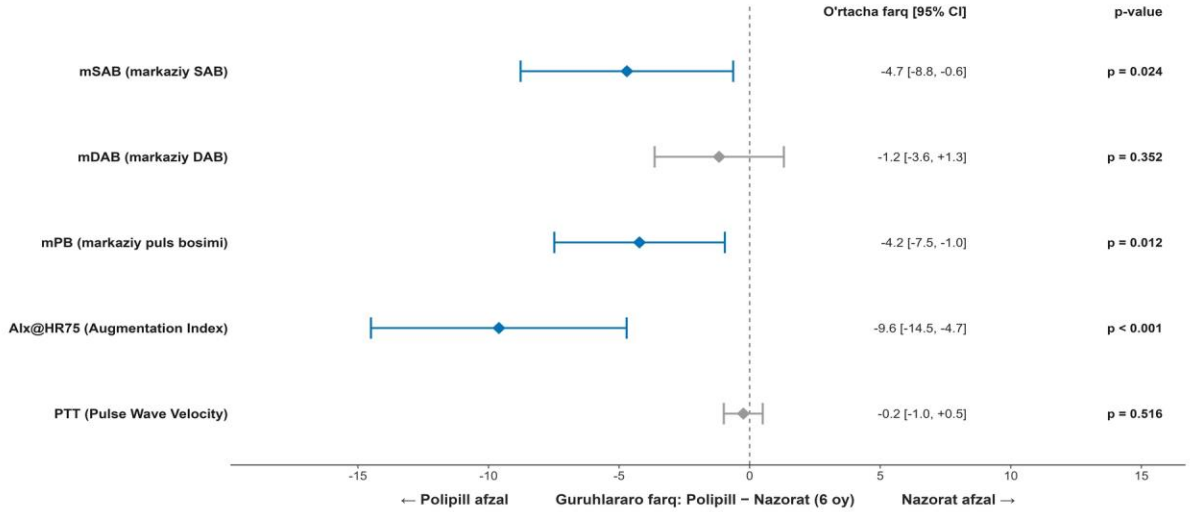
Izoh: KFPTT – karotid-femoral puls to'lqini tarqalish tezligi; M±SD – o'rtacha ± standart og'ish; Me (Q1–Q3) – median (kvartilar orali'i).

Farmakoterapiya fonida ofisdagi AB har ikki guruhda ishonchli pasaydi. 6 oy yakunida 1-guruhda SAB 165,3±12,3 dan 125,4±8,1 mm sim.ust., DAB 98,6±10,1 dan 79,5±3,7 mm sim.ust. gacha; 2-guruhda SAB 160,5±9,4 dan 131,7±12,3, DAB 96,6±8,8 dan 82,4±5,3 mm sim.ust. gacha kamaydi (p<0,001) (1-rasm). Maqsadli AB ko'rsatgichlariga erishish tahlili: SAB 118–130 / DAB

70–80 mm sim.ust. ga 12 haftada polipill guruhida 27%, nazorat guruhida 18%; 6 oyda esa polipill guruhida 81%, nazorat guruhida 57% bemor erishdi. Maqsadli ko'rsatgichlarga erisha olmagan bemorlar ulushi 6 oy yakunida polipill guruhida 5%, nazorat guruhida 26% ni tashkil etdi (χ^2=12,95; p=0,0015).

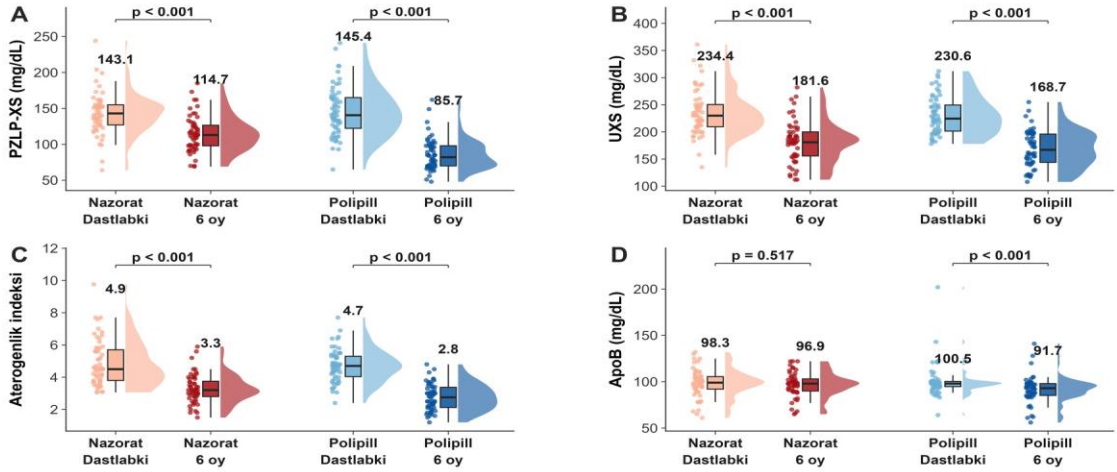


1-rasm. Farmakoterapiya davomida polipill (1-guruh) va nazorat (2-guruh) guruhlarida ofisdagi arterial bosim dinamikasi.



2-rasm. Farmakoterapiya davomida ofis AB bo'icha maqsadli ko'rsatkichlarga erishish darajasi, guruhlararo qiyosiy dinamika (%).

Markaziy gemodinamika va arterial qattiqlik bo'icha: markaziy SAB guruhlararo farqi −4,7 mm sim.ust. (p=0,024); markaziy puls bosimi −4,2 mm sim.ust. (p=0,012); augmentatsiya indeksi −9,6% (p<0,001). KFPTT bo'icha farq −0,2 m/s, statistik ahamiyatga ega bo'lmadi (3-rasm).



3-rasm. Markaziy gemodinamika va arterial qattiqlik ko'rsatkichlarining 6 oylik dinamikasi (forest plot, guruhlararo farq).

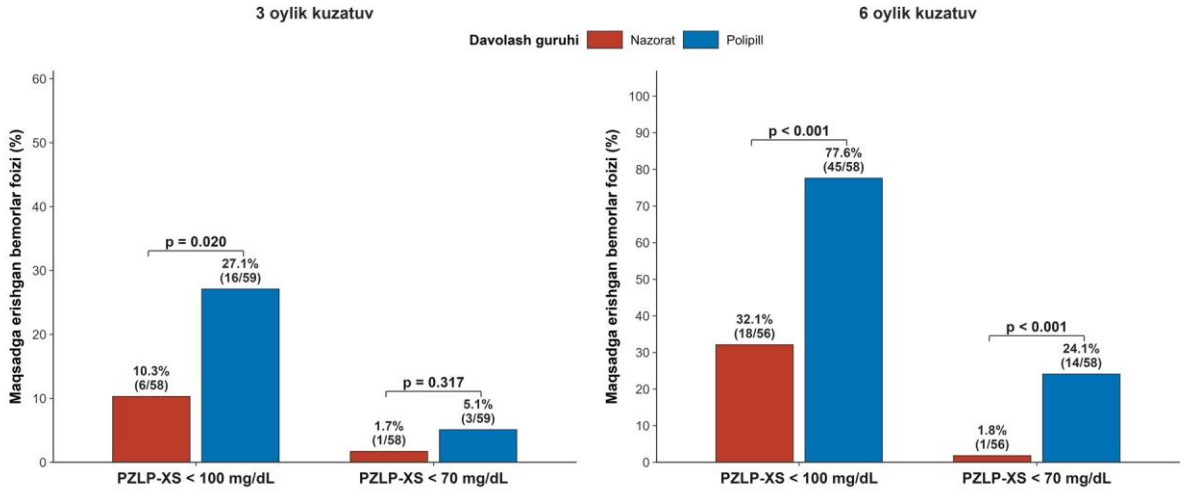
Biokimyoviy ko'rsatkichlar bo'icha: ALT, AST, KFK va glyukozada klinik ahamiyatli o'zgarishlar kuzatilmadi. Polipill guruhida kreatinin 82,7±21,1 dan 70,6±13,7 mkmol/l (p<0,001), KFT 82,1±16,8 dan 92,9±15,6 ml/min/1,73m^2 (p<0,001) gacha o'zgardi. Albumin/kreatinin 127 dan 36 mg/g gacha kamayib, 12 haftadan nazorat guruhiga nisbatan statistik ahamiyatli farq qayd etildi (p<0,05), 6 oyda ham saqlanib qoldi (p<0,01) (2-jadval).

2-jadval. Farmakoterapiya fonida metabolik va buyrak funksiyasi ko'rsatkichlari dinamikasi

Ko'rsatkich	Guruh	Dastlabki	12 hafta	6 oy	p (guruh ichi)
Kreatinin, mkmol/l	Polipill	82,7±21,1	74,3±17,0	70,6±13,7	<0,001
	Nazorat	79,6±17,1	77,0±15,3	74,8±14,9	>0,05
	t-test	p=0,380	p=0,364	p=0,112	
KFT, ml/min/1,73m^2	Polipill	82,1±16,8	88,1±15,1	92,9±15,6	<0,001
	Nazorat	83,1±17,6	83,2±19,6	89,1±19,5	<0,05
	t-test	p=0,761	p=0,130	p=0,243	
MAU, mg/l (Me Q1–Q3)	Polipill	103 (90–206)	96 (40–142)	37,5 (30–91)	<0,001
	Nazorat	121 (74–152)	100 (50–167)	45 (32–82)	<0,001
	Mann–Whitney	p=0,137	p=0,481	p=0,199	
Albumin/kreatinin, mg/g	Polipill	127 (59–168)	70 (38–124)*	36 (26–51)**	<0,001
	Nazorat	155 (136–199)	120 (38–216)	57 (27–102)	<0,001
	Mann–Whitney	p=0,073	p=0,010*	p=0,002**	

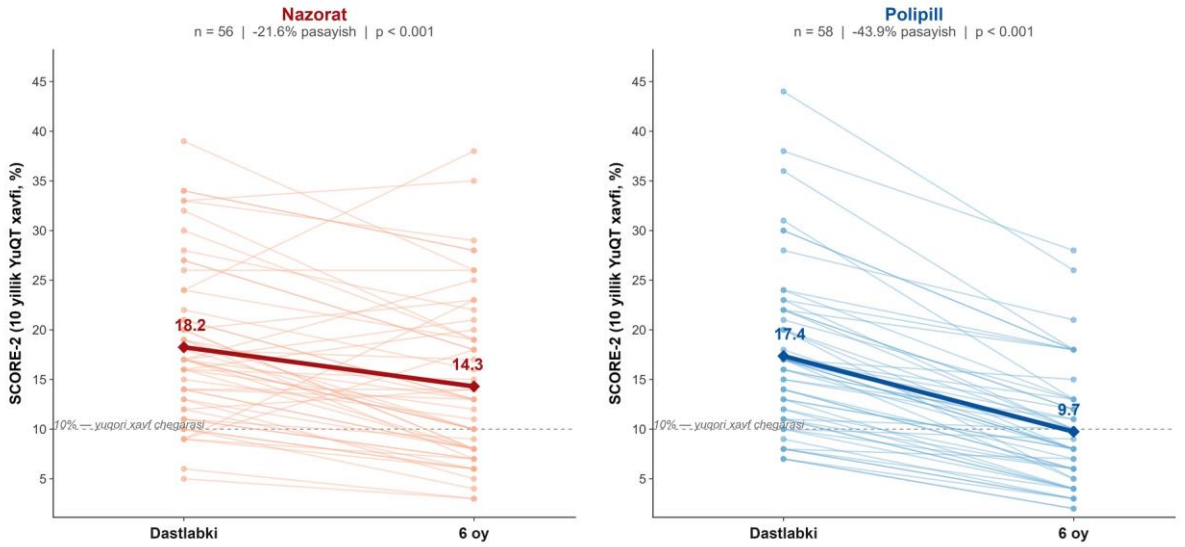
Izoh: * p<0,05; ** p<0,01 – polipill guruhida nazorat guruhiga nisbatan. KFT – koptokchalar filtratsiyasi tezligi; MAU – mikroalbuminuriya.

Lipid spektri dinamikasi: 6 oy yakunida PZLP-XS polipill guruhida 145 dan 85 mg/dl, nazorat guruhida 143 dan 114 mg/dl gacha kamaydi. Aterogenlik indeksi 4,7 dan 2,8 ga, ApoB 100,5 dan 91,7 mg/dl gacha kamaydi (4-rasm).



4-rasm. 6 oylik farmakoterapiya davomida lipid spektri dinamikasi (Raincloud diagrammasi; juftlashgan t-test).

PZLP-XS maqsadli darajasiga (<100 mg/dl) 6 oyda polipill guruhida 77,6%, nazorat guruhida 32,1% bemor erishdi; <70 mg/dl ga esa polipill guruhida 24,1%, nazorat guruhida atigi 1,8% (p<0,001) (5-rasm).



5-rasm. PZLP-XS bo'icha maqsadli ko'rsatgichlarga erishish darajasining qiyosiy dinamikasi (%, 12 hafta va 6 oy).

SCORE2: polipill guruhida 17,4 dan 9,7 gacha – 43,9% kamaydi (p<0,001); nazorat guruhida 18,2 dan 14,3 gacha – 21,6% kamaydi (p<0,001). Polipill terapiyasi umumiy kardiovaskulyar xavfni nazorat guruhiga nisbatan ikki barobar ko'proq kamaytirdi.

SCORE2 bo'icha yurak-qon tomir xavfining individual dinamikasi 5-rasmda keltirilgan. Polipill guruhida o'rtacha SCORE2 ko'rsatkichi 17,4 dan 9,7 gacha kamaydi (43,9% regressiya; p<0,001); nazorat guruhida esa 18,2 dan 14,3 gacha (21,6% regressiya; p<0,001). Polipill terapiyasi umumiy kardiovaskulyar xavfni nazorat guruhiga nisbatan ikki barobardan ko'proq kamaytirdi.

Muhokama. Olingan natijalar polipill terapiyasining arterial bosim nazorati, lipid almashinuvi, markaziy gemodinamika, arterial qattiqlik, buyrak funksiyasi va umumiy kardiovaskulyar xavfni kamaytirish bo'icha erkin kombinatsiyaga nisbatan ustunligini tasdiqladi. Maqsadli SAB/DAB darajalariga 81% polipill guruhida vs 57% nazorat guruhida erishildi – bu ESC/ESH [9] va ESC/EAS [11] tavsiyalangan fiksirlangan kombinatsiyalar strategiyasining amaliy samaradorligini isbotlaydi.

Markaziy SAB, puls bosimi va augmentatsiya indeksining polipill guruhida yanada yaqqolroq kamayishi tomir devorining struktura-funksional holatiga keng ta'sir ko'rsatilayotganini bildiradi. Bu ASCOT-BPLA [12] xulosalari bilan uyg'unlashadi. PZLP-XS maqsadli darajasiga polipill guruhida 77,6% vs nazorat guruhida 32,1% erishildi – ASCOT-LLA [13] ma'lumotlari bilan mutanosib.

SCORE2 ning 43,9% ga kamayishi bir vaqtning o'zida bir nechta modifikatsiyalanuvchi xavf omillariga kompleks ta'sir ko'rsatilayotganligini aks ettiradi. Albumin/kreatinin nisbatining 127 dan 36 mg/g gacha kamayishi nefroprotektiv ta'sirning mavjudligini ko'rsatadi. Metabolik xavfsizlik to'liq ta'minlandi. Natijalar Webster [14] meta-tahlili va PolyIran [15] tadqiqoti bilan to'liq mos keladi.

Xulosa. Arterial gipertenziya va dislipidemiya bilan kechuvchi, SCORE2 bo'icha yuqori va juda yuqori kardiovaskulyar xavfga ega bemorlarda lizinopril/amlodipin/rozuvastatin tarkibli polipill terapiyasi erkin kombinatsiyaga nisbatan yuqori klinik samaradorlikni namoyon etdi: arterial bosim va lipid spektrini samaraliroq nazorat qildi, markaziy gemodinamika va arterial qattiqlikni yaxshiladi, mikroalbuminuriyani kamaytirdi hamda SCORE2 bo'icha umumiy kardiovaskulyar xavfni 43,9% ga pasaytirdi.

Etik jihatlar. Tadqiqot protokoli Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Etika qo'mitasi tomonidan ko'rib chiqilib, ma'qullangan (bayonnoma № 2, 2024-yil yanvar). Tadqiqot Xelsinki deklaratsiyasining 2013-yilgi tahririga muvofiq amalga oshirildi. Barcha ishtirokchilardan yozma xabardor qilingan rozilik olindi. Ma'lumotlar faqat ilmiy maqsadlarda ishlatildi, bemorlarning shaxsiy ma'lumotlari maxfiy saqlandi.

Manfaatlar to'qnashuvi: Mualliflar manfaatlar to'qnashuvi mavjud emasligini ma'l'um qiladilar.

Moliyalashtirish: Tadqiqot tashqi moliyaviy ko'mak olmagan holda amalga oshirildi.

ADABIYOTLAR

1. Stark B.A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990–2023. J Am Coll Cardiol. 2025;86(22):2167–2243. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015.
2. World Health Organization. Prevalence of Risk Factors for Noncommunicable Diseases in the Republic of Uzbekistan, 2019. WHO/EURO:2022-6795-46561-67569. Geneva: WHO; 2022.
3. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries, 1990–2021. Lancet. 2024;403(10440):2162–2203. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00933-4.
4. Wang W. et al. Global Burden of Disease Study 2019: metabolic risk factors are the leading drivers of ischemic heart disease. Cell Metab. 2021;33(10):1943–1956.e2. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.005.
5. Williams R.R., Hunt S.C., Hopkins P.N. et al. Familial dyslipidemic hypertension: evidence from 58 Utah families. JAMA. 1988;259(24):3579–3586. https://doi.org/10.1001/jama.1988.03720240041032.
6. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. J Hum Hypertens. 2000;14(2):83–90.
7. Burnier M. Drug adherence in hypertension. Pharmacol Res. 2017;125:142–149. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.015.

8. Memon R.A. et al. Effect of the polypill on adherence and prevention of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cureus. 2023;15(1):e34134. https://doi.org/10.7759/cureus.34134.
9. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Kónyi A., Sárszegi Z., Hild G., Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. J Comp Eff Res. 2016;5(4):355–364. https://doi.org/10.2217/cer-2016-0003.
11. Mach F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.
12. Dahlöf B. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005;366(9489):895–906. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
13. Sever P.S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients (ASCOT-LLA). Lancet. 2003;361(9364):1149–1158. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
14. Webster R. et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care: individual patient data meta-analysis of 3140 patients. Int J Cardiol. 2016;205:147–156. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.12.015.
15. Roshandel G., Khoshnia M., Poustchi H. et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran). Lancet. 2019;394(10199):672–683. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31791-X.

УДК 616.12-007-053.1:616.39:579.61

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Бабаджанова Фания Рашидовна *- PhD, и/о доцент кафедры педиатрии и неонатологии Ургенчского государственного медицинского института, Ургенч, Узбекистан ORCID: 0009-0001-0210-1951; babadjanovafaniya@gmail.com.*

Агзамова Шоира Абдусамовна *- д.м.н., профессор кафедры семейного врачевания № 1, физического воспитания, гражданской обороны Ташкентского государственного медицинского университета, Ташкент, Узбекситан*

Хайбулина Зарина Руслановна *- д.м.н., профессор Руководитель отдела Клинической биохимии и микробиологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.В. Вахидова Ташкент, Узбекистан*

Резюме. Цель. Оценить эффективность персонализированной программы нутритивно-метаболической коррекции у детей раннего возраста с врождёнными пороками сердца по динамике физического развития, прогностического нутритивного индекса и срокам хирургической коррекции.

Материал и методы. В проспективное сравнительное обсервационное исследование включены 159 детей с врождёнными пороками сердца в возрасте до 3 лет (средний возраст 14,03±0,78 месяца). Основная группа (n=68) получала персонализированную нутритивную поддержку с учётом нутритивного статуса и нарушений кишечного микробиома; группа сравнения (n=91) — стандартную предоперационную подготовку и рекомендации по питанию. Оценивали Z-показатели массы тела к возрасту (WAZ), длины/роста к возрасту (HAZ), массы тела к длине/росту (WHZ), прогностический нутритивный индекс (PNI), возраст и частоту выполнения операции. Промежуточную оценку проводили через 6 месяцев, послеоперационную — через 12 месяцев.

Результаты. Через 6 месяцев WAZ в основной группе улучшился с −2,34±0,12 до −1,60±0,10 против −2,20±0,10 в группе сравнения; WHZ — с −2,19±0,12 до −1,81±0,09 против −2,21±0,14 соответственно (p<0,05). PNI увеличился до 56,2±0,5 против 44,5±0,6. В течение 6 месяцев были прооперированы 38 из 68 детей основной группы (55,9%) и 21 из 91 ребёнка группы сравнения (23,1%). Средний возраст операции составил 20,0±1,6 и 25,7±0,7 месяца соответственно (p<0,05).

Заключение. Персонализированная нутритивно-метаболическая подготовка ассоциировалась с улучшением антропометрических и нутритивных показателей и большей долей своевременно прооперированных детей. Полученные результаты требуют подтверждения в рандомизированных исследованиях с контролем тяжести порока и других факторов смешения.

Ключевые слова: врождённые пороки сердца; дети раннего возраста; нутритивная недостаточность; кишечный микробиом; WAZ; WHZ; прогностический нутритивный индекс; предоперационная подготовка.

Rezyume. Erta yoshdagi tug‘ma yurak nuqsonlari bo‘lgan bolalarda shaxsiylashtirilgan nutritiv-metabolik korreksiyaning samaradorligi.

Maqsad — shaxsiylashtirilgan korreksiya dasturining jismoniy rivojlanish, prognostik ovqatlanish indeksi va jarrohlik amaliyoti muddatlariga ta’sirini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 3 yoshgacha bo‘lgan 159 nafar bola kiritildi: asosiy guruhda 68 nafar, taqqoslash guruhida 91 nafar. Olti oydan so‘ng asosiy guruhda WAZ, WHZ va PNI ko‘rsatkichlari taqqoslash guruhiga nisbatan yaxshiroq bo‘ldi (p<0,05).

Natijalar. Olti oy davomida operatsiya qilingan bolalar ulushi mos ravishda 55,9% va 23,1% ni tashkil etdi Xulosa. Shaxsiylashtirilgan tayyorgarlik nutritiv holatning yaxshilanishi va operatsiyani o‘z vaqtida o‘tkazish ehtimolining oshishi bilan bog‘liq bo‘ldi.

Kalit so‘zlar: tug‘ma yurak nuqsonlari; bolalar; nutritiv yetishmovchilik; ichak mikrobiomi; shaxsiylashtirilgan korreksiya; operatsiyaga tayyorgarlik.

Abstract. Effectiveness of personalized nutritional and metabolic correction in young children with congenital heart disease.

Objective: To evaluate a personalized nutritional and metabolic intervention in young children with congenital heart disease using growth indices, the prognostic nutritional index, and timing of cardiac surgery.

Methods: This prospective comparative observational study included 159 children younger than 3 years: 68 received personalized support and 91 received standard care. Outcomes were assessed at 6 months and 12 months after surgery.

Results: At 6 months, WAZ improved from −2.34±0.12 to −1.60±0.10 in the intervention group versus −2.20±0.10 in the comparison group; WHZ improved to −1.81±0.09 versus −2.21±0.14 ($p<0.05$). Surgery within 6 months was performed in 55.9% and 23.1%, respectively.

Conclusion: Personalized preparation was associated with improved nutritional indices and a higher proportion of timely operations. Randomized studies controlling for disease severity are needed.

Keywords: congenital heart disease; young children; malnutrition; gut microbiome; personalized nutrition; preoperative preparation.

Введение. Нутритивная недостаточность является одним из наиболее частых и потенциально модифицируемых осложнений врождённых пороков сердца (ВПС) у детей раннего возраста. Наиболее высокий риск нарушений физического развития отмечается у детей с гемодинамически значимыми пороками, хронической сердечной недостаточностью, лёгочной гипертензией и системной гипоксемией. Дефицит массы тела, задержка линейного роста и истощение могут формироваться уже в первые месяцы жизни и прогрессировать по мере увеличения гемодинамической нагрузки [1–4].

Патогенез нутритивной недостаточности при ВПС имеет многофакторный характер. Повышенная работа сердца и дыхательной мускулатуры сопровождается увеличением энергетических потребностей, тогда как тахипноэ, одышка, быстрая утомляемость и потливость во время кормления ограничивают объём потребляемой пищи. Дополнительное значение имеют нарушения координации сосания и глотания, раннее насыщение, снижение аппетита, частые респираторные инфекции и повторные госпитализации. В результате возникает несоответствие между повышенной потребностью организма в энергии и фактическим поступлением белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов [2].

Наряду с недостаточным поступлением питательных веществ существенную роль играют нарушения их переваривания, всасывания и метаболического использования. Снижение сердечного выброса, системная гипоксемия и венозный застой могут приводить к гипоперфузии и отёку кишечной стенки, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта и повышению проницаемости кишечного барьера [3]. Эти изменения способны усугублять мальабсорбцию, поддерживать низкоинтенсивное воспаление и повышать метаболические затраты организма ребёнка.

Недостаточность питания имеет важное клиническое и прогностическое значение. Низкая масса тела и дефицит белково-энергетических ресурсов могут снижать устойчивость ребёнка к хирургическому вмешательству, увеличивать риск инфекционных и послеоперационных осложнений, удлинять продолжительность искусственной вентиляции лёгких и пребывания в стационаре. Выраженная

нутритивная недостаточность также может становиться одной из причин отсрочки радикальной или паллиативной коррекции порока, что создаёт замкнутый круг: сохранение гемодинамических нарушений способствует дальнейшему ухудшению физического развития [1–4].

В последние годы нутритивные нарушения при ВПС рассматривают во взаимосвязи с функциональным состоянием кишечника и его микробиома. Изменение кишечной перфузии и локальной кислородной среды может сопровождаться снижением микробного разнообразия, увеличением представленности условно-патогенных микроорганизмов и уменьшением количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. Дефицит бутирата и других микробных метаболитов потенциально нарушает энергетическое обеспечение колоноцитов, ослабляет барьерную функцию кишечника и способствует транслокации бактериальных компонентов в системный кровоток [5–8].

Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечного барьера и системное воспаление могут дополнительно ограничивать усвоение нутриентов и поддерживать катаболическую направленность обмена веществ[6,5]. Поэтому стандартные рекомендации, основанные только на увеличении калорийности питания, не всегда обеспечивают достаточное восстановление физического развития. Персонализированный подход должен учитывать возраст ребёнка, характер порока, степень сердечной недостаточности, способ вскармливания, переносимость энтерального питания, наличие нутритивных дефицитов и функциональные нарушения кишечника.

Для комплексной оценки состояния питания наряду с антропометрическими показателями WAZ, HAZ и WHZ может применяться прогностический нутритивный индекс (PNI), объединяющий концентрацию сывороточного альбумина и абсолютное количество лимфоцитов. Его динамическая оценка позволяет характеризовать белково-энергетический и иммунологический резерв организма и может быть полезна при подготовке ребёнка к кардиохирургическому вмешательству.

Несмотря на возрастающий интерес к кишечечно-сердечной оси, клинических исследований, оценивающих эффективность комплексной персонализированной подготовки детей с ВПС с одновременным учётом физического развития, нутритивного статуса и кишечной дисфункции, недостаточно. Остаётся актуальным изучение влияния такой коррекции не только на антропометрические и лабораторные показатели, но и на возможность своевременного проведения хирургического лечения.

Цель исследования — оценить эффективность персонализированной программы нутритивно-метаболической коррекции у детей раннего возраста с ВПС по динамике физического развития, PNI и срокам хирургической коррекции.

Материал и методы. Проведено проспективное сравнительное обсервационное исследование на базе Хорезмского областного детского многопрофильного медицинского центра в 2023–2026 гг. Включены 159 детей с эхокардиографически подтверждённым ВПС в возрасте от рождения до 3 лет; средний возраст составил 14,03±0,78 месяца. Основную группу составили 68 детей, получавших комплексную персонализированную коррекцию; группу сравнения — 91 ребёнок, получавший стандартные рекомендации по питанию и принятую предоперационную подготовку.

Персонализированная программа предусматривала расчёт энергетических и белковых потребностей с использованием специализированного энтерального питания при его переносимости, коррекцию выявленных дефицитов, поддержку метаболической функции кишечника и индивидуальную коррекцию нарушений микробиоценоза. Назначения выполнялись лечащим врачом с учётом возраста, клинического состояния,

типа питания и сопутствующей терапии. Хирургическая коррекция проводилась по клиническим показаниям независимо от участия в исследовании.

Физическое развитие оценивали по стандартам ВОЗ с расчётом WAZ, HAZ и WHZ. PNI рассчитывали по формуле: альбумин (г/л) + 5 × абсолютное число лимфоцитов (10^9/л). Первичной промежуточной точкой была динамика Z-показателей через 6 месяцев. Дополнительными точками являлись PNI, доля детей, прооперированных в течение 6 месяцев, и возраст выполнения операции. Послеоперационную динамику оценивали через 12 месяцев.

Количественные данные представлены как M±SD. Для межгрупповых сравнений использовали параметрические или непараметрические критерии в зависимости от распределения; категориальные показатели сравнивали с применением критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол одобрен Этическим комитетом при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (№ 6/15-2104 от 24 мая 2025 г.). От родителей или законных представителей получено письменное информированное согласие.

Результаты. Исходно группы имели сопоставимые средние значения WAZ, HAZ, WHZ и PNI. Через 6 месяцев в основной группе отмечено более выраженное улучшение показателей массы тела и линейного роста. Наибольшее межгрупповое различие выявлено для WAZ и WHZ (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей физического развития (M±SD)

Показатель	Группа	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес после операции
WAZ	Основная, n=68	−2,34±0,12	−1,60±0,10*	−0,31±0,08*
	Сравнения, n=91	−2,34±0,12	−2,20±0,10	−1,50±0,30
HAZ	Основная, n=68	−1,17±0,16	−0,81±0,04*	−0,42±0,03*
	Сравнения, n=91	−1,17±0,16	−1,21±0,09	−0,99±0,11
WHZ	Основная, n=68	−2,19±0,12	−1,81±0,09*	−0,39±0,08*
	Сравнения, n=91	−2,19±0,12	−2,21±0,14	−1,76±0,39

** p<0,05 по сравнению с группой стандартной подготовки на соответствующем этапе.*

До начала коррекции недостаточная масса тела выявлялась у 89 из 159 детей (55,9%), задержка роста — у 52 (32,7%), истощение — у 79 (49,7%). Через 6 месяцев доля детей с истощением в основной группе была ниже, чем в группе сравнения (7,4% против 25,3%; $p<0,05$).

PNI в основной группе увеличился с 42,6±1,0 до 56,2±0,5 через 6 месяцев и до 60,3±0,4 после операции; в группе сравнения — до 44,5±0,6 и 50,3±1,0 соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Динамика прогностического нутритивного индекса (M±SD)

Группа	n	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес после операции
Практически здоровые дети	58	63,3±0,6	—	—
Основная	68 (38 оперированы)	42,6±1,0	56,2±0,5*	60,3±0,4*
Сравнения	91 (21 оперирован)	42,6±1,0	44,5±0,6	50,3±1,0

** p<0,05 по сравнению с группой стандартной подготовки.*

В течение первых 6 месяцев хирургическая коррекция была выполнена у 38 из 68 детей основной группы (55,9%) и у 21 из 91 ребёнка группы сравнения (23,1%). Средний возраст выполнения операции был ниже в основной группе: 20,0±1,6 против 25,7±0,7 месяца (p<0,05). После операции средняя длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и общий койко-день также были меньше (табл. 3 и рис.1); с учётом нерандомизированного дизайна эти показатели рассматриваются как ассоциации.

Таблица 3. Клинические показатели хирургического этапа

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Операция в течение 6 месяцев	38/68 (55,9%)	21/91 (23,1%)	<0,05
Возраст операции, мес	20,0±1,6	25,7±0,7	<0,05
Пребывание в ОРИТ, сут	3,3±0,4	5,1±0,3	<0,05
Койко-день, сут	28,3±1,4	45,4±4,6	<0,05

Именно через 6 месяцев мы оценивали первичную промежуточную точку эффективности нашей программы подготовки. Индикаторами было число прооперированных пациентов, средний бал по z-score для параметров WAZ, HAZ, WHZ. Далее, после операции детей наблюдали в течение 1 года. Результаты в группе сравнения стали лучше за счет хирургической коррекции порока, однако без операции дети продолжали отставать в физическом развитии (рис 1).

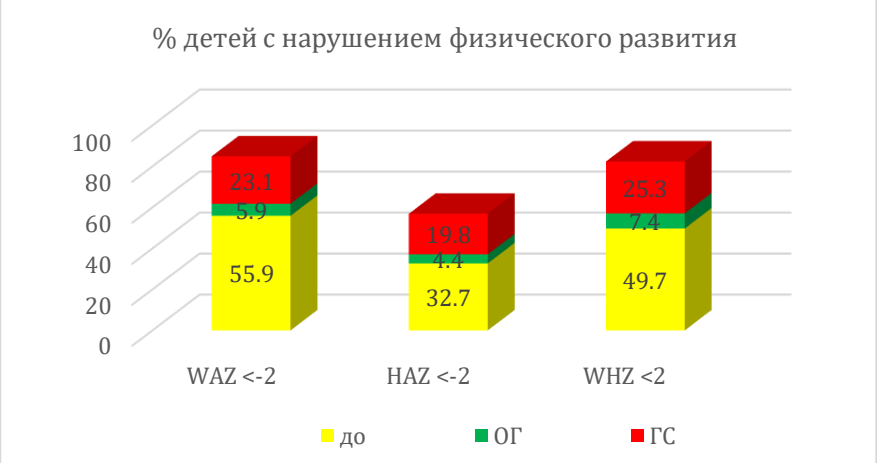


Рис. 1. Количество детей с ВПС с нарушением физического развития и баллом более -2Z через 6 месяцев лечения

Полученные результаты показывают, что включение персонализированной нутритивно-метаболической поддержки в предоперационное ведение детей с ВПС ассоциировалось с более выраженным улучшением WAZ, HAZ, WHZ и PNI. Клинически важным результатом стала большая доля детей, которым удалось выполнить операцию в течение шестимесячного периода наблюдения.

Выявленная динамика согласуется с современными представлениями о том, что недостаточность питания при ВПС имеет многофакторный характер и требует не только увеличения калорийности рациона, но и оценки переносимости энтерального питания, белкового обеспечения, кишечной функции и воспалительного ответа [1–6]. Улучшение PNI может отражать сочетанное восстановление белкового обмена и иммунного компонента, однако этот индекс не является специфичным маркером эффективности одного вмешательства.

Сильными сторонами исследования являются относительно крупная педиатрическая выборка, проспективное наблюдение и оценка клинически значимых промежуточных и послеоперационных исходов. Вместе с тем исследование не было рандомизированным; не представлена стратификация по типу и тяжести ВПС, сердечной недостаточности, гипоксемии и исходному способу вскармливания. Различия в сроках операции и послеоперационном течении могли зависеть от тяжести заболевания, хирургической тактики и других факторов смешения. Поэтому результаты не доказывают причинное влияние программы на хирургические исходы и должны интерпретироваться как ассоциативные.

Выводы

1. Через 6 месяцев персонализированной коррекции у детей с ВПС отмечено более выраженное улучшение WAZ, HAZ, WHZ и PNI по сравнению со стандартной подготовкой.

2. Доля детей, прооперированных в течение 6 месяцев, составила 55,9% в основной группе и 23,1% в группе сравнения; средний возраст операции был ниже в основной группе.

3.Персонализированная нутритивно-метаболическая подготовка может рассматриваться как перспективный компонент междисциплинарного ведения детей с ВПС, однако её эффективность необходимо подтвердить в рандомизированных исследованиях с поправкой на тяжесть порока и сопутствующие факторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: WHO; 2013.
2. Medoff-Cooper B., Ravishankar C. Nutrition and growth in congenital heart disease: a challenge in children. Curr Opin Cardiol. 2013;28(2):122–129. doi:10.1097/HCO.0b013e32835dd005.
3. Fundora M.P., Calamaro C.J., Wu Y. et al. Microbiome and growth in infants with congenital heart disease. J Pediatr. 2024;274:114169. doi:10.1016/j.jpeds.2024.114169.
4. Radman M., Mack R., Barnoya J. et al. The effect of preoperative nutritional status on postoperative outcomes in children undergoing surgery for congenital heart defects. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(1):442–447.
5. Feng D., Christensen J.T., Yetman A.T. et al. The microbiome's relationship with congenital heart disease: more than a gut feeling. J Congenit Cardiol. 2021;5:7. doi:10.1186/s40949-021-00060-4.
6. Huang Y., Lu W., Zeng M. et al. Mapping the early-life gut microbiome in neonates with critical congenital heart disease: multiomics insights and implications for host metabolic and immunological health. Microbiome. 2022;10:245. doi:10.1186/s40168-022-01437-2.

7. Koc F., Magner C., Murphy K. et al. Gut microbiome in children with congenital heart disease after cardiopulmonary bypass surgery (GuMiBear Study). Pediatr Cardiol. 2025;46(7):1868–1878. doi:10.1007/s00246-024-03634-2.
8. Agzamova S.A., Babadjanova F.R. Gut microbiome and short-chain fatty acid alterations after cardiopulmonary bypass are associated with nutritional and functional impairment in young children with congenital heart defects. Clin Exp Gastroenterol. 2026. doi:10.2147/CEG.S600414.
9. Onodera T., Goseki N., Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1984;85(9):1001–1005.
10. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: WHO; 2006.

UDK: 618.33-008.64:616-074

HOMILA O‘SISHINING KECHIKISHIDA KLINIK BELGILAR VA ALFA-FETOPROTEINNING DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Rejapova Nodira Shukhratullayevna *- Andijon davlat tibbiyot instituti, 1- Akusherlik va ginekologiya kafedrasi tayanch doktoranti*
Asrankulova Dilorom Bahtiyarovna *- t.f.d, professor, Andijon davlat tibbiyot instituti, 1- Akusherlik va ginekologiya kafedrasi mudiri*
Akhmedova Nilufar Mahmudovna *- t.f.n, Andijon davlat tibbiyot instituti, 1- Akusherlik va ginekologiya kafedrasi dotsenti*
Komilova Mekhrinoz Oybekjon qizi *- PhD, Andijon davlat tibbiyot instituti, 2- Akusherlik va ginekologiya kafedrasi assistenti*

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi: homila o‘sishining erta va kechki shakllarida klinik belgilar hamda alfa-fetoprotein ko‘rsatkichlarini qiyosiy baholash va ularning diagnostik ahamiyatini aniqlash.

Material va metodlar. Tadqiqotga homila o‘sishining kechikishi tashxisi qo‘yilgan 110 nafar homilador ayol hamda 50 nafar fiziologik homiladorlik holatidagi ayollar nazorat guruhi sifatida jalb qilindi. Asosiy guruh erta HO‘K (n=52) va kechki HO‘K (n=58) guruhlariga ajratildi. Barcha ishtirokchilarda klinik tekshiruv o‘tkazildi, ona qon zardobida AFP miqdori aniqlanib, natijalar MoM ko‘rinishida baholandi.

Xulosa. Homila o‘sishining kechikishi klinik belgilar hamda alfa-fetoprotein ko‘rsatkichlaridagi o‘zgarishlar bilan tavsiflanadi. Ayniqsa, AFPning me'yoriy diapazondan chetga chiqishi erta HO‘Kda ko‘proq uchrab, platsentar disfunksiyaning muhim laborator belgisi sifatida ushbu patologiyani prenatal bosqichda aniqlash imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: homila o‘sishining kechikishi, alfa-fetoprotein, prenatal diagnostika, platsentar yetishmovchilik, biomarker.

Аннотация. Цель исследования: провести сравнительную оценку клинических проявлений и уровня альфа-фетопротеина при ранней и поздней задержке роста плода, а также определить их диагностическую значимость.

Материалы и методы. В исследование были включены 110 беременных с диагнозом задержки роста плода и 50 женщин с физиологически протекающей беременностью, составивших контрольную группу. Основная группа была разделена на две подгруппы: ранняя задержка роста плода (n=52) и поздняя задержка роста плода (n=58). Всем участницам проведено клиническое обследование, определен уровень АФП в сыворотке крови матери, результаты оценивали в значениях МоМ.

Заключение. Задержка роста плода характеризуется сочетанием клинических проявлений и изменений уровня альфа-фетопротеина. Наиболее выраженные отклонения уровня АФП от референсных значений выявлены при ранней задержке роста плода, что позволяет рассматривать данный биомаркер как важный лабораторный показатель плацентарной дисфункции и использовать его для пренатальной диагностики данной патологии.

Ключевые слова: задержка роста плода, альфа-фетопротеин, пренатальная диагностика, плацентарная недостаточность, биомаркер.

Abstract. Objective: To compare the clinical manifestations and maternal serum alpha-fetoprotein levels in early- and late-onset fetal growth restriction and to determine their diagnostic significance.

Materials and Methods. The study included 110 pregnant women diagnosed with fetal growth restriction and 50 women with uncomplicated physiological pregnancies who served as

the control group. The main group was divided into two subgroups: early-onset FGR (n=52) and late-onset FGR (n=58). All participants underwent clinical examination, and maternal serum AFP levels were measured. The results were evaluated using MoM.

Conclusion. Fetal growth restriction is characterized by a combination of clinical manifestations and alterations in maternal serum alpha-fetoprotein levels. Deviations of AFP from the normal range were more pronounced in early-onset FGR, indicating that AFP is an important laboratory marker of placental dysfunction and may be useful for the prenatal diagnosis of this condition.

Keywords: fetal growth restriction, alpha-fetoprotein, prenatal diagnosis, placental insufficiency, biomarker.

Homila o‘sishining kechikishi (HO‘K) perinatal tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri bo‘lib, homilaning genetik o‘sish salohiyatiga erisha olmasligi bilan tavsiflanadi. Ushbu holat homila va yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda perinatal kasallanish hamda o‘limning asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Bundan tashqari, HO‘K bilan tug‘ilgan bolalarda keyingi hayot davomida yurak-qon tomir kasalliklari, metabolik sindrom, arterial gipertenziya va qandli diabet rivojlanish xavfi yuqoriligi qayd etilgan [4, 7].

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti va xalqaro akusherlik uyushmalari ma'lumotlariga ko‘ra, homila o‘sishining kechikishi homiladorliklarning taxminan 5-10 %ida uchraydi. Kasallikning uchrash chastotasi rivojlangan mamlakatlarda pastroq bo‘lib, bu onalar salomatligi, ovqatlanish holati, ekstragenital kasalliklar hamda prenatal kuzatuv sifati bilan chambarchas bog‘liq [9, 13]. Homila o‘sishining kechikishi rivojlanish vaqtiga qarab erta va kechki shakllarga bo‘linadi. Erta HO‘K odatda homiladorlikning 32-haftasigacha rivojlanib, ko‘pincha og‘ir platsentar yetishmovchilik, preeklampsiya va homila gemodinamikasidagi chuqur buzilishlar bilan kechadi. Kechki HO‘K esa homiladorlikning keyingi muddatlarida yuzaga keladi va klinik jihatdan nisbatan yengil kechishiga qaramay, o‘z vaqtida aniqlanmasa homila gipoksiyasi hamda noxush perinatal oqibatlarga olib kelishi mumkin [5, 10].

HO‘Kning klinik tashxisi ko‘pincha qiyinchilik tug‘diradi, chunki homila harakatlarining kamayishi, bachadon tubi balandligining homiladorlik muddatiga mos kelmasligi yoki qorin aylanasining kichikligi kabi belgilar yetarli darajada sezgir va spetsifik emas. Shu sababli zamonaviy akusherlikda ultratovush fetometriyasi, Doppler tekshiruvi hamda biokimyoviy markerlarni kompleks baholashga alohida e'tibor qaratilmoqda [11].

So‘nggi yillarda platsenta faoliyatini aks ettiruvchi biokimyoviy markerlar orasida alfa-fetoproteinga (AFP) alohida etibor qaratilmoqda. AFP homila jigarida sintez qilinadigan glikoprotein bo‘lib, normal homiladorlikda uning ona qonidagi miqdori gestatsion yoshga mos ravishda o‘zgarib boradi. Platsenta funksiyasining buzilishi yoki fetoplatsentar to‘siq o'tkazuvchanligining ortishi AFP miqdorining me'yoriy ko‘rsatkichlardan chetga chiqishiga olib kelishi mumkin. Ayrim tadqiqotlarda AFPning oshishi homila o‘sishining kechikishi, preeklampsiya va boshqa platsentar asoratlarning rivojlanish xavfi bilan bog‘liqligi ko‘rsatilgan bo‘lsa, boshqa mualliflar uning diagnostik qiymatini boshqa prenatal tekshiruv usullari bilan birgalikda baholash zarurligini ta'kidlaydilar [3, 6, 12].

Hozirgi kunda HO‘Kni prognozlash bo‘yicha ko‘plab tadqiqotlar olib borilganiga qaramay, AFP ko‘rsatkichlarining erta va kechki HO‘Kdagi diagnostik ahamiyati hamda klinik belgilar bilan o‘zaro bog‘liqligi to‘liq aniqlanmagan. Ayniqsa, mahalliy populyatsiyada ushbu masala bo‘yicha ma'lumotlar yetarli emas.

Tadqiqot maqsadi homila o‘sishining erta va kechki shakllarida klinik belgilar hamda alfa-fetoprotein ko‘rsatkichlarining diagnostik ahamiyatini qiyosiy baholash.

Material va metodlar. Tadqiqot prospektiv kuzatuv asosida o'tkazildi. Unda homiladorlik davrida homila o‘sishining kechikishi tashxisi qo‘yilgan 110 nafar homilador ayol hamda fiziologik kechayotgan bir homilali homiladorlikka ega 50 nafar ayol nazorat guruhiga

kiritildi. Asosiy guruh homiladorlik muddati va kasallikning namoyon bo‘lish vaqtiga qarab ikki guruhga ajratildi: erta HO‘K (≤32 hafta, n=52) va kechki HO‘K (>32 hafta, n=58).

Tadqiqotga 18-40 yoshdagi, bir homilali homiladorlik bilan kuzatilayotgan va homiladorlik muddatini ultratovush tekshiruvi hamda oxirgi hayz sanasiga ko‘ra ishonchli aniqlash mumkin bo‘lgan ayollar jalb qilindi. Nazorat guruhini homiladorligi fiziologik kechayotgan, homila biometrik ko‘rsatkichlari gestatsion yoshga mos bo‘lgan va ona hamda homila tomonidan asoratlar kuzatilmagan homilador ayollar tashkil etdi.

Tadqiqot davomida barcha ishtirokchilarda akusherlik va somatik anamnez batafsil o‘rganildi. Homiladorliklar soni, tug‘ruqlar soni, avvalgi homiladorliklarning kechishi, ekstragenital kasalliklar, arterial gipertenziya, anemiya, endokrin kasalliklar hamda boshqa xavf omillari qayd etildi. Klinik tekshiruvda arterial bosim, tana vazni indeksi, bachadon tubi balandligi, qorin aylanasi, homila harakatlari va homila yurak urishlari baholandi.

Homila o‘sishining kechikishi ultratovush fetometriyasi asosida tashxislandi. Bunda homilaning biometrik ko‘rsatkichlari, taxminiy vazni va amniotik suyuqlik miqdori baholanib, zaruratga ko‘ra Doppler tekshiruvi natijalari ham hisobga olindi.

Laborator tekshiruv sifatida ona qon zardobida AFP miqdori aniqlandi. Venoz qon namunasi standart qoidalarga muvofiq olinib, AFP konsentratsiyasi immunokimyoviy usulda o‘lchandi. Natijalar gestatsion yoshni hisobga olgan holda MoM (Multiples of the Median) ko‘rinishida baholandi. AFP ko‘rsatkichlari 0,5-2,0 MoM me'yoriy, 2,0 MoM dan yuqori oshgan va 0,5 MoM dan past pasaygan darajalar sifatida tasniflandi.

Olingan ma'lumotlar statistik jihatdan qayta ishlanib, miqdoriy ko‘rsatkichlar o‘rtacha qiymat va standart og‘ish, sifat ko‘rsatkichlari esa mutlaq son va foizlarda ifodalandi. Guruhlar o‘rtasidagi farqlar tegishli statistik usullar yordamida baholanib, $p<0,05$ statistik ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar. Homila o‘sishining kechikishi bilan asoratlangan homiladorliklarda klinik belgilar o‘ziga xos bo‘lmaganligi sababli kasallikni faqat klinik simptomlarga asoslanib aniqlash qiyin bo‘ldi. Kuzatilgan belgilar patologiyaning rivojlanish vaqti hamda og‘irlik darajasiga qarab turlicha namoyon bo‘ldi. Eng ko‘p qayd etilgan belgilar homila harakatlarining sustlashishi, bachadon tubi balandligining gestatsion muddatga mos kelmasligi va qorin aylanasining kutilgan ko‘rsatkichlardan kichik bo‘lishi bilan ifodalandi.

Erta HO‘K guruhida ushbu klinik belgilar homiladorlikning dastlabki bosqichlaridayoq yaqqol kuzatilgan bo‘lsa, kechki HO‘K holatlarida ular sekin rivojlanib, aksariyat hollarda navbatdagi antenatal ko‘rik vaqtida aniqlangan. Ayniqsa, homila harakatlarining kamayishi erta HO‘K uchun xos belgi bo‘lib, u platsentar perfuziyaning buzilishi natijasida homilaning moslashuv mexanizmlari susayishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Obyektiv tekshiruvda bachadon tubi balandligining homiladorlik muddatidan ortda qolishi deyarli barcha HO‘K holatlarida kuzatildi. Erta shaklda bu farq odatda 3–4 haftani, kechki shaklda esa 2 haftagacha tashkil etdi. Qorin aylanasining kichikligi ko‘pincha amniotik suyuqlik miqdorining kamayishi bilan birga qayd etildi. Klinik belgilarning yaqqol namoyon bo‘lishi onadagi ekstragenital va akusherlik patologiyalari bilan ham bog‘liq edi. Xususan, anemiya, arterial gipertenziya va endokrin kasalliklar mavjud bo‘lgan homiladorlarda HO‘K belgilari og‘irroq kechdi. Bundan tashqari, ayrim bemorlarda arterial bosimning oshishi va shishlarning paydo bo‘lishi platsentar yetishmovchilik chuqurlashayotganini ko‘rsatadigan qo‘shimcha klinik belgilar sifatida baholandi.

Klinik belgilar tahlili erta va kechki homila o‘sishining kechikishi o‘rtasida muayyan tafovutlar mavjudligini ko‘rsatdi. Erta HO‘Kda kasallik belgilari homiladorlikning nisbatan erta bosqichlarida yaqqol namoyon bo‘lgan, kechki HO‘Kda esa simptomlar bosqichma-bosqich rivojlangan 1-jadval.

1-jadval. Erta va kechki HO‘Kning klinik belgilar bo‘yicha taqqoslanishi

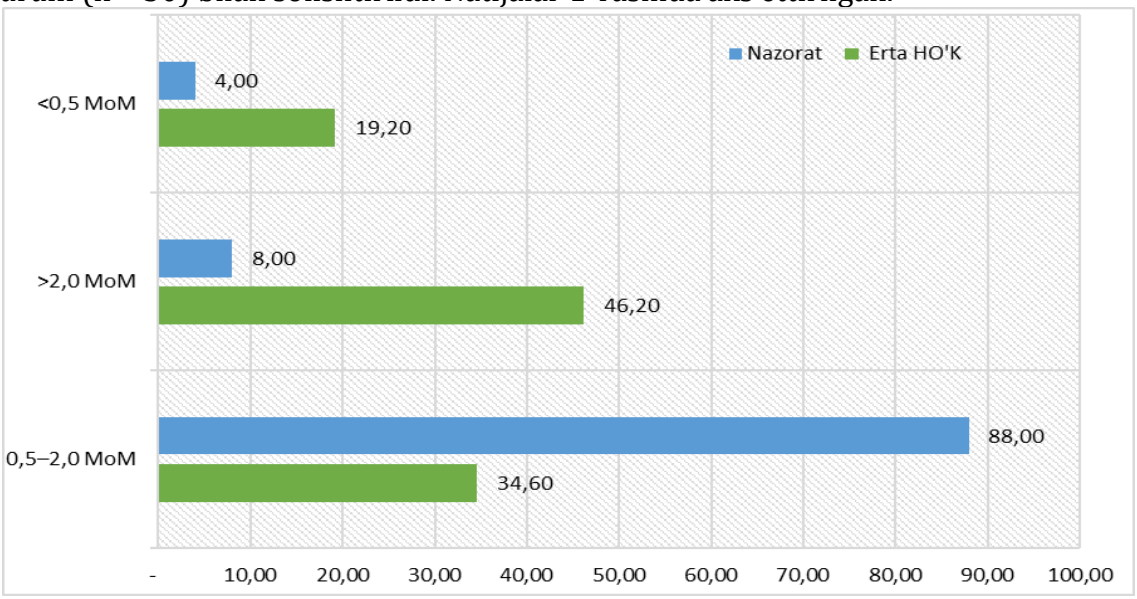
Ko‘rsatkichlar	Erta HO‘K	Kechki HO‘K	p
Aniqlanish vaqti	24–32 hafta oralig‘i	32–38 hafta oralig‘i	-
Klinik belgilar paydo bo‘lishi	Erta, yaqqol	Kech, asta-sekin	-
Homila harakatlari kamayishi	28 (53,8%)	24 (41,4%)	<0,05
Bachadon tubi balandligi kechikishi	27 (51,9%)	28 (48,3%)	>0,05
Qorin aylanasining kichikligi	31 (59,6%)	22 (37,9%)	<0,05
Oligogidramnion	30 (57,7%)	18 (31,0%)	<0,05
Preeklampsiya	16 (30,8%)	9 (15,5%)	<0,05

Jadval ma'lumotlariga ko‘ra, homila harakatlarining kamayishi erta HO‘K guruhidagi 28 nafar (53,8%) ayolda, kechki HO‘K guruhida esa 24 nafar (41,4%) ayolda kuzatildi. Qorin aylanasining homiladorlik muddatiga mos kelmasligi mos ravishda 31 nafar (59,6%) va 22 nafar (37,9%) homiladorda qayd etilib, ushbu belgi erta HO‘K uchun ko‘proq xos ekanligi aniqlandi.

Bachadon tubi balandligining gestatsion yoshdan ortda qolishi ikkala guruhda ham deyarli bir xil uchradi. Ushbu ko‘rsatkich erta HO‘Kda 27 nafar (51,9%), kechki HO‘Kda esa 28 nafar (48,3%) ayolda aniqlandi. Bu holat bachadon tubi balandligining pasayishi HO‘K uchun muhim klinik belgi bo‘lsa-da, uning erta va kechki shakllarini farqlashda cheklangan diagnostik ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi.

Oligogidramnion belgilari erta HO‘K guruhida 30 nafar (57,7%), kechki HO‘K guruhida esa 18 nafar (31,0%) ayolda kuzatildi. Shuningdek, preeklampsiya bilan birga kechgan holatlar ham erta HO‘Kda ko‘proq uchrab, ular mos ravishda 16 nafar (30,8%) va 9 nafar (15,5%) bemorda qayd etildi. Aksincha, klinik belgilarning nisbatan yengil kechishi kechki HO‘K guruhiga xos bo‘lib, bu kasallikning asta-sekin rivojlanishi va kompensator mexanizmlarning uzoqroq saqlanishi bilan izohlanishi mumkin.

Tadqiqotda erta boshlangan HO‘K bilan kuzatilgan 52 nafar homiladorlik holatida qon zardobda AFP darajalari baholandi va mezonlarga ko‘ra uchta toifaga ajratildi. Olingan natijalar nazorat guruhi (n = 50) bilan solishtirildi. Natijalar 1-rasmda aks ettirilgan.



1-rasm. Erta HO‘K (≤32 haftalik) guruhida AFP MoM bo‘yicha taqsimoti

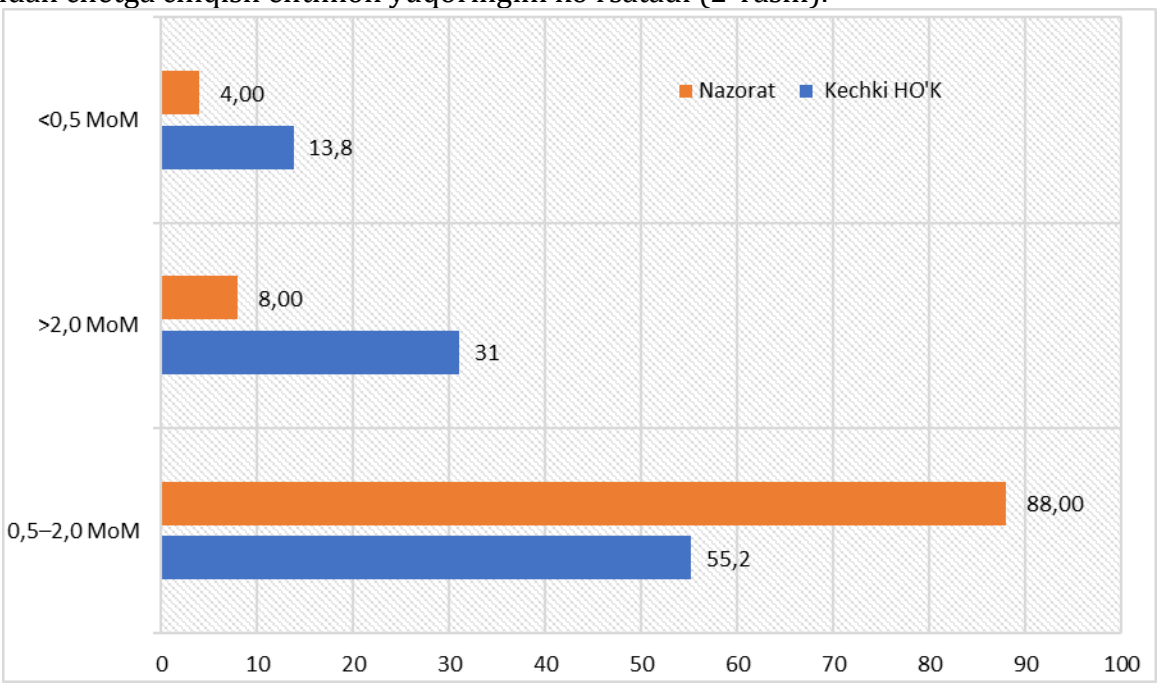
Asosiy guruhda AFPning me'yoriy diapazonda bo‘lishi 18 nafar (34,6%) homiladorda qayd etilgan bo‘lsa, nazorat guruhida ushbu ko‘rsatkich 44 nafar (88,0%) ayolni tashkil etdi. Bu natija erta HO‘Kda AFPning fiziologik darajada saqlanishi ancha kam uchrashini ko‘rsatadi.

AFP miqdorining 2,0 MoM dan yuqori bo‘lishi erta HO‘K guruhida eng ko‘p kuzatilgan holatlardan biri bo‘ldi. Bunday o‘zgarish 24 nafar (46,2%) homiladorda aniqlangan bo‘lsa, nazorat guruhida atigi 4 nafar (8,0%) ayolda qayd etildi. AFPning oshishi platsenta faoliyatining buzilishi va fetoplatsentar kompleksdagi patologik jarayonlar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Shu bilan birga, AFPning 0,5 MoM dan past qiymatlari ham erta HO‘K guruhida nisbatan ko‘proq uchradi. Pasaygan AFP darajasi asosiy guruhdagi 10 nafar (19,2%) ayolda, nazorat guruhida esa 2 nafar (4,0%) homiladorda aniqlandi.

Natijalarga ko’ra, erta HO‘K bilan kechayotgan homiladorliklarda AFPning me'yoriy ko‘rsatkichlardan chetga chiqishi nazorat guruhiga qaraganda ancha ko‘p uchradi. Ayniqsa, AFPning oshgan qiymatlari ushbu guruhda ustunlik qilgani homila o‘sishining kechikishini prenatal bosqichda aniqlashda ushbu biomarkerning muhim diagnostik ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi.

Kechki homila o‘sishining kechikishi kuzatilgan homiladorlarda ham AFP ko‘rsatkichlarida nazorat guruhiga nisbatan ahamiyatli farqlar aniqlandi. Me'yoriy AFP darajasi kechki HO‘K guruhidagi 32 nafar (55,2%) ayolda kuzatilgan bo‘lsa, nazorat guruhida bu ko‘rsatkich 44 nafar (88,0%) ni tashkil etdi. Bu kechki HO‘Kda ham AFPning me'yoriy diapazondan chetga chiqish ehtimoli yuqoriligini ko‘rsatadi (2-rasm).



2-rasm. Kechki HO‘K (>32 haftalik) guruhida AFP MoM bo‘yicha taqsimoti

AFPning 2,0 MoM dan yuqori qiymatlari kechki HO‘K guruhidagi 18 nafar (31,0%) homiladorda aniqlanib, nazorat guruhidagi 4 nafar (8,0%) ayolga nisbatan sezilarli ko‘p uchradi. Biroq ushbu ko‘rsatkichning uchrash tezligi erta HO‘K guruhiga qaraganda pastroq bo‘ldi.

AFPning 0,5 MoM dan past qiymatlari kechki HO‘K guruhida 8 nafar (13,8%), nazorat guruhida esa 2 nafar (4,0%) homiladorda qayd etildi. Biroq bu farq statistik jihatdan ishonchli emasligi kuzatildi. Kechki HO‘Kda AFP ko‘rsatkichlaridagi o‘zgarishlar mavjud bo‘lsa-da, ular erta HO‘Kga nisbatan kamroq ifodalanganligi qayd etildi. Bu esa AFPning, ayniqsa, homila o‘sishining erta shakllarini aniqlashda diagnostik ahamiyati yuqoriroq ekanligini ko‘rsatadi.

Munozara. O‘tkazilgan tadqiqot natijalari HO‘K rivojlanishida klinik belgilar va biokimyoviy markerlarning diagnostik ahamiyati turlicha ekanligini ko‘rsatdi. Tadqiqotimizda erta HO‘K holatlarida homila harakatlarining kamayishi, qorin aylanasining homiladorlik muddatiga mos kelmasligi, oligogidramnion va preeklampsiya kechki HO‘Kga nisbatan ko‘proq uchradi (<0,05). Bu natijalar platsentar yetishmovchilikning erta boshlanishi bilan bog‘liq bo‘lib,

homilaning kompensator mexanizmlari qisqa muddat ichida izdan chiqishini ko‘rsatadi. Xuddi shunday xulosalar Gustavo Malinger va hammualliflari hamda Eduard Gratacós boshchiligidagi tadqiqotlarda keltirilgan bo‘lib, ularda erta HO‘K ko‘proq og‘ir platsentar disfunksiya bilan kechishi ta'kidlangan.

Bizning tadqiqotimizda bachadon tubi balandligining gestatsion yoshdan ortda qolishi har ikkala guruhda deyarli bir xil uchragani aniqlandi. Bu esa ushbu klinik belgining HO‘Kni skrining qilishda foydali bo‘lishiga qaramay, kasallikning erta va kech shakllarini differensial tashxislash uchun yetarli emasligini ko‘rsatadi. Ushbu natija xalqaro tavsiyalarda ham qayd etilgan bo‘lib, klinik o‘lchovlar faqat ultratovush va Doppler tekshiruvlari bilan birgalikda qo‘llanilgandagina diagnostik samaradorlikni oshirishi ta'kidlangan [9, 11].

AFP ko‘rsatkichlari tahlili ham muhim natijalarni ko‘rsatdi. Erta HO‘K guruhida AFPning me'yoriy diapazondan chetga chiqishi, ayniqsa uning 2,0 MoM dan yuqori qiymatlari kechki HO‘K va nazorat guruhiga nisbatan ancha ko‘p uchradi. Kechki HO‘Kda ham AFPning oshgan ko‘rsatkichlari qayd etilgan bo‘lsa-da, ularning uchrash chastotasi erta shaklga qaraganda pastroq bo‘ldi. Mazkur holat erta rivojlanadigan platsentar shikastlanishlarda trofoblast funksiyasining chuqurroq buzilishi bilan izohlanishi mumkin.

Olingan natijalar boshqa mualliflarning ma'lumotlari bilan ham mos keladi. Bir qator tadqiqotlarda homiladorlikning ikkinchi trimestrida AFP miqdorining oshishi keyinchalik homila o‘sishining kechikishi, preeklampsiya va boshqa platsentar asoratlar rivojlanish xavfini oshirishi ko‘rsatilgan [1, 2]. Shu bilan birga, ayrim mualliflar AFPning yakka holda yetarli diagnostik qiymatga ega emasligini, uni ultratovush fetometriyasi, Dopplerometriya hamda boshqa biokimyoviy markerlar bilan birgalikda baholash ancha yuqori prognozlash aniqligini ta'minlashini ta'kidlaydilar [8].

Xulosa. Tadqiqot natijalari homila o‘sishining kechikishi klinik kechishi va laborator ko‘rsatkichlari patologiyaning rivojlanish muddatiga bog‘liq holda farqlanishini ko‘rsatdi. Erta homila o‘sishining kechikishi homila harakatlarining kamayishi, qorin aylanasining homiladorlik muddatiga mos kelmasligi, oligogidramnion va preeklampsiya bilan tez-tez birga kuzatilib, kasallikning og‘irroq kechishi bilan tavsiflandi. Kechki shaklda esa klinik belgilar nisbatan sust rivojlanib, ko‘proq rejalashtirilgan antenatal kuzatuv davomida aniqlandi.

AFP darajasining me'yoriy diapazondan chetga chiqishi, ayniqsa uning 2,0 MoM dan yuqori bo‘lishi, erta HO‘K guruhida sezilarli darajada ko‘proq uchradi. Bu AFPning platsentar disfunksiyani aks ettiruvchi muhim laborator markerlardan biri ekanligini va uni homila o‘sishining kechikishini erta aniqlashda qo‘llash maqsadga muvofiqligini ko‘rsatadi.

Shunday qilib, klinik belgilarni AFP ko‘rsatkichlari bilan kompleks baholash homila o‘sishining kechikishini o‘z vaqtida aniqlash, yuqori xavf guruhidagi homiladorlarni saralash hamda perinatal asoratlarning oldini olishga qaratilgan akusherlik taktikasini tanlash imkoniyatini oshiradi.

ADABIYOTLAR

1. Asma Khalil, et al. Prediction of fetal growth restriction using maternal serum biomarkers: systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn. 2022.
2. Basky Thilaganathan, et al. Maternal serum biomarkers in screening for placental dysfunction and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021.
3. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol. 2010;115(5):1052-1061.
4. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):86-98.
5. Figueras F, Gratacós E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. Prenat Diagn. 2017;37(6):597-603.

6. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers. J Obstet Gynaecol Can. 2008;30(10):918-949.
7. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(3):333-339.
8. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Good Clinical Practice Advice: Management of fetal growth restriction. Int J Gynecol Obstet. 2021.
9. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56:298-312.
10. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. Semin Perinatol. 2008;32(4):274-280.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31. London; 2024.
12. Smith GCS, Shah I, White IR, et al. Maternal and biochemical predictors of fetal growth restriction. Prenat Diagn. 2006;26(2):177-185.
13. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2016.

UDK: 616.711-007.5-053.9:615.8

KEKSA YOSHDAGI BEMORLARDA YOSHGA BOG‘LIQ GIPERKIFOZ VA MUSHAK-FASSIAL RIGIDLIKNI PERSONALLASHTIRILGAN KONSERVATIV KORREKSIYA QILISH SAMARADORLIGI: RANDOMIZATSIYALANGAN NAZORATLI TADQIQOT

Sabirov Djaxongir Ruziyevich *- DSc., Toshkent Davlat tibbiyot universiteti kafedrasi professori, Milliy tibbiyot markazi direktorining o‘rinbosari.*
Bababekov Ulug‘bek Xaydarbekovich *- Milliy tibbiyot markazi, Turon Fanlar akademiyasi, Toshkent, O‘zbekiston.*

Annotatsiya. Maqsad. Keksa yoshdagi bemorlarda yoshga bog‘liq giperkifoz va mushak-fassial rigidlikni fenotipga asoslangan personallashtirilgan konservativ korreksiya qilish dasturining klinik-biomexanik samaradorligi va xavfsizligini baholash.

Material va usullar. Prospektiv, parallel guruhli, randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqotga 180 nafar bemor kiritilib, 60 nafardan uch guruhga taqsimlandi. I guruh fenotipga asoslangan 12 haftalik ko‘p komponentli dastur, II guruh yumshoq to‘qimalar terapiyasi bilan standart kineziterapiya, III guruh standart reabilitatsiya oldi. Asosiy natijalar Cobb burchagi va instrumental mushak-fassial rigidlik indeksi dinamikasi bo‘ldi. Qo‘shimcha natijalar og‘riqning raqamli reyting shkalasi (NRS), Oswestry Disability Index (ODI), Timed Up and Go (TUG), 10 metrga yurish tezligi, Berg Balance Scale (BBS), Falls Efficacy Scale-International (FES-I), 6 daqiqalik yurish testi, 6 oylik yiqilishlar va noxush holatlarni qamrab oldi.

Natijalar. I guruhda Cobb burchagi 53,8±9,0° dan 46,2±8,3° gacha kamaydi; o‘zgarish I va III guruhlar o‘rtasida 4,9° ni tashkil etdi (95% ishonch oralig‘i 3,4–6,4; p<0,001). Rigidlik indeksi I guruhda 1,08±0,23 dan 0,64±0,16 gacha pasaydi. TUG 12,8±3,0 soniyadan 10,4±2,5 soniyagacha qisqardi, yurish tezligi 0,82±0,18 dan 0,99±0,20 m/s gacha, BBS esa 43,0±6,3 dan 50,2±5,4 ballgacha yaxshilandi. Oldindan belgilangan klinik javob I guruhda 71,7%, II guruhda 48,3%, III guruhda 30,0% bemorda qayd etildi (umumiy p<0,001). Olti oyda yiqilgan bemorlar ulushi mos ravishda 11,7%, 20,0% va 28,3% bo‘ldi (uch guruhli umumiy p=0,074); I va III guruhlarning eksplorativ juft taqqoslashida RR=0,41 (95% ishonch oralig‘i 0,18–0,92; p=0,039). Jiddiy noxush holatlar kuzatilmadi.

Xulosa. Fenotipga asoslangan, yumshoq to‘qimalarni tayyorlash, maqsadli kineziterapiya, muvozanat mashqlari va uy dasturini birlashtirgan kompleks yondashuv yoshga bog‘liq giperkifozda postural geometriya, og‘riq va funksional ko‘rsatkichlarni standart reabilitatsiyaga nisbatan yaxshiladi. Yiqilishlar bo‘yicha natijalar istiqbolli bo‘lsa-da, ularni kattaroq tanlanmada tasdiqlash zarur.

Kalit so‘zlar: yoshga bog‘liq giperkifoz; mushak-fassial rigidlik; sagittal muvozanat; kineziterapiya; yiqilish profilaktikasi; keksa bemor; randomizatsiyalangan tadqiqot.

Аннотация. **Цель.** Оценить клинико-биомеханическую эффективность и безопасность фенотип-ориентированной персонализированной консервативной коррекции возрастного гиперкифоза и мышечно-фасциальной ригидности у пожилых пациентов.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами включено 180 пациентов, распределённых по 60 человек в три группы. В I группе применяли 12-недельную персонализированную многокомпонентную программу, во II группе — стандартную кинезитерапию в сочетании с мягкотканной терапией, в III группе — стандартную реабилитацию. Основными исходами были динамика угла Cobb и инструментального индекса мышечно-фасциальной ригидности. Дополнительно оценивали NRS, ODI, TUG, скорость ходьбы на

10 м, BBS, FES-I, 6-минутный тест ходьбы, падения в течение 6 месяцев и безопасность.

Результаты. В I группе угол Cobb уменьшился с 53,8±9,0° до 46,2±8,3°; различие изменений между I и III группами составило 4,9° (95% ДИ 3,4–6,4; p<0,001). Индекс ригидности снизился с 1,08±0,23 до 0,64±0,16. Показатель TUG улучшился с 12,8±3,0 до 10,4±2,5 с, скорость ходьбы — с 0,82±0,18 до 0,99±0,20 м/с, BBS — с 43,0±6,3 до 50,2±5,4 балла. Предварительно определённый клинический ответ зарегистрирован у 71,7%, 48,3% и 30,0% пациентов соответственно (общее p<0,001). Доля пациентов с падениями через 6 месяцев составила 11,7%, 20,0% и 28,3% (общее p=0,074); в исследовательском попарном сравнении I и III групп RR=0,41 (95% ДИ 0,18–0,92; p=0,039). Серьёзных нежелательных явлений не отмечено.

Заключение. Фенотип-ориентированная комплексная программа улучшает постуральные, болевые и функциональные показатели у пожилых пациентов с возрастным гиперкифозом. Результаты по профилактике падений требуют подтверждения в исследовании большей мощности.

Ключевые слова: возрастной гиперкифоз; мышечно-фасциальная ригидность; сагиттальный баланс; кинезитерапия; профилактика падений; пожилые пациенты; рандомизированное исследование.

Abstract. **Objective.** To evaluate the clinical, biomechanical, and safety outcomes of a phenotype-based personalized conservative correction programme for age-related hyperkyphosis and myofascial rigidity in older patients.

Materials and methods. This prospective parallel-group randomized controlled trial included 180 patients allocated to three groups (60 per group). Group I received a 12-week phenotype-based multicomponent programme; Group II received standard kinesitherapy combined with soft-tissue therapy; and Group III received standard rehabilitation. The primary outcomes were changes in the Cobb angle and an instrument-based myofascial rigidity index. Secondary outcomes included the Numeric Rating Scale (NRS), Oswestry Disability Index (ODI), Timed Up and Go (TUG), 10-m gait speed, Berg Balance Scale (BBS), Falls Efficacy Scale-International (FES-I), 6-minute walk test, 6-month falls, adherence, and adverse events.

Results. In Group I, the Cobb angle decreased from 53.8±9.0° to 46.2±8.3°. The between-group difference in change between Groups I and III was 4.9° (95% CI 3.4–6.4; p<0.001). The rigidity index decreased from 1.08±0.23 to 0.64±0.16. TUG improved from 12.8±3.0 to 10.4±2.5 s, gait speed from 0.82±0.18 to 0.99±0.20 m/s, and BBS from 43.0±6.3 to 50.2±5.4 points. The prespecified clinical response was observed in 71.7%, 48.3%, and 30.0% of participants, respectively (overall p<0.001). At 6 months, 11.7%, 20.0%, and 28.3% of patients experienced at least one fall (overall p=0.074). In an exploratory pairwise comparison of Groups I and III, RR was 0.41 (95% CI 0.18–0.92; p=0.039). No serious intervention-related adverse events were recorded.

Conclusion. A phenotype-based programme combining soft-tissue preparation, targeted kinesitherapy, balance training, and a home programme improved postural geometry, pain, and functional outcomes compared with standard rehabilitation. The findings regarding falls are promising but require confirmation in a larger adequately powered trial.

Keywords: age-related hyperkyphosis; myofascial rigidity; sagittal balance; kinesitherapy; fall prevention; older adults; randomized controlled trial.

Kirish. Yoshga bog‘liq giperkifoz ko‘krak umurtqa pog‘onasining sagittal egriligi ortishi bilan kechadigan, keksa yoshda keng tarqalgan klinik holatdir. U faqat tashqi qomat o‘zgarishi emas, balki umurtqa tanalaridagi kompression deformatsiyalar, degenerativ o‘zgarishlar, orqa mushaklar kuchining kamayishi, nafas mexanikasi, yurish va kundalik faoliyatning yomonlashuvi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin [1, 2]. Klinik amaliyotda ko‘krak kifozi ko‘pincha

Cobb burchagi 40° va undan yuqori bo‘lganda giperkifoz sifatida baholanadi, biroq individual xavfni faqat radiologik burchak emas, balki deformatsiyaning harakatchanligi, mushak kuchi, sarkopeniya, og‘riq, muvozanat va yiqilish anamnezi ham belgilaydi.

Maqsadli mashqlar yoshga bog‘liq giperkifozni konservativ davolashning asosiy yo‘nalishlaridan biridir. Tizimli sharhlar umurtqani yozuvchi mushaklarni kuchaytirish, postural nazorat va moslashuvchanlik mashqlari kifoz ko‘rsatkichlari hamda ayrim funksional natijalarni yaxshilashini ko‘rsatadi [2–4]. SHEAF randomizatsiyalangan tadqiqotida 6 oylik umurtqaga yo‘naltirilgan kuchaytirish va qomat treningi nazoratga nisbatan radiologik Cobb burchagini o‘rtacha 3° ga ko‘proq kamaytirgan [3]. Manual va yumshoq to‘qimalarga qaratilgan usullar qisqa hamda o‘rta muddatda ko‘krak kifozi va boshqa postural ko‘rsatkichlarni yaxshilashi mumkin, biroq dalillar bir xil emas [5].

Mavjud tadqiqotlarning asosiy cheklovlari intervensiyalarning yetarli individuallashtirilmagani, mushak-fassial rigidlikni obyektiv baholash usullarining standartlashtirilmagani va radiologik natijalar bilan yiqilish xavfi o‘rtasidagi bog‘liqlikning kam o‘rganilganidir. Shu sababli giperkifozni faqat qomat nuqsoni sifatida emas, balki postural geometriya, mushak-fassial qattiqlik va funksional beqarorlikni birlashtiruvchi sindrom sifatida baholash klinik jihatdan asosli hisoblanadi.

Tadqiqot maqsadi. Keksa yoshdagi bemorlarda yoshga bog‘liq giperkifoz va mushak-fassial rigidlikni fenotipga asoslangan personallashtirilgan konservativ korreksiya qilish dasturining klinik-biomexanik samaradorligi hamda xavfsizligini standart reabilitatsiya bilan taqqoslab baholash.

Material va usullar

Tadqiqot dizayni va o‘tkazilgan joy. Tadqiqot prospektiv, uchta parallel guruhli, randomizatsiyalangan, nazoratli va yakuniy ko‘rsatkichlarni baholovchi mutaxassis uchun ko‘r dizaynda tashkil etildi. Hisobot CONSORT 2025 va intervensiyani tavsiflash TIDieR tamoyillariga muvofiq tuzildi [6, 7].

Tadqiqot TIB ilmiy-amaliy institutining hamda Milliy tibbiyot markazining travmatologiya-ortopediya va tibbiy reabilitatsiya yo‘nalishlari bazasida 2024-yil yanvaridan 2025-yil dekabrigacha o‘tkazildi. Olti oylik kuzatuv muddati hisobga olingan holda yakuniy ma’lumotlar 2026-yilning birinchi yarmida shakllantirildi.

Ishtirokchilar. Tadqiqotga 60 yosh va undan katta, klinik giperkifotik qomatga ega hamda ko‘krak kifozi Cobb burchagi 40° yoki undan yuqori bo‘lgan 180 nafar bemor kiritildi. Qo‘shimcha kiritish mezonlari dorsal sohada og‘riq yoki funksional cheklanish, mustaqil tik turish va yurish qobiliyati hamda tadqiqotda qatnashishga yozma rozilik berishdan iborat edi.

Chiqarish mezonlari: o‘tkir umurtqa kompression sinishi, umurtqa segmentlarining klinik beqarorligi, og‘ir nevrologik defitsit, dekompensatsiyalangan yurak-qon tomir yoki boshqa somatik kasallik, yaqinda o‘tkazilgan umurtqa yoxud oyoq-qo‘l operatsiyasi, og‘ir kognitiv buzilish va jismoniy yuklamaga mutlaq qarshi ko‘rsatmalar.

Intervensiyalar. I guruh fenotipga asoslangan 12 haftalik ko‘p komponentli dastur oldi. Dastur: 1) xavfsiz yumshoq to‘qima va miofassial tayyorlov; 2) ko‘krak umurtqasini yozuvchi mushaklar, kurak stabilizatorlari va tos-bel mushak zanjirini kuchaytirish; 3) ko‘krak qafasi harakatchanligi va nafas-postural mashqlar; 4) muvozanat, koordinatsiya, o‘rindan turish va yurish treningi; 5) individual uy mashqlari hamda bajarilishni kundalik orqali nazorat qilish bloklarini qamrab oldi.

II guruhda yumshoq to‘qimalarga ta’sir va standart kineziterapiya yagona protokol bo‘yicha amalga oshirildi. III guruh standart davolovchi jismoniy tarbiya, yurish va umumiy postural tavsiyalarni oldi. Barcha guruhlarda yuklama yoshi, hamroh kasalliklar, osteoporoz xavfi va jismoniy bardoshlilikka muvofiq xavfsiz oshirildi.

I va II guruhlarda nazorat ostidagi mashg‘ulotlar haftasiga 3 marta, har biri 50–60 daqiqadan o‘tkazildi. Mashg‘ulotlarni kamida 5 yillik klinik tajribaga ega reabilitolog va davolovchi jismoniy tarbiya mutaxassisi olib bordi. Yuklama og‘riq NRS bo‘yicha 3 balldan oshmaganda, mashq texnikasi buzilmaganda va mashg‘ulotdan keyingi charchoq 24 soatdan ortiq davom etmaganda har 2 haftada bosqichma-bosqich oshirildi. Uy dasturi kuniga 20–25 daqiqa, haftasiga kamida 5 kun bajarildi va individual kundalik orqali nazorat qilindi.

Fenotiplash. Dastlabki klinik-biomexanik baholash asosida to‘rtta ustun fenotip ajratildi: mobil giperkifotik, rigid-miofassial, postural-nostabil va osteosarkopenik-struktur fenotip. Mobil fenotipda mushaklarni kuchaytirish va postural nazorat; rigid-miofassial fenotipda yumshoq to‘qimalarni tayyorlash va ko‘krak qafasi harakatchanligi; postural-nostabil fenotipda muvozanat va xavfsiz yurish; osteosarkopenik-struktur fenotipda esa kichik dozadan boshlangan kuch mashqlari va ortopedik xavfsizlik ustuvor bo‘ldi.

Natija ko‘rsatkichlari. Asosiy natija ko‘rsatkichlari 12 haftada Cobb burchagi va instrumental mushak-fassial rigidlik indeksining o‘zgarishi edi. Cobb burchagi standart lateral rentgenogrammada ko‘krak umurtqasining yuqori va pastki tayanch umurtqalari oxirgi plastinkalari bo‘yicha hisoblandi. Ensa-devor masofasi va ko‘krak bo‘limining faol yozilish imkoniyati klinik postural harakatchanlik mezonlari sifatida qayd etildi.

Mushak-fassial rigidlik portativ miotonometriya usulida standart holatda baholandi. O‘lchovlar ko‘krak umurtqa pog‘onasining ikki tomonidagi paravertebral mushaklar, ko‘krakning katta mushagi, bel-yonbosh mushagi va son orqa guruhi mushaklarining belgilangan anatomik nuqtalarida uch martadan bajarildi; tahlilda uch o‘lchovning o‘rtacha qiymati ishlatildi. Har bir segment ko‘rsatkichi boshlang‘ich qiymatga nisbatan normallashtirilib, ularning o‘rtacha qiymati integral rigidlik indeksi sifatida qabul qilindi. Indeksning pasayishi yumshoq to‘qimalar qattiqligi kamayganini anglatdi. Takroriy o‘lchovlarda ichki sinf korrelyatsiya koeffitsiyenti 0,86 ni tashkil etdi.

Qo‘shimcha natijalar: NRS bo‘yicha og‘riq, ODI, TUG, 10 metrga odatiy yurish tezligi, BBS, FES-I, 6 daqiqalik yurish masofasi, davolash rejimiga rioya qilish, noxush holatlar hamda 6 oy davomida kamida bir marta yiqilgan bemorlar ulushi. Sarkopeniya belgilari EWGSOP2 yondashuviga muvofiq mushak kuchi va jismoniy samaradorlik asosida baholandi [10].

Oldindan belgilangan klinik javob mezoni quyidagilardan kamida ikkitasiga erishish sifatida qabul qilindi: Cobb burchagining kamida 5° kamayishi; integral rigidlik indeksining kamida 20% pasayishi; NRS bo‘yicha og‘riqning kamida 2 ball kamayishi; TUG natijasining kamida 1,5 soniyaga yaxshilanishi. Shu bilan birga, jiddiy noxush holat kuzatilmasligi majburiy shart bo‘ldi.

Etik jihatlar va tadqiqotni ro‘yxatdan o‘tkazish. Tadqiqot Jahon tibbiyot assotsiatsiyasining 2024-yilda qayta ko‘rib chiqilgan Helsinki deklaratsiyasi tamoyillariga muvofiq o‘tkazildi [14]. Barcha ishtirokchilarga tadqiqot maqsadi, qo‘llaniladigan usullar, ehtimoliy foyda va xavflar tushuntirildi hamda ulardan yozma xabardor qilingan rozilik olindi. Shaxsiy ma’lumotlar kodlangan shaklda qayta ishlandi.

Tadqiqot protokoli muassasaning bioetika bo‘yicha amaldagi talablariga muvofiq ko‘rib chiqildi. Bioetika xulosasining rekvizitlari birlamchi tadqiqot hujjatlarida saqlanadi va tahririyat talabi bo‘yicha taqdim etiladi.

Tadqiqot klinik tadqiqotlar xalqaro reyestrida prospektiv ro‘yxatdan o‘tkazilmagan. Mazkur holat tadqiqotning metodologik cheklovi sifatida e’tirof etildi.

Statistik tahlil. Miqdoriy ma’lumotlar o‘rtacha qiymat±standart og‘ish, sifat ko‘rsatkichlari esa mutlaq son va foiz ko‘rinishida taqdim etildi. Boshlang‘ich guruhlararo farqlar bir omilli dispersiya tahlili yoki Kruskal–Wallis testi, toifali ko‘rsatkichlar χ^2 yoki Fisher aniq testi yordamida baholandi. Takroriy o‘lchovlar uchun vaqt, guruh va vaqt×guruh o‘zaro ta’sirini qamrab olgan aralash effektli model qo‘llandi. Ta’sir kattaligi uchun o‘rtacha farq, nisbiy xavf va

95% ishonch oralig‘i berildi. Prognostik omillar logistik regressiya orqali tahlil qilindi; diskriminatsiya ROC egri chizig‘i ostidagi maydon (AUC), ichki barqarorlik bootstrap usuli bilan baholandi. Barcha testlar ikki tomonlama bo‘lib, $p<0,05$ statistik ahamiyat chegarasi sifatida qabul qilindi. Yiqilishlar bo‘yicha uch guruhli umumiy test asosiy, juft taqqoslash esa eksplorativ tahlil sifatida talqin qilindi.

Statistik tahlil IBM SPSS Statistics 26.0 dasturida bajarildi. Qo‘shimcha ishonch oralig‘lari va nisbiy xavf ko‘rsatkichlari R 4.3.2 muhitida tekshirildi.

Natijalar. Jami 180 nafar bemor randomizatsiya qilindi: i guruhga 60, ii guruhga 60 va iii guruhga 60 bemor kiritildi. Umumiy tanlanmaning o‘rtacha yoshi 72,8±7,1 yil, ayollar ulushi 64,4%, tana vazni indeksi 27,6±4,3 kg/m^2 va shikoyatlar davomiyligi 5,8±3,9 yilni tashkil etdi. Oxirgi 12 oyda yiqilish anamnezi 61 nafar (33,9%) bemorda mavjud edi.

Boshlang‘ich tavsif. Guruhlar ko‘pchilik klinik-demografik va postural ko‘rsatkichlar bo‘yicha o‘xshash edi. Biroq yurish tezligi I guruhda pastroq bo‘lib, boshlang‘ich guruhlararo farq statistik ahamiyat chegarasiga yetdi ($p=0,041$). Shu sababli funksional natijalarni talqin qilishda boshlang‘ich qiymatlar hisobga olindi.

Postural va rigidlik natijalari. 12 haftalik intervensiyadan keyin eng katta geometrik o‘zgarish I guruhda qayd etildi. Cobb burchagi 53,8±9,0° dan 46,2±8,3° gacha kamayib, o‘rtacha o‘zgarish −7,6±4,5° ni tashkil etdi. II guruhda o‘zgarish −4,4±4,1°, III guruhda −2,7±3,8° bo‘ldi. I va III guruhlar o‘rtasidagi o‘rtacha farq 4,9° (95% ishonch oralig‘i 3,4–6,4; $p<0,001$) edi. Ensa-devor masofasi I guruhda 8,0±3,7 sm dan 4,3±1,8 sm gacha kamaydi.

Instrumental mushak-fassial rigidlik indeksi I guruhda 1,08±0,23 dan 0,64±0,16 gacha, II guruhda 1,07±0,22 dan 0,78±0,18 gacha, III guruhda 1,05±0,21 dan 0,93±0,19 gacha kamaydi. Rigidlikning kamida 20% pasayishi mos ravishda 46/60 (76,7%), 34/60 (56,7%) va 17/60 (28,3%) bemorda kuzatildi.

Og‘riq va funksional natijalar. I guruhda NRS 5,5±1,4 dan 2,7±1,3 ballgacha, ODI 36,8±10,6 dan 21,4±8,6 ballgacha kamaydi. TUG 12,8±3,0 soniyadan 10,4±2,5 soniyagacha qisqardi, yurish tezligi 0,82±0,18 dan 0,99±0,20 m/s gacha oshdi, BBS 43,0±6,3 dan 50,2±5,4 ballgacha yaxshilandi. FES-I 32,1±7,7 dan 22,8±6,4 ballgacha kamaydi, 6 daqiqalik yurish masofasi esa o‘rtacha 67±48 metrga oshdi.

Klinik javob va yiqilishlar. Oldindan belgilangan klinik javob I guruhda 43/60 (71,7%), II guruhda 29/60 (48,3%) va III guruhda 18/60 (30,0%) bemorda qayd etildi ($\chi^2=20,93$; umumiy $p<0,001$). I guruhning III guruhga nisbatan javob ehtimoli RR=2,39 (95% ishonch oralig‘i 1,57–3,63), mutlaq farq 41,7 foiz punkt (95% ishonch oralig‘i 25,4–57,9) bo‘ldi.

Olti oylik kuzatuvda kamida bir marta yiqilish I guruhda 7/60 (11,7%), II guruhda 12/60 (20,0%) va III guruhda 17/60 (28,3%) bemorda kuzatildi. Uch guruhli umumiy farq statistik ahamiyatga yetmadi ($\chi^2=5,21$; $p=0,074$). I va III guruhlar o‘rtasidagi eksplorativ juft taqqoslashda yiqilish xavfi pastroq edi: RR=0,41 (95% ishonch oralig‘i 0,18–0,92; Fisher aniq testi $p=0,039$). Ushbu natija ikkilamchi va eksplorativ bo‘lgani sababli ehtiyotkor talqin qilindi.

Fenotiplar bo‘yicha natijalar. Klinik javob mobil giperkifotik fenotipda 82,5%, rigid-miofassial fenotipda 72,0%, postural-nostabil fenotipda 68,4% va osteosarkopenik-struktur fenotipda 54,8% ni tashkil etdi. Bu natijalar terapevtik maqsadlarni deformatsiya harakatchanligi va funksional xavfga qarab farqlash zarurligini ko‘rsatdi.

Xavfsizlik va davolash rejimiga rioya qilish. Davolash bilan bog‘liq jiddiy noxush holatlar qayd etilmadi. Intervensiyani toqatsizlik sababli to‘xtatish I guruhda 1,7%, II guruhda 5,0% va III guruhda 6,7% ni tashkil etdi. I guruhda mashg‘ulotlarning kamida 80% ida qatnashish 85,0%, uy kompleksini muntazam bajarish 81,7% bemorda qayd etildi.

Prognostik tahlil. Logistik regressiyada davolash rejimiga kamida 80% rioya qilish (or=3,40; 95% ishonch oralig‘i 1,54–7,52), 4-haftada rigidlikning kamida 15% kamayishi (or=3,10; 95% ishonch oralig‘i 1,39–6,92), mobil fenotip (or=2,85; 95% ishonch oralig‘i 1,21–

6,70) va bbs ≥42 ball (or=1,92; 95% ishonch oralig'i 1,03–3,58) ijobiy klinik javob bilan mustaqil bog'liq bo'ldi. Tug >15 soniya, og'ir osteoporoz va kompression deformatsiyalar salbiy prognostik omillar sifatida qayd etildi. Model auc ko'rsatkichi 0,82, ichki bootstrap tekshiruvdan so'ng 0,79 ni tashkil etdi. Model tashqi validatsiyadan o'tkazilmagani sababli uni hozircha klinik qarorni qo'llab-quvvatlovchi tadqiqot modeli sifatida baholash lozim.

Muhokama

Ushbu tadqiqotda fenotipga asoslangan ko'p komponentli konservativ korreksiya standart reabilitatsiyaga nisbatan Cobb burchagi, mushak-fassial rigidlik, og'riq va funksional natijalarda kattaroq yaxshilanish bilan bog'liq bo'ldi. Eng katta ta'sir mobil va rigid-miofassial fenotiplarda kuzatildi, osteosarkopenik-struktur fenotipda esa javob darajasi pastroq bo'lsa-da, funksional barqarorlik bo'yicha klinik foyda saqlanib qoldi.

Natijalar avvalgi tadqiqotlar bilan umumiy yo'nalishda mos keladi. Ponzano va hammualliflarning tizimli sharhi giperkifozga qaratilgan mashqlar kifoz ko'rsatkichlari va orqa mushaklar kuchini yaxshilashini ko'rsatgan [2]. SHEAF tadqiqotida 6 oylik maqsadli kuch va qomat treningi Cobb burchagini nazoratga nisbatan 3,0° ga ko'proq kamaytirgan [3]. Bizning tadqiqotda I va III guruhlar o'rtasidagi farq 4,9° bo'ldi. Kattaroq ta'sir 12 haftalik dasturda yumshoq to'qima tayyorlovi, kuch mashqlari, nafas-postural modul, muvozanat treningi va uy dasturining birlashtirilgani bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Biroq bu izoh gipoteza sifatida qaralishi kerak.

Manual terapiya va miofassial usullarning qomatga ta'sirini baholagan meta-tahlil ko'krak kifozi bo'yicha qisqa va o'rta muddatli ijobiy ta'sir ehtimolini ko'rsatgan [5]. Shu bilan birga, mushak rigidligini instrumental baholashning klinik standartlari hali bir xillashmagan. Myotonometriya kichik mushaklarda qattiqlikni takroriy o'lchashga imkon berishi ko'rsatilgan [12], bel mushaklari qattiqligi bo'yicha 2024-yilgi meta-tahlil esa o'lchov metodologiyasi va mushak holatini standartlashtirish zarurligini ta'kidlaydi [13]. Shu sababli ushbu tadqiqotdagi integral rigidlik indeksi qurilma, nuqtalar, formula va takroriy o'lchov ishonchliligi bilan to'liq tavsiflanishi lozim.

Yiqilishlar bo'yicha natijalar ehtiyotkorlik bilan talqin qilinishi kerak. Mashqlar keksa yoshdagi odamlarda yiqilishlar chastotasini kamaytirishi bo'yicha yuqori darajadagi dalillar mavjud [8, 11]. Tadqiqotimizda I guruhda yiqilgan bemorlar ulushi III guruhga qaraganda past bo'ldi, biroq uch guruhli umumiy test statistik ahamiyatga yetmadi. Shu bois yiqilishlar bo'yicha kuzatilgan natija tasdiqlovchi emas, keyingi tadqiqot uchun signal hisoblanadi. Yiqilishlar soni, qayta yiqilishlar va ekspozitsiya vaqtini hisobga oluvchi kattaroq tadqiqot talab etiladi.

Boshlang'ich yurish tezligining guruhlar o'rtasida farq qilgani funksional natijalarni talqin qilishda muhimdir. Aralash effektli model boshlang'ich qiymat va vaqt bo'yicha takroriy o'lchovlarni hisobga olish imkonini beradi, ammo natijalarni nashr etishda model koeffitsiyentlari, guruh×vaqt ta'siri va yetishmayotgan ma'lumotlar bilan ishlash usuli alohida ko'rsatilishi kerak.

Tadqiqot cheklovlari. Tadqiqotning bir necha cheklovlari bor. Birinchidan, intervensiya xususiyati sababli ishtirokchilar va reabilitologlarni ko'r qilish mumkin emas edi. Ikkinchidan, rigidlik indeksi tadqiqotga xos kompozit ko'rsatkich bo'lib, tashqi validatsiya talab qiladi. Uchinchidan, yiqilishlar ikkilamchi natija bo'lib, tadqiqot ushbu natija uchun alohida quvvat hisobiga ega emas. To'rtinchidan, prognostik model faqat ichki tekshiruvdan o'tkazilgan. Beshinchidan, uzoq muddatli umurtqa sinishlari, gospitalizatsiya va hayot sifati mustaqil qat'iy yakuniy nuqta sifatida baholanmagan.

Xulosa

1. Keksa yoshdagi bemorlarda yoshga bog'liq giperkifoz postural geometriya, mushak-fassial rigidlik, og'riq, yurish va muvozanat buzilishlarini birlashtiruvchi klinik-biomexanik holat sifatida baholanishi lozim.

2. Fenotipga asoslangan 12 haftalik personallashtirilgan konservativ dastur Cobb burchagi, rigidlik, og‘riq, funksional cheklanish, TUG, yurish tezligi va BBS natijalarini standart reabilitatsiyaga nisbatan yaxshiladi.

3. Oldindan belgilangan klinik javob I guruhda 71,7% bo‘lib, III guruhdagi 30,0% ko‘rsatkichdan yuqori edi.

4. Olti oylik yiqilishlar I guruhda kamroq kuzatildi, biroq uch guruhli umumiy farq statistik ahamiyatga yetmadi; bu natija keyingi katta tadqiqotlarda tasdiqlanishi kerak.

5. Davolash rejimiga rioya qilish, rigidlikning erta pasayishi, mobil fenotip va yaxshiroq boshlang‘ich muvozanat ijobiy javob bilan bog‘liq bo‘ldi. Prognostik model tashqi validatsiyani talab qiladi.

ADABIYOTLAR

1. Katzman W.B., Wanek L., Shepherd J.A., Sellmeyer D.E. Age-related hyperkyphosis: its causes, consequences, and management. J Orthop Sports Phys Ther. 2010;40(6):352–360. doi:10.2519/jospt.2010.3099.

2. Ponzano M., Tibert N., Bansal S., Katzman W.B., Giangregorio L. Exercise for improving age-related hyperkyphosis: a systematic review and meta-analysis with GRADE assessment. Arch Osteoporos. 2021;16(1):140. doi:10.1007/s11657-021-00998-3.

3. Katzman W.B., Vittinghoff E., Lin F., Schafer A., Long R.K., Wong S., et al. Targeted spine strengthening exercise and posture training program to reduce hyperkyphosis in older adults: results from the SHEAF randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2017;28(10):2831–2841. doi:10.1007/s00198-017-4109-x.

4. Tsekoura M., Katsoulaki M., Kastrinis A., Nomikou E., Fousekis K., Tsepis E., Billis E. The effects of exercise in older adults with hyperkyphotic posture. Adv Exp Med Biol. 2023;1425:501–506. doi:10.1007/978-3-031-31986-0_49.

5. Santos T.S., Oliveira J.S., et al. Effects of manual therapy on body posture: systematic review and meta-analysis. Gait Posture. 2022;96:280–294.

6. Hopewell S., Chan A.W., Collins G.S., Hróbjartsson A., Moher D., Schulz K.F., et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomized trials. Nat Med. 2025;31:1776–1783. doi:10.1038/s41591-025-03635-5.

7. Hoffmann T.C., Glasziou P.P., Boutron I., Milne R., Perera R., Moher D., et al. Better reporting of interventions: Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist and guide. BMJ. 2014;348:g1687. doi:10.1136/bmj.g1687.

8. Montero-Odasso M., van der Velde N., Martin F.C., Petrovic M., Tan M.P., Ryg J., et al. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. Age Ageing. 2022;51(9):afac205. doi:10.1093/ageing/afac205.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Falls: assessment and prevention in older people and in people 50 and over at higher risk. NICE guideline NG249. London: NICE; 2025.

10. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31. doi:10.1093/ageing/afy169.

11. Sherrington C., Fairhall N.J., Wallbank G.K., Tiedemann A., Michaleff Z.A., Howard K., et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD012424. doi:10.1002/14651858.CD012424.pub2.

12. Davidson M.J., Bryant A.L., Bower W.F., Frawley H.C. Myotonometry reliably measures muscle stiffness in the thenar and perineal muscles. Physiother Can. 2017;69(2):104–112. doi:10.3138/ptc.2015-85.

13. Vatovec R., Voglar M. Changes of trunk muscle stiffness in individuals with low back pain: a systematic review with meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2024;25:155. doi:10.1186/s12891-024-07241-3.

14. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. Adopted by the 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024.

УДК 618.173-06:615.357:616-008.9

ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ ОВАРИОЭКТОМИИ

Шукурова Мунисс Риязовна *- ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка»*
e-mail: munya-96@mail.ru; ORCID ID: 0009-0003-0176-1338.
Иргашева Севара Уткуровна *- DSc, профессор*
e-mail: sevara_irgasheva@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4290-6447.
Ташкент, Узбекистан.

Аннотация. Цель — оценить влияние менопаузальной гормональной терапии на симптомы и метаболический статус после двусторонней овариоэктомии. У 78 женщин через 3 и 6 месяцев терапия улучшала клинические показатели.

Ключевые слова: хирургическая менопауза, двусторонняя овариоэктомия, менопаузальная гормональная терапия, качество жизни, метаболический статус, дислипидемия, тревожность.

Annotatsiya. Maqsad — ikki tomonlama ovariektomiyadan keyin menopauzal gormonal terapiyaning simptomlar va metabolik holatga ta’sirini baholash. 78 ayolda 3 va 6 oyda klinik natijalar yaxshilandi.

Kalit so‘zlar: jarrohlik menopauza, ikki tomonlama ovariektomiya, menopauzal gormonal terapiya, hayot sifati, metabolik holat, dislipidemiya, xavotir.

Abstract. Objective: to assess the effect of menopausal hormone therapy on symptoms and metabolic status after bilateral oophorectomy. In 78 women, clinical outcomes improved at 3 and 6 months.

Keywords: surgical menopause, bilateral oophorectomy, menopausal hormone therapy, quality of life, metabolic status, dyslipidemia, anxiety.

Введение. Двусторонняя овариоэктомия, выполненная до естественного прекращения функции яичников, приводит к хирургической менопаузе, для которой характерно одномоментное снижение продукции эстрадиола, прогестерона и овариальных андрогенов. В отличие от естественного менопаузального перехода, при котором эндокринные изменения развиваются постепенно, после операции гормональный дефицит формируется в течение короткого периода. Это определяет раннее появление приливов, ночной потливости, сердцебиения, нарушений сна, эмоциональной лабильности, тревоги и урогенитальных жалоб. У женщин перименопаузального возраста клиническая картина может быть особенно

вариабельной, поскольку хирургическое вмешательство накладывается на уже начавшуюся возрастную перестройку репродуктивной системы [7, 11, 14, 15].

Хирургическая менопауза имеет значение не только как симптомный синдром. Резкая потеря овариальной функции затрагивает композицию тела, липидный и углеводный обмен, сосудистую регуляцию, костную ткань и психоэмоциональное состояние. Наблюдательные исследования связывают раннюю двустороннюю овариоэктомию с более неблагоприятной траекторией массы тела, индекса массы тела и отдельных липидных показателей, а также с накоплением хронической соматической патологии [3–5, 13]. Чем моложе женщина на момент операции и чем дольше период нелеченного гипоэстрогенизма, тем выше потенциальная клиническая значимость профилактических мероприятий.

Качество жизни после операции определяется не отдельным симптомом, а сочетанием вазомоторных, соматических, психологических и сексуальных нарушений. Нарушение сна усиливает утомляемость и тревожность, тревога снижает приверженность к физической активности, а ухудшение сексуального здоровья может формировать дополнительный эмоциональный дистресс. Поэтому оценка состояния только по частоте приливов не отражает полной тяжести хирургической менопаузы. Для стандартизированного наблюдения целесообразно одновременно использовать валидированные шкалы менопаузальных симптомов, качества сна, тревоги и депрессии, сексуальной функции и менопаузоспецифического качества жизни.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является наиболее эффективным способом купирования вазомоторных симптомов и профилактики потери костной массы у женщин без противопоказаний. После гистерэктомии может применяться эстрогеновая монотерапия, тогда как при сохраненной матке необходима защита эндометрия прогестогеном. Выбор пути введения, дозы и длительности лечения должен учитывать возраст, время после операции, наличие ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, мигрени, венозных тромбоэмболических факторов и онкологический анамнез [1, 2, 6, 9–12].

Несмотря на наличие международных рекомендаций, в реальной практике женщины после овариоэктомии нередко наблюдаются преимущественно с позиции хирургического исхода, а клинико-метаболические последствия оцениваются фрагментарно. Особенно важны первые шесть месяцев, когда формируется устойчивость вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и становятся заметными ранние изменения липидного профиля, массы тела и артериального давления. Сравнительная оценка пациенток, получающих и не получающих МГТ, позволяет определить, насколько ранняя гормональная коррекция влияет одновременно на самочувствие и метаболический статус.

Актуальность настоящей работы обусловлена необходимостью объединить субъективные показатели качества жизни и объективные метаболические параметры в единой модели динамического наблюдения. Такой подход соответствует современной концепции персонализированной менопаузальной медицины, в которой результат лечения оценивают не только по уменьшению приливов, но и по восстановлению сна, эмоционального благополучия, сексуальной функции и профилактике кардиометаболических нарушений.

Цель исследования. Оценить влияние менопаузальной гормональной терапии на выраженность климактерических симптомов, качество жизни, психоэмоциональное состояние и показатели метаболического статуса у женщин после двусторонней овариоэктомии в динамике через 3 и 6 месяцев наблюдения.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное одноцентровое исследование на базе ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка». В анализ включены 78 женщин в возрасте 40–55 лет, перенесших двустороннюю овариоэктомию по медицинским показаниям. Средний возраст участниц составил 47,0 ± 3,8 года. Текущий анализ ограничен шестимесячным периодом наблюдения, хотя исходный протокол предусматривал дальнейшую оценку отдаленных исходов.

Основную группу составили 40 женщин, получавших МГТ после исключения клинических противопоказаний. Режим терапии подбирали индивидуально с учетом наличия или отсутствия матки, выраженности симптомов и сопутствующих факторов риска. В группу сравнения вошли 38 женщин, не получавших гормональную терапию. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом учреждения в 2025 году; участницы предоставили информированное согласие на обследование и использование обезличенных данных.

Критериями включения являлись возраст 40–55 лет, подтвержденная двусторонняя овариоэктомия, возможность пройти контрольные обследования через 3 и 6 месяцев и наличие достаточного объема клинических данных. Из анализа исключали пациенток с неполной документацией контрольных визитов и состояниями, не позволявшими корректно оценить влияние терапии. Конкретные схемы МГТ не стандартизировали, что отражает реальную клиническую практику, но рассматривали как потенциальный источник неоднородности.

Обследование проводили исходно до оперативного вмешательства, через 3 месяца и через 6 месяцев после операции. Клиническую симптоматику оценивали с помощью шкалы менопаузального рейтинга Menopause Rating Scale (MRS). Шкала включает соматовегетативный, психологический и урогенитальный домены; увеличение суммарного балла соответствует большей выраженности симптомов. Менопаузоспецифическое качество жизни оценивали по опроснику Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL), включающему вазомоторный, психосоциальный, физический и сексуальный домены.

Качество сна оценивали по Питтсбургскому индексу качества сна Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Психоэмоциональное состояние определяли с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Сексуальную функцию изучали по Индексу женской сексуальной функции Female Sexual Function Index (FSFI). Все сокращения использовали после их полного раскрытия при первом упоминании.

Метаболический блок включал измерение массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и артериального давления. В сыворотке крови определяли общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ). В настоящей публикации приведены показатели, для которых в исходном массиве имелись сопоставимые данные к шестому месяцу наблюдения.

Количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD), категориальные — в абсолютных и относительных величинах. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро–Уилка. При нормальном распределении для межгруппового сравнения применяли t-критерий Стьюдента, при отклонении от нормального — критерий Манна–Уитни. Для связанных измерений использовали парный t-критерий либо критерий Уилкоксона; для трех временных точек — дисперсионный анализ повторных измерений либо критерий Фридмана. Категориальные показатели сравнивали критерием χ^2 Пирсона или точным критерием

Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для части категориальных показателей вторичная проверка выполнялась по частотам, восстановленным из округленных процентных значений, поэтому соответствующие p-значения следует рассматривать как ориентировочные.

Таблица 1. Дизайн исследования и оцениваемые показатели

Этап	Срок	Основные показатели
Исходное обследование	До операции	Клинический статус, MRS, MENQOL, PSQI, HADS, FSFI, масса тела, ИМТ, окружность талии, артериальное давление, липидный профиль
Первый контроль	3 месяца	MRS, жалобы, переносимость МГТ, качество сна, психоэмоциональное состояние
Второй контроль	6 месяцев	MRS/MENQOL, PSQI, HADS, FSFI, масса тела, артериальное давление, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ

Примечание. MRS — Menopause Rating Scale; MENQOL — Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire; PSQI — Pittsburgh Sleep Quality Index; HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale; FSFI — Female Sexual Function Index; ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Результаты. В исследование вошли 78 женщин, из которых 40 получали МГТ, а 38 составили группу сравнения без гормональной терапии. Средний возраст общей когорты равнялся 47,0 ± 3,8 года. Около 40% участниц были моложе 45 лет. Наиболее клинически значимые различия между группами выявлялись в выраженности менопаузальных симптомов, качестве сна, тревожности, сексуальном здоровье и показателях липидного обмена.

Через 3 месяца после операции суммарный балл MRS в группе без МГТ составил 19,0 ± 4,3, тогда как у получавших терапию — 12,5 ± 3,4 балла ($p < 0,01$). Абсолютная межгрупповая разница достигала 6,5 балла; показатель в основной группе был на 34,2% ниже, чем в группе сравнения. Это отражало меньшую выраженность вазомоторных и нейропсихических жалоб на фоне ранней гормональной коррекции.

В группе без МГТ к третьему месяцу наиболее часто регистрировались приливы у 85% женщин, повышенная потливость у 70%, раздражительность у 65% и тревожность у 60%. В основной группе указанные симптомы также встречались, однако были менее интенсивными и реже формировали сочетание выраженных соматовегетативных и психологических проявлений. Динамика доменов MENQOL соответствовала направленности изменений MRS: наибольшее улучшение отмечалось в вазомоторной и психосоциальной сферах.

Таблица 2. Клинические показатели через 3 месяца после двусторонней овариоэктомии

Показатель	МГТ, n = 40	Без МГТ, n = 38	Статистическая оценка
Суммарный балл MRS, M ± SD	12,5 ± 3,4	19,0 ± 4,3	$p < 0,01$
Межгрупповая разница MRS	—	6,5 балла	34,2% ниже в группе МГТ
Наиболее частые жалобы в группе без МГТ	Менее выражены	Приливы — 85%; потливость — 70%; раздражительность — 65%; тревожность — 60%	Описательный анализ

Примечание. МГТ — менопаузальная гормональная терапия; MRS — Menopause Rating Scale; M ± SD — среднее значение ± стандартное отклонение.

К шестому месяцу различия сохранялись и распространялись на показатели сна и эмоционального состояния. Нарушения сна по PSQI отмечались у 36% женщин в группе МГТ и у 70% в группе без гормональной терапии (p < 0,01). Таким образом, абсолютное снижение частоты нарушений сна составляло 34 процентных пункта. Тревожность по HADS регистрировалась соответственно у 18 и 44% участниц. При вторичном расчете по округленным частотам межгрупповое различие по тревожности соответствовало ориентировочному p = 0,014.

Показатели сексуальной функции также различались. Признаки сексуальной дисфункции по FSFI к шестому месяцу выявлялись у 33% женщин, получавших МГТ, и у 67% женщин без гормональной поддержки. Абсолютная разница составляла 34 процентных пункта; ориентировочное значение p при расчете по округленным частотам было равно 0,006. Наиболее заметные различия относились к снижению желания, дискомфорту и общей удовлетворенности сексуальной жизнью.

Субъективное улучшение качества жизни было наиболее выражено у пациенток моложе 45 лет при раннем начале терапии. В этой возрастной подгруппе исходные жалобы имели большую интенсивность, но ответ на МГТ развивался быстрее. К шестому месяцу женщины основной группы чаще сообщали о восстановлении повседневной активности, уменьшении утомляемости и более стабильном эмоциональном фоне.

Таблица 3. Показатели качества жизни и психоэмоционального состояния через 6 месяцев

Показатель	МГТ, n = 40	Без МГТ, n = 38	p
Нарушение сна по PSQI	36%	70%	< 0,01
Тревожность по HADS	18%	44%	≈ 0,014*
Сексуальная дисфункция по FSFI	33%	67%	≈ 0,006*

*Примечание. * Ориентировочное p рассчитано точным критерием Фишера по округленным частотам.*

Анализ липидного профиля продемонстрировал более благоприятные показатели в группе МГТ. К шестому месяцу средняя концентрация ОХС составляла 5,3 ± 0,7 ммоль/л у получавших терапию и 6,1 ± 0,9 ммоль/л в группе сравнения (p < 0,05). Межгрупповая разница равнялась 0,8 ммоль/л, или 13,1% относительно значения группы без МГТ. Уровень ЛПНП составлял соответственно 3,1 ± 0,5 и 3,9 ± 0,6 ммоль/л (p < 0,05), что соответствовало разнице 0,8 ммоль/л и относительному снижению на 20,5% в основной группе.

Описательная оценка антропометрических и гемодинамических исходов также указывала на менее неблагоприятную динамику на фоне МГТ. Увеличение массы тела более чем на 5 кг отмечалось у 11% женщин основной группы и у 29% участниц без гормональной терапии; ориентировочное p по округленным частотам составляло 0,045. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. и выше регистрировалось соответственно у 13 и 35% женщин; ориентировочное p = 0,032. Эти показатели не доказывают самостоятельного профилактического эффекта МГТ в отношении гипертензии или увеличения массы тела, однако подтверждают необходимость совместного анализа гормональной терапии, образа жизни и исходного метаболического риска.

В целом к шестому месяцу группа МГТ характеризовалась меньшей симптомной нагрузкой, более низкой частотой нарушений сна, тревожности и сексуальной дисфункции, а также более благоприятными значениями ОХС и ЛПНП. Наиболее

выраженные положительные изменения наблюдались у женщин более молодого возраста и при раннем начале терапии после операции.

Таблица 4. Метаболические и гемодинамические показатели через 6 месяцев

Показатель	МГТ, n = 40	Без МГТ, n = 38	p
ОХС, ммоль/л, M ± SD	5,3 ± 0,7	6,1 ± 0,9	< 0,05
ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	3,1 ± 0,5	3,9 ± 0,6	< 0,05
Увеличение массы тела > 5 кг	11%	29%	≈ 0,045*
Артериальное давление ≥ 140/90 мм рт. ст.	13%	35%	≈ 0,032*

*Примечание. M ± SD — среднее значение ± стандартное отклонение; * p ориентировочно рассчитано по округленным процентам.*

Обсуждение. Полученные результаты показывают, что раннее применение МГТ после двусторонней овариоэктомии ассоциируется с меньшей выраженностью климактерических симптомов и более благоприятной динамикой показателей, непосредственно определяющих качество жизни. Разница суммарного балла MRS через 3 месяца была не только статистически значимой, но и клинически заметной. Снижение симптомной нагрузки на 6,5 балла свидетельствует о влиянии терапии одновременно на вазомоторный и психологический компоненты хирургической менопаузы. Подобная направленность соответствует международным позиционным документам, рассматривающим МГТ как наиболее эффективный способ лечения вазомоторных симптомов при отсутствии противопоказаний [1, 9, 11].

Особое значение имеет динамика сна. После овариоэктомии нарушения сна могут быть связаны с ночными приливами, тревогой, послеоперационным стрессом и изменением циркадной регуляции. В исследуемой когорте частота нарушений сна через 6 месяцев была почти вдвое ниже в группе МГТ. Улучшение сна способно опосредованно уменьшать утомляемость, эмоциональную лабильность и снижение работоспособности. Поэтому PSQI целесообразно использовать не только как дополнительный опросник, но и как самостоятельную конечную точку наблюдения.

Различия по HADS подтверждают взаимосвязь вазомоторных и психоэмоциональных проявлений. МГТ не является универсальным лечением всех тревожных и депрессивных расстройств, однако у части женщин эмоциональные симптомы возникают одновременно с резким эстрогенодефицитом и уменьшаются при коррекции основного гормонального нарушения. При сохранении клинически значимой тревоги или депрессии необходимы самостоятельная психиатрическая или психотерапевтическая оценка и соответствующее лечение; гормональная терапия не должна задерживать такую помощь.

Сексуальная дисфункция после двусторонней овариоэктомии имеет многофакторную природу. Резкое снижение эстрадиола и овариальных андрогенов может сопровождаться уменьшением желания, сухостью и дискомфортом, однако важны также партнерские отношения, боль, образ тела и эмоциональная реакция на операцию. Более низкая частота нарушений по FSFI в группе МГТ показывает необходимость активного и деликатного выявления сексуальных жалоб. Системная терапия не всегда полностью устраняет урогенитальные симптомы, поэтому отдельным пациенткам могут потребоваться локальные методы, лечение дисфункции тазового дна и психосексуальное консультирование [9, 10].

Метаболические различия к шестому месяцу наиболее отчетливо проявлялись по ОХС и ЛПНП. В группе без МГТ оба показателя были выше, что согласуется с данными о

неблагоприятной траектории липидного обмена после пременопаузальной двусторонней овариоэктомии [5]. Эстрогены влияют на печеночный метаболизм липопротеинов, распределение жировой ткани и сосудистую функцию, однако клиническая интерпретация должна учитывать путь введения препарата, исходный ИМТ, питание, физическую активность и наследственный риск. МГТ не назначают исключительно как средство лечения дислипидемии или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; при показаниях к липиднижающей терапии она должна проводиться независимо.

Полученные данные по увеличению массы тела и артериальному давлению имеют описательный характер. Они не позволяют сделать вывод о прямом причинном влиянии МГТ, поскольку на эти исходы воздействуют исходная масса тела, восстановление после операции, питание, сон, физическая активность и сопутствующая терапия. Вместе с тем более частое увеличение массы тела более чем на 5 кг и повышение артериального давления в группе без МГТ указывают на необходимость раннего кардиометаболического скрининга. Минимальный объем наблюдения должен включать массу тела, ИМТ, окружность талии, артериальное давление, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ и оценку углеводного обмена.

Женщины моложе 45 лет демонстрировали более выраженные симптомы, но одновременно лучше отвечали на раннюю терапию. Этот результат соответствует концепции своевременного начала МГТ после преждевременной или ранней потери функции яичников. У молодых женщин целью лечения является не только устранение приливов, но и замещение гормонов, которые в обычных условиях продолжали бы вырабатываться до среднего возраста естественной менопаузы [3, 7, 12, 14, 15]. При отсутствии противопоказаний терапию обычно рассматривают как минимум до возраста естественной менопаузы с последующей индивидуальной переоценкой пользы и риска.

Выбор конкретной схемы должен быть персонализирован. При сохраненной матке необходим прогестогенный компонент для защиты эндометрия; после гистерэктомии возможна эстрогеновая монотерапия. Трансдермальный путь может быть предпочтительным при ожирении, гипертриглицеридемии, мигрени и повышенном венозном тромботическом риске, если системная терапия в целом допустима [2, 6, 10, 11]. Наличие контролируемой артериальной гипертензии или дислипидемии не всегда означает абсолютное противопоказание, но требует коррекции факторов риска и регулярного наблюдения.

Практическое значение исследования состоит в демонстрации того, что короткий шестимесячный период достаточен для выявления значимых различий как по симптомам, так и по отдельным метаболическим параметрам. Первый контроль через 3 месяца позволяет оценить уменьшение симптомной нагрузки и переносимость терапии, а визит через 6 месяцев — устойчивость эффекта, качество сна, эмоциональное и сексуальное состояние, массу тела, артериальное давление и липидный профиль. Такая последовательность может быть внедрена в стандартную карту наблюдения женщин после овариоэктомии.

Исследование имеет ограничения. Одноцентровой дизайн и умеренный объем выборки уменьшают возможность широкого обобщения результатов. Схемы МГТ не были полностью унифицированы, что отражает персонализированную практику, но создает терапевтическую неоднородность. Ряд исходов оценивали с помощью самоопросников и округленных процентных значений; для окончательной публикации желательно повторить расчеты по индивидуальной базе данных и привести исходные показатели каждой группы. Шестимесячный срок не позволяет оценить отдаленные сердечно-сосудистые, костные и онкологические исходы.

Несмотря на ограничения, сочетание клинических шкал и лабораторных показателей формирует целостное представление о ранних последствиях хирургической менопаузы. Результаты поддерживают стратегию активного наблюдения и своевременного обсуждения МГТ с каждой женщиной после двусторонней овариоэктомии. Решение должно приниматься совместно с пациенткой после оценки противопоказаний, ожидаемой пользы, возможных рисков и индивидуальных предпочтений.

Выводы

1. Через 3 месяца после двусторонней овариоэктомии выраженность менопаузальных симптомов по MRS была статистически значимо ниже у женщин, получавших МГТ: 12,5 ± 3,4 против 19,0 ± 4,3 балла в группе без гормональной терапии ($p < 0,01$).

2. К шестому месяцу МГТ ассоциировалась с меньшей частотой нарушений сна, тревожности и сексуальной дисфункции, что свидетельствует об улучшении основных компонентов качества жизни.

3. В группе МГТ выявлены более благоприятные показатели липидного обмена: ОХС 5,3 ± 0,7 против 6,1 ± 0,9 ммоль/л и ЛПНП 3,1 ± 0,5 против 3,9 ± 0,6 ммоль/л в группе сравнения ($p < 0,05$).

4. Наиболее выраженный клинический эффект наблюдался у женщин моложе 45 лет при раннем начале лечения, что подчеркивает значение своевременной коррекции хирургического эстрогенодефицита.

5. Наблюдение после двусторонней овариоэктомии должно сочетать оценку симптомов, качества сна, психоэмоционального и сексуального состояния с контролем массы тела, артериального давления и липидного профиля через 3 и 6 месяцев.

6. Назначение МГТ должно быть персонализированным и учитывать наличие матки, возраст, метаболический, тромботический и онкологический риск, а также предпочтения пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109–150. doi:10.3109/13697137.2015.1129166.
2. Cho L., Kaunitz A.M., Faubion S.S., Hayes S.N., Lau E.S., Pristera N., Scott N.S., Shufelt C.L., Stuenkel C.A., Wharton G., Lindley K.J. Rethinking menopausal hormone therapy: for whom, what, when, and how long? Circulation. 2023;147(7):597–610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559.
3. Faubion S.S., Kuhle C.L., Shuster L.T., Rocca W.A. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. Climacteric. 2015;18(4):483–491. doi:10.3109/13697137.2015.1020484.
4. Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragam K., Klarin D., Bhatt D.L., Scott N.S., Peloso G.M., Natarajan P. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. JAMA. 2019;322(24):2411–2421. doi:10.1001/jama.2019.19191.
5. Kapoor E., Faubion S.S., Rocca L.G., et al. Trajectories of metabolic parameters after bilateral oophorectomy in premenopausal women. Maturitas. 2022;165:38–46. doi:10.1016/j.maturitas.2022.07.005.
6. Kapoor E., Kling J.M., Lobo A.S., Faubion S.S. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;35(6):101578. doi:10.1016/j.beem.2021.101578.

7. Kaunitz A.M., Kapoor E., Faubion S.S. Treatment of women after bilateral salpingo-oophorectomy performed prior to natural menopause. JAMA. 2021;326(14):1429–1430. doi:10.1001/jama.2021.3305.
8. Kotsopoulos J., Hall E., Finch A., et al. Changes in bone mineral density after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy in carriers of a BRCA mutation. JAMA Network Open. 2019;2(8):e198420. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8420.
9. Lambrinoudaki I., Paschou S.A., Lumsden M.A., et al. Menopause, wellbeing and health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society. Maturitas. 2022;163:1–14. doi:10.1016/j.maturitas.2022.04.008.
10. Mendoza N., Ramírez I., de la Viuda E., et al. Eligibility criteria for menopausal hormone therapy: a position statement from a consortium of scientific societies for the use of menopausal hormone therapy in women with medical conditions. Maturitas. 2022;166:65–85. doi:10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
11. The 2022 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767–794. doi:10.1097/GME.0000000000002028.
12. Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E., et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. Human Reproduction Open. 2024;2024(4):hoae065. doi:10.1093/hropen/hoae065.
13. Rocca W.A., Gazzuola Rocca L., Smith C.Y., et al. Accelerated accumulation of multimorbidity after bilateral oophorectomy: a population-based cohort study. Mayo Clinic Proceedings. 2016;91(11):1577–1589. doi:10.1016/j.mayocp.2016.08.002.
14. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. Fertility and Sterility. 2016;106(7):1580–1587. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.018.
15. Webber L., Davies M., Anderson R., Bartlett J., Braat D., Cartwright B., et al. Hormone replacement therapy for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. Human Reproduction Open. 2017;2017(2):hox007. doi:10.1093/hropen/hox007.

УДК 616.379-008.64:616.839

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ ТЕСТОВ ЮИНГА И ОПРОСНИКА АВТОНОМНЫХ СИМПТОМОВ

Хайдарова Г.А. *- докторант в Республиканской специализированной научно-практической медицинского центра эндокринологии. E-mail: gavhar.uz@mail.ru*
Алиева А.В. *- д.м.н., Руководитель научной лаборатории эпидимиологии эндокринных заболеваний в Республиканской специализированной научно-практической медицинского центра эндокринологии. E-mail: annaalieva@yahoo.com*
Тригулова Р.Х. *- д.м.н., профессор Республиканской специализированной научно-практической медицинского центра кардиологии, Ташкент, Узбекистан. E-mail: raisa_trigulova@mail.ru*

Аннотация. **Актуальность.** Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) — частое и прогностически неблагоприятное осложнение сахарного диабета 2 типа (СД2), ассоциированное с повышенным риском аритмий, безболевой ишемии миокарда и внезапной сердечной смерти. Субклинический характер ранних стадий КАН обусловливает её недовыявляемость в рутинной практике, что диктует необходимость активного скрининга.

Цель. Определить частоту и выраженность КАН у пациентов с СД2 с использованием пяти стандартных кардиоваскулярных рефлекторных тестов Юинга и структурированного опросника автономных симптомов; выявить клинические и лабораторные детерминанты КАН.

Материалы и методы. В одноцентровое поперечное исследование включены 106 последовательных пациентов с верифицированным СД2 (60 мужчин, 46 женщин; средний возраст 54,5±9,5 лет; длительность СД 7,4±4,5 лет). Использовались пять тестов Юинга: проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, тест 30:15, ортостатическая проба, изометрическая проба. КАН классифицировалась согласно критериям Торонтского консенсуса (2011): возможная (1 патологический тест), определённая (≥2 тестов), тяжёлая (определённая КАН + ортостатическая гипотензия). Связь степени КАН с клинико-метаболическими показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа Спирмена и многомерной порядковой логистической регрессии.

Результаты. Определённая КАН диагностирована у 99 из 106 пациентов (93,4%), хотя бы один патологический тест — у 105 (99,1%). Проба Вальсальвы была положительна у 92,1% обследованных, изометрическая проба — у 89,4%, проба с глубоким дыханием — у 79,4%. Ортостатическая гипотензия как маркёр симпатической недостаточности выявлена у 20,8% больных. Наиболее распространённым симптомным доменом оказалась гастроинтестинальная дисфункция (50,9%). Число патологических тестов Юинга коррелировало с длительностью диабета (r_s =0,34; p<0,001) и уровнем триглицеридов (r_s =0,22; p=0,028), тогда как связь с HbA1c и наличием артериальной гипертензии не достигла статистической значимости. В многомерной порядковой логистической регрессии (n=86) единственным независимым предиктором степени КАН явился HbA1c (ОШ=0,860; 95% ДИ 0,751–0,986; p=0,031); направление эффекта отрицательное и обсуждается в контексте ограничений поперечного дизайна.

Заключение. КАН является крайне частым осложнением СД2 с преимущественно субклиническим течением. Выявленные ассоциации с длительностью диабета и гипертриглицеридемией указывают на необходимость комплексного управления

сердечно-сосудистыми факторами риска наряду с достижением целевого гликемического контроля. Систематический скрининг с применением тестов Юинга должен быть включён в алгоритм обследования пациентов с СД2.

Ключевые слова: кардиоваскулярная автономная нейропатия; сахарный диабет 2 типа; тесты Юинга; вариабельность сердечного ритма; факторы сердечно-сосудистого риска; диабетическая нейропатия.

Abstract. **Background.** Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a common and prognostically unfavorable complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM), associated with an increased risk of arrhythmias, silent myocardial ischemia, and sudden cardiac death. Its subclinical course in early stages contributes to underdiagnosis in routine practice.

Objective. To determine the frequency and severity of CAN in patients with T2DM using the five standard Ewing cardiovascular reflex tests and a structured autonomic symptom questionnaire, and to identify its clinical and laboratory determinants.

Research design and methods. This single-center cross-sectional study included 106 consecutive patients with confirmed T2DM (60 men, 46 women; mean age 54.5±9.5 years; diabetes duration 7.4±4.5 years). Five Ewing tests were performed: deep-breathing test, Valsalva maneuver, 30:15 ratio, orthostatic test, and isometric handgrip test. CAN was staged according to the 2011 Toronto Consensus criteria.

Results. Definite CAN was diagnosed in 99 of 106 patients (93.4%). The Valsalva maneuver was abnormal in 92.1%, the isometric test in 89.4%, and the deep-breathing test in 79.4%. Orthostatic hypotension was present in 20.8%. The number of abnormal tests correlated with diabetes duration (r_s =0.34; p<0.001) and triglyceride level (r_s =0.22; p=0.028). In multivariable ordinal logistic regression, HbA1c was the only independent predictor of CAN severity (OR=0.860; 95% CI 0.751–0.986; p=0.031).

Conclusions. CAN is a highly prevalent, largely subclinical complication of T2DM. Systematic screening using Ewing's battery should be incorporated into the routine work-up of patients with T2DM.

Keywords: cardiovascular autonomic neuropathy; type 2 diabetes mellitus; Ewing's tests; heart rate variability; cardiovascular risk factors; diabetic neuropathy.

Annotatsiya. **Dolzarbligi.** Kardiovaskulyar avtonom neyropatiya (KAN) — 2-tur qandli diabet (QD 2 tur)ning tez-tez uchraydigan va prognostik jihatdan noqulay asoratlaridan biri bo‘lib, aritmiyalar, og‘riqsiz miokard ishemiyasi hamda to‘satdan yurak o‘limi xavfining ortishi bilan bog‘liq. KANning dastlabki bosqichlari subklinik kechishi sababli u kundalik klinik amaliyotda ko‘pincha aniqlanmay qoladi, bu esa faol skrining o‘tkazish zaruratini belgilaydi.

Maqsad. QD 2 tur bilan kasallangan bemorlarda Yuingning beshta standart kardiovaskulyar reflektor testi va avtonom simptomlar bo‘yicha tuzilgan so‘rovnoma yordamida KANning uchrashish chastotasi hamda og‘irlik darajasini aniqlash, shuningdek KANning klinik va laborator determinantlarini baholash.

Materiallar va usullar. Bir markazli kesim (cross-sectional) tadqiqotga tasdiqlangan QD 2 tur tashxisi qo‘yilgan ketma-ket 106 nafar bemor (60 nafar erkak, 46 nafar ayol; o‘rtacha yoshi 54,5±9,5 yil; diabet davomiyligi 7,4±4,5 yil) kiritildi. Yuingning beshta testi qo‘llanildi: chuqur nafas olish sinamasi, Valsalva sinamasi, 30:15 testi, ortostatik sinama va izometrik sinama. KAN 2011-yildagi Toronto konsensusi mezonlariga muvofiq tasniflandi: ehtimoliy KAN (1 ta patologik test), tasdiqlangan KAN (≥2 ta patologik test), og‘ir KAN (tasdiqlangan KAN + ortostatik gipotenziya). KAN darajasining klinik va metabolik ko‘rsatkichlar bilan bog‘liqligi Spirmen korrelyatsion tahlili hamda ko‘p omilli tartibli logistik regressiya yordamida baholandi.

Natijalar. Tasdiqlangan KAN 106 bemorning 99 nafari (93,4%)da aniqlandi, kamida bitta patologik test esa 105 nafar (99,1%) bemorda qayd etildi. Valsalva sinamasi 92,1% bemorda, izometrik sinama 89,4% bemorda, chuqur nafas olish sinamasi esa 79,4% bemorda ijobiy natija

ko‘rsatdi. Simpatik yetishmovchilik belgisi sifatida ortostatik gipotenziya 20,8% bemorda aniqlandi. Eng ko‘p uchragan simptomlar guruhi gastrointestinal disfunksiya bo‘lib, u 50,9% bemorda kuzatildi. Yuing testlaridagi patologik natijalar soni diabet davomiyligi (r_s =0,34; p<0,001) va triglitseridlar darajasi (r_s =0,22; p=0,028) bilan ijobiy korrelyatsiyaga ega bo‘ldi, HbA1c hamda arterial gipertenziya mavjudligi bilan bog‘liqlik esa statistik jihatdan ahamiyatli bo‘lmadi. Ko‘p omilli tartibli logistik regressiya tahlilida (n=86) KAN darajasining yagona mustaqil prediktori HbA1c bo‘ldi (OR=0,860; 95% IS 0,751–0,986; p=0,031); ta’sir yo‘nalishi manfiy bo‘lib, bu holat kesim tadqiqoti dizaynining cheklovlari nuqtai nazaridan muhokama qilinadi.

Xulosa. KAN QD 2 tur ning juda keng tarqalgan asorati bo‘lib, asosan subklinik kechish bilan tavsiflanadi. Diabet davomiyligi va gipertriglitseridemiya bilan aniqlangan bog‘liqlik yurak-qon tomir xavf omillarini kompleks boshqarish zarurligini, shuningdek maqsadli glikemik nazoratga erishish muhimligini ko‘rsatadi. Yuing testlari yordamida muntazam skrining o‘tkazish QD 2tur bilan kasallangan bemorlarni tekshirish algoritmiga kiritilishi lozim.

Kalit so‘zlar: kardiovaskulyar avtonom neyropatiya; 2-tur qandli diabet; Yuing testlari; yurak ritmi variabelligi; yurak-qon tomir xavf omillari; diabetik neyropatiya.

Введение. По данным Международной федерации диабета, в 2021 году сахарным диабетом страдали 537 миллионов взрослых во всём мире; к 2045 году прогнозируется рост до 783 миллионов [1]. Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) представляет собой разнородный спектр осложнений, обусловленных повреждением вегетативных нервных волокон, иннервирующих сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, мочеполовой аппарат и другие органы.

Среди проявлений ДАН кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) занимает особое место в силу своего прогностического значения. КАН определяется как нарушение автономной регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса вследствие повреждения симпатических и парасимпатических волокон, иннервирующих сердечно-сосудистую систему [2]. Клинические последствия КАН включают безболевую ишемию миокарда, удлинение интервала QT, жизнеугрожающие аритмии и внезапную сердечную смерть. В метаанализе R.E. Maser et al. (2003) продемонстрировано двукратное возрастание общей смертности у пациентов с КАН в сравнении с лицами без данного осложнения [3].

Центральное место в диагностике КАН занимают кардиоваскулярные рефлекторные тесты (КРТ), предложенные D.J. Ewing в 1985 году и до настоящего времени сохраняющие статус референтного метода согласно международным рекомендациям [4, 5]. Батарея из пяти тестов Юинга позволяет раздельно оценить состояние парасимпатического и симпатического звеньев вегетативной нервной системы и верифицировать степень КАН.

Распространённость КАН при СД2 широко варьирует в публикациях — от 17 до 90% — в зависимости от критериев включения, числа применяемых тестов и гликемического профиля обследуемых популяций [6, 7]. Несмотря на доказанную клиническую значимость, КАН зачастую остаётся невыявленной: ранние стадии, как правило, протекают без субъективных жалоб, а скрининговое тестирование не входит в стандарт обследования во многих медицинских учреждениях.

Патогенез КАН многофакторен. Хроническая гипергликемия индуцирует оксидативный стресс, активацию полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования и дисфункцию нейротрофических факторов, что в совокупности приводит к прогрессирующей демиелинизации и аксональной дегенерации автономных нервных волокон [8]. Вместе с тем в последние годы показано, что традиционные факторы

сердечно-сосудистого риска — артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение и курение — вносят самостоятельный вклад в развитие и прогрессирование КАН [9].

Настоящее исследование направлено на решение следующих задач: 1) определить частоту и стадию КАН у пациентов с СД2 на основании полной батареи тестов Юинга; 2) охарактеризовать спектр автономных симптомов; 3) установить связи между КАН и клинико-метаболическими показателями, включая длительность диабета, гликемический контроль и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы

Дизайн исследования и характеристика выборки. Проведено одноцентровое поперечное (cross-sectional) исследование. В исследование включались пациенты с СД2, проходившие стационарное и амбулаторное лечение в отделении метаболической терапии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии (РСНПМЦЭ), Ташкент, Узбекистан, в период 2018–2019 гг., соответствовавшие следующим критериям.

Критерии включения: подтверждённый диагноз СД2 по критериям ВОЗ; возраст ≥18 лет; способность выполнить все пять кардиоваскулярных рефлекторных тестов; письменное информированное согласие.

Критерии исключения: декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК по NYHA); острый коронарный синдром давностью менее 3 месяцев на момент включения; тяжёлая дыхательная недостаточность, препятствующая выполнению пробы Вальсальвы; беременность; отказ от участия.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РСНПМЦЭ. Все процедуры соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Клиническое и лабораторное обследование. Антропометрия включала измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бёдер (ОБ), расчёт индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ. Артериальное давление (АД) измерялось верифицированным электронным тонометром в положении лёжа (после 10-минутного отдыха) и стоя (через 1 и 3 мин) дважды на обеих руках.

Лабораторное обследование выполнялось натощак и включало: гликированный гемоглобин (HbA1c), гликемию натощак, гликемию через 2 часа после еды, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), креатинин сыворотки крови и расчётную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ; формула CKD-EPI).

Опросник автономных симптомов. Для оценки субъективной симптоматики применялся структурированный опросник, охватывающий шесть систем: кардиоваскулярные симптомы (ощущение сердцебиения, плохая переносимость нагрузок, ортостатические жалобы); нарушения потоотделения; гастроинтестинальная дисфункция (тошнота, чувство раннего насыщения, чередование запоров и диареи); нарушения мочеиспускания; сексуальная дисфункция; нарушения зрительных рефлексов (замедленная адаптация к темноте). Ответы дихотомизировались по принципу «симптом присутствует / отсутствует».

Кардиоваскулярные тесты Юинга. Тесты проводились в тихом помещении с постоянной температурой после не менее 30-минутного отдыха, при условии 2-часового голодания и отмены вазоактивных препаратов на период их полувыведения. Последовательность выполнения тестов соответствовала оригинальному протоколу D.J. Ewing [4]:

1. Проба с глубоким дыханием (E:I ratio). Пациент выполняет 6 дыхательных циклов/мин в течение 1 мин. Оценивается разница между максимальной и минимальной ЧСС. Норма: ≥15 уд/мин; патология: ≤10 уд/мин.

2. Проба Вальсальвы. Натуживание на выдохе при давлении 40 мм рт. ст. в течение 15 с. Рассчитывается коэффициент Вальсальвы (отношение R-Rмакс к R-Rмин). Норма: ≥1,21; патология: ≤1,20.

3. Тест 30:15. Коэффициент отношения R-R на 30-м к R-R на 15-м ударе после перехода из горизонтального в вертикальное положение. Норма: ≥1,04; патология: ≤1,00.

4. Ортостатическая проба. Снижение систолического АД в течение 3 мин после вставания. Норма: <10 мм рт. ст.; патология: ≥30 мм рт. ст.

5. Изометрическая проба (проба с изометрическим сжатием кисти). Прирост диастолического АД при максимальном сжатии динамометра в течение 5 мин. Норма: ≥16 мм рт. ст.; патология: ≤10 мм рт. ст.

Тесты 1–3 отражают состояние парасимпатической (вагусной) регуляции; тесты 4–5 — симпатической иннервации сердца и сосудов.

Классификация и стадирование КАН. Стадирование КАН выполнено в соответствии с критериями Торонтского консенсуса (Toronto Consensus Panel, 2011) [5]: нет КАН — все тесты в норме; возможная КАН — 1 патологический тест; определённая КАН — ≥2 патологических тестов; тяжёлая КАН — определённая КАН в сочетании с ортостатической гипотензией. Для основного анализа «КАН-позитивной» считалась группа с определённой и тяжёлой КАН (≥2 патологических теста). Дополнительно выраженность КАН анализировалась как порядковая переменная — суммарное число патологических тестов из пяти (от 0 до 5), что обеспечивает более широкое распределение значений и более высокую статистическую устойчивость по сравнению с бинарной классификацией.

Статистическая обработка. Статистический анализ проводился в IBM SPSS Statistics v.26 и Python 3.12. Нормальность распределения непрерывных переменных проверялась критерием Шапиро–Уилка. Данные представлены как M±SD (при нормальном распределении) или Me [Q1–Q3] (при ненормальном). Для сравнения независимых групп использовались критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни; для категориальных переменных — критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязей между степенью КАН и непрерывными предикторами применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s).

Для выявления независимых клинических и метаболических детерминант более выраженной КАН применялась многомерная порядковая логистическая регрессия (модель пропорциональных шансов) с зависимой переменной — числом патологических тестов Юинга (0–5 степеней). В качестве потенциальных предикторов были априорно выбраны возраст, пол, длительность сахарного диабета, уровень HbA1c, индекс массы тела, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, наличие артериальной гипертензии и статус курения — на основании биологической обоснованности и данных литературы. Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Критический уровень значимости для всех видов анализа — $p<0,05$ (двусторонний).

Результаты. Исходная характеристика пациентов. В исследование включены 106 пациентов с СД2: 60 мужчин (56,6%) и 46 женщин (43,4%). Средний возраст составил 54,5±9,5 лет (диапазон 27–76 лет). Длительность СД варьировала от впервые выявленного до 18 лет (в среднем 7,4±4,5 лет). Средний уровень HbA1c по группе составил 9,2±2,3% (данные доступны для 84 пациентов): у 18,9% HbA1c был <7,5%, у 17,9% — 7,5–9,0%, у 43,4% — >9,0%. Дистальная симметричная полинейропатия нижних

конечностей выявлена у 87,7% обследованных. Клинико-лабораторная характеристика выборки приведена в таблице 1.

Таблица 1. Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов с СД2 (n=106)

Показатель	Значение
Мужчины / Женщины, n (%)	60 (56,6%) / 46 (43,4%)
Возраст, лет	54,5 ± 9,5
Длительность СД2, лет	7,4 ± 4,5
ИМТ, кг/м^2	28,3 ± 4,5
Окружность талии, см	99,8 ± 12,4
САД / ДАД лёжа, мм рт. ст.	131,6±21,0 / 82,8±12,2
HbA1c, %	9,2 ± 2,3
Гликемия натощак, ммоль/л	9,6 ± 3,3
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	12,6 ± 3,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 ± 1,8
Триглицериды, ммоль/л	3,09 ± 2,90
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03 ± 0,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,03 ± 1,21
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (30,2%)
Курение, n (%)	25 (23,6%)
Дистальная полинейропатия н/к, n (%)	93 (87,7%)

Примечание: данные представлены как M±SD или n (%). ИМТ — индекс массы тела; САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; ХС ЛПВП/ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности.

Клиническая картина вегетативной дисфункции. Анализ опросника автономных симптомов показал широкую распространённость вегетативных расстройств в обследованной когорте (таблица 2). Ведущим симптомным доменом оказалась гастроинтестинальная дисфункция — жалобы на чувство раннего насыщения, тошноту, чередование запоров и диареи предъявили 54 пациента (50,9%). Нарушения потоотделения (гипо- или гипергидроз, особенно в дистальных отделах конечностей) выявлены у 40 больных (37,7%). Кардиоваскулярные симптомы, в том числе ощущение сердцебиения и непереносимость физических нагрузок, зафиксированы в 31,1% случаев; идентичную долю составили нарушения мочеиспускания. Нарушения зрительных рефлексов отмечались у 29,2%, а сексуальная дисфункция — у 25,5% пациентов.

Таблица 2. Частота выявления автономных симптомов по доменам (n=106)

Домен автономных симптомов	n	%
Гастроинтестинальная дисфункция	54	50,9
Нарушения потоотделения	40	37,7
Кардиоваскулярные симптомы	33	31,1
Нарушения мочеиспускания	33	31,1
Нарушения зрительных рефлексов	31	29,2
Сексуальная дисфункция	27	25,5

Результаты кардиоваскулярных тестов Юинга. Результаты пяти кардиоваскулярных рефлекторных тестов представлены в таблице 3. Среди парасимпатических тестов наибольшую частоту патологических результатов показала проба Вальсальвы — 92,1% (93 из 101 обследованных), за ней следовали изометрическая проба — 89,4% (93/104) и проба с глубоким дыханием — 79,4% (81/102). Патологический тест 30:15 выявлен у 26,5% пациентов (27/102), что заметно реже, чем по двум другим парасимпатическим тестам. Ортостатическая гипотензия — маркёр симпатической недостаточности — констатирована у 20,8% больных (22/106). Таким образом, симпатические тесты демонстрировали существенно более низкую долю патологических результатов, чем парасимпатические, что соответствует представлению о последовательном вовлечении автономных структур по мере прогрессирования нейропатии.

Таблица 3. Частота патологических результатов тестов Юинга (n=106)

Тест Юинга	Звено ВНС	Обследовано, n	Патология, n (%)	Норма, n (%)
Проба Вальсальвы	Пс	101	93 (92,1)	8 (7,9)
Изометрическая проба	Сс	104	93 (89,4)	11 (10,6)
Проба с глубоким дыханием	Пс	102	81 (79,4)	21 (20,6)
Тест 30:15	Пс	102	27 (26,5)	75 (73,5)
Ортостатическая проба	Сс	106	22 (20,8)	84 (79,2)

Пс — парасимпатическое звено; Сс — симпатическое звено вегетативной нервной системы.

Частота и стадия КАН. На основании суммарного числа патологических кардиоваскулярных рефлекторных тестов проведено стадирование КАН согласно критериям Торонтского консенсуса (таблица 4). Полное отсутствие патологии всех пяти тестов зарегистрировано лишь у 1 пациента (0,9%). Возможная КАН (1 патологический тест) установлена у 6 больных (5,7%). Определённая КАН (≥2 тестов) — у 99 пациентов (93,4%), из которых у 22 (20,8%) одновременно имелась ортостатическая гипотензия, что соответствует тяжёлой стадии. Таким образом, суммарная доля пациентов с хотя бы одним патологическим тестом составила 99,1%.

Таблица 4. Распределение пациентов по стадиям КАН (n=106)

Стадия КАН	n	%
Нет КАН (0 патологических тестов)	1	0,9
Возможная КАН (1 патологический тест)	6	5,7
Определённая КАН (2–4 патологических теста)	77	72,6
Тяжёлая КАН (≥2 тестов + ортостатическая гипотензия)	22	20,8
КАН суммарно (определённая + тяжёлая)	**99**	**93,4**
Любая КАН (возможная + определённая + тяжёлая)	105	99,1

Детальное распределение по числу патологических тестов было следующим: 3 теста — у 50 пациентов (47,2%), что являлось наиболее распространённой конфигурацией; 4 теста — у 28 (26,4%); 2 теста — у 19 (17,9%); 1 тест — у 6 (5,7%); 5 тестов — у 2 (1,9%); 0 тестов — у 1 (0,9%).

Связь КАН с клинико-метаболическими показателями. Для анализа детерминант КАН пациенты были разделены на группу с определённой/тяжёлой КАН (≥2 патологических теста; n=99) и группу без выраженной КАН (0–1 тест; n=7). Сравнительный анализ представлен в таблице 5.

Таблица 5. Сравнение клинических и лабораторных характеристик пациентов в зависимости от наличия определённой КАН

Показатель	КАН+ (n=99)	КАН– (n=7)	p
Возраст, лет	54,8 ± 9,4	50,3 ± 11,1	0,27
Длительность СД2, лет	7,6 ± 4,6	5,3 ± 2,9	0,046
HbA1c, %	9,2 ± 2,3	9,3 ± 2,7	0,88
ИМТ, кг/м^2	28,4 ± 4,5	26,9 ± 4,1	0,41
Триглицериды, ммоль/л	3,14 ± 2,94	2,15 ± 1,60	0,038
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08 ± 1,22	2,40 ± 0,98	0,041
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (31,3%)	1 (14,3%)	0,31
Курение, n (%)	24 (24,2%)	1 (14,3%)	0,53

Примечание: данные представлены как M±SD или n (%). p — значимость различий между группами (критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни или точный критерий Фишера). ИМТ — индекс массы тела; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил умеренную положительную связь между длительностью диабета и суммарным числом патологических тестов Юинга (r_s =0,34; p<0,001). Уровень триглицеридов также положительно коррелировал с тяжестью КАН (r_s =0,22; p=0,028). Связь HbA1c с числом патологических тестов оказалась статистически незначимой (r_s =0,09; p=0,37); связь с наличием артериальной гипертензии также не достигла значимости. При стратификации пациентов по уровню HbA1c отмечалась тенденция к нарастанию числа патологических тестов в группе с HbA1c>9% (n=46) по сравнению с группой HbA1c<7,5% (n=19), однако вследствие небольшого размера подгрупп и неравномерного распределения эта разница не достигла уровня статистической значимости.

Многомерная порядковая логистическая регрессия. Модель пропорциональных шансов построена на выборке из 86 пациентов с полными данными по всем 9 предикторам. Зависимая переменная — степень КАН (0 = нет КАН → 4 = очень тяжёлая, по числу патологических тестов). Описательная статистика предикторов по степеням КАН приведена в таблице 6, результаты регрессионного анализа — в таблице 7.

Таблица 6. Характеристика предикторов в группах с различной степенью КАН (M±SD или %)

Переменная	КАН 0 (нет, n=28)	КАН 1 (лёгкая, n=4)	КАН 2 (умерен., n=8)	КАН 3 (тяжёлая, n=17)	КАН 4 (оч. тяжёлая, n=29)
Возраст, лет	49,5±11,7	39,5±11,9	50,9±14,7	50,0±11,4	54,0±10,1
Пол (женщины), %	32,1	25,0	37,5	52,9	48,3
Длительность СД, лет	6,7±5,0	7,2±3,3	9,4±6,4	9,1±5,2	8,8±4,6
HbA1c, %	10,0±3,3	10,0±3,9	10,3±4,3	9,4±2,8	8,6±3,0
ИМТ, кг/м^2	26,6±3,3	28,2±6,2	26,6±4,9	28,1±5,2	27,9±5,5
Триглицериды, ммоль/л	2,0±1,4	2,8±1,6	2,5±1,4	2,3±1,7	2,6±1,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1±1,1	2,2±1,1	3,7±1,6	3,0±1,1	2,9±1,2
АГ, %	46,4	25,0	37,5	64,7	48,3
Курение, %	35,7	25,0	37,5	23,5	34,5

Примечание: M — среднее, SD — стандартное отклонение. Тренд по степеням КАН (ANOVA или χ^2) был статистически значим только для HbA1c (p=0,031); для остальных переменных p>0,10. АГ — артериальная гипертензия; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 7. Результаты многомерной порядковой логистической регрессии: детерминанты степени КАН

Предиктор	β	SE	ОШ	95% ДИ	p	Знач.
Возраст, лет	0,0147	0,0195	1,015	[0,977; 1,054]	0,452	—
Пол (женский)	0,8248	0,5465	2,281	[0,782; 6,659]	0,131	—
Длительность СД, лет	0,0634	0,0429	1,065	[0,980; 1,159]	0,140	—
HbA1c, %	**−0,1504**	**0,0697**	**0,860**	**[0,751; 0,986]**	**0,031**	*
ИМТ, кг/м^2	0,0506	0,0476	1,052	[0,958; 1,155]	0,288	—
Триглицериды, ммоль/л	0,1421	0,1420	1,153	[0,873; 1,522]	0,317	—
ХС ЛПНП, ммоль/л	−0,2012	0,1796	0,818	[0,575; 1,163]	0,263	—
АГ (наличие)	0,3248	0,4372	1,384	[0,587; 3,260]	0,458	—
Курение (наличие)	0,7815	0,5619	2,185	[0,726; 6,573]	0,164	—

*Примечание: β — коэффициент регрессии на исходной шкале предикторов; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; * p<0,05; — не значимо. Базовая категория зависимой переменной — степень КАН 0 (отсутствие). Показатели качества подгонки модели: N=86; LR $\chi^2(9)$=14,51; p=0,105; McFadden R^2=0,060; Nagelkerke R^2=0,165; AIC=255,0.*

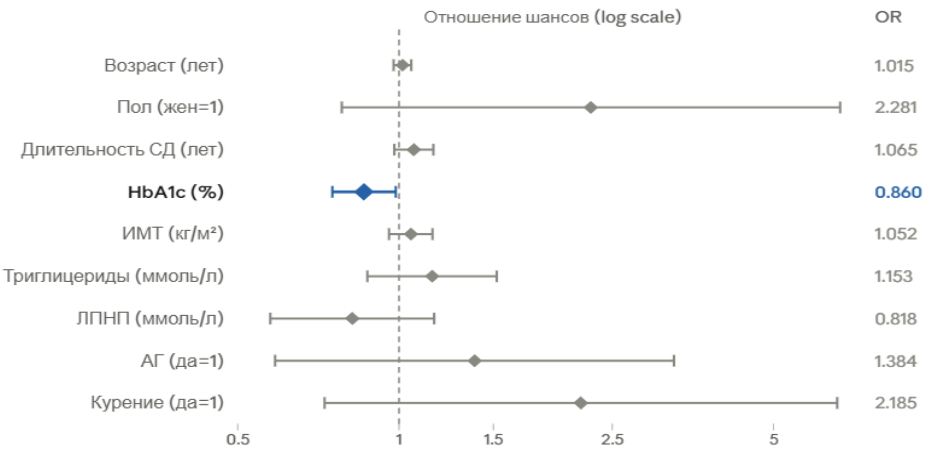


Рисунок 1. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы предикторов степени КАН по результатам многомерной порядковой логистической регрессии (логарифмическая шкала).

Единственным статистически значимым независимым предиктором степени КАН в многомерной модели явился уровень HbA1c (β=−0,1504; ОШ=0,860; 95% ДИ [0,751; 0,986]; p=0,031): при увеличении HbA1c на 1% шансы принадлежности к более высокой степени КАН снижались в среднем на 14% при фиксации остальных ковариат. Направление этой ассоциации обсуждается в разделе «Обсуждение».

Ряд предикторов не достиг порога статистической значимости, однако демонстрировал клинически релевантные тенденции: женский пол (ОШ=2,281; 95% ДИ [0,782; 6,659]; p=0,131), длительность СД (ОШ=1,065 на каждый год; 95% ДИ [0,980; 1,159]; p=0,140) и курение (ОШ=2,185; 95% ДИ [0,726; 6,573]; p=0,164). Возраст, ИМТ, триглицериды, ХС ЛПНП и артериальная гипертензия не показали значимой независимой ассоциации со степенью КАН в данной модели, что может объясняться частичным перекрытием дисперсии между коррелированными предикторами (например, возрастом и длительностью СД), а также ограниченным объёмом выборки. Псевдо-показатели объяснённой дисперсии (McFadden R^2=0,060; Nagelkerke R^2=0,165) и пограничная общая значимость модели (LR $\chi^2(9)$=14,51; p=0,105) указывают на умеренную объясняющую способность модели, что ожидаемо для клинической выборки данного объёма и закономерно требует подтверждения на более крупных когортах.

Обсуждение. Главным результатом настоящей работы является высокая частота определённой КАН — 93,4% — при применении полной батареи тестов Юинга. Этот показатель находится на верхней границе диапазона, сообщаемого в литературе (17–90%), и его интерпретация требует учёта нескольких методологических факторов, а не отражает аномально высокую истинную распространённость КАН в популяции пациентов с СД2.

Во-первых, обследованная когорта была сформирована преимущественно из пациентов стационарного и амбулаторного профиля специализированного эндокринологического центра, то есть лиц с относительно длительным анамнезом диабета, неудовлетворительным гликемическим контролем (средний HbA1c 9,2%) и значимой сопутствующей сердечно-сосудистой и метаболической отягощённостью. Такой состав выборки мог сместить результаты в сторону более тяжёлых форм КАН по сравнению с общей популяцией больных СД2 (selection bias).

Во-вторых, использование фиксированных, не скорректированных по возрасту пороговых значений тестов Юинга могло привести к гипердиагностике КАН, особенно у пациентов старших возрастных групп, поскольку вариабельность сердечного ритма

физиологически снижается с возрастом независимо от наличия диабетического поражения нервных волокон. Сопоставимо высокие показатели распространённости КАН приводятся в работах, включавших госпитализированных пациентов или лиц с множественными осложнениями СД [6, 10], что подтверждает значимость состава выборки для интерпретации частоты КАН.

Несмотря на это, внутренняя согласованность полученных результатов подтверждает их биологическую правдоподобность. Паттерн распределения патологических тестов характеризовался отчётливым преобладанием парасимпатической дисфункции: наибольшая частота нарушений отмечена в пробе Вальсальвы (92,1%) и пробе с глубоким дыханием (79,4%), тогда как маркёр симпатической недостаточности — ортостатическая гипотензия — выявлялся существенно реже (20,8%). Такое распределение соответствует установленной в литературе последовательности прогрессирования КАН: согласно концепции «умирающего назад» (dying-back axonopathy), длинные и тонкие миелинизированные парасимпатические волокна, иннервирующие синоатриальный узел, поражаются раньше симпатических путей вследствие их большей метаболической уязвимости; симпатическая дисфункция присоединяется позже и маркирует более тяжёлую стадию заболевания [8, 11]. Примечательно, что тест 30:15, также отражающий парасимпатическую функцию, демонстрировал значимо меньшую долю патологических результатов (26,5%) по сравнению с пробой Вальсальвы и пробой с глубоким дыханием — вероятно, вследствие более низкой чувствительности данного теста, что согласуется с рядом ранее опубликованных наблюдений [4].

Выявленная ассоциация тяжести КАН с длительностью диабета (r_s =0,34; p<0,001; 7,6±4,6 года в группе КАН+ против 5,3±2,9 года в группе КАН−; p=0,046) закономерна и согласуется с концепцией кумулятивного метаболического повреждения нервной ткани. Хроническая гипергликемия запускает взаимосвязанные патохимические каскады — активацию полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию, — результирующие в прогрессирующей аксональной дегенерации [8]. Иными словами, степень вегетативного поражения определяется не только актуальным уровнем гликемии, но и интегральной «гликемической нагрузкой» за весь период болезни, которая в рамках поперечного исследования наиболее адекватно аппроксимируется именно длительностью диабета.

Отсутствие значимой связи числа патологических тестов с уровнем HbA1c (r_s =0,09; p=0,37) и контринтуитивное направление эффекта HbA1c в многомерной модели (ОШ=0,860; p=0,031) заслуживают отдельного комментария. Поскольку HbA1c отражает лишь усреднённый гликемический профиль последних 2–3 месяцев, он закономерно не охватывает многолетнюю кумулятивную гликемическую нагрузку, более тесно связанную с тяжестью нейропатии. Отрицательное направление ассоциации в регрессионной модели наиболее вероятно объясняется смещением выживаемости (survival bias), типичным для поперечных исследований в специализированных центрах: пациенты с уже сформировавшейся тяжёлой КАН и длительным диабетом нередко получают более интенсивную сахароснижающую терапию и находятся под более пристальным наблюдением, что приводит к относительно лучшим показателям HbA1c на момент обследования, не отражая истинной динамики гликемического контроля на протяжении болезни. Дополнительный вклад может вносить и феномен «истощения» инсулинового ответа при длительном течении СД и сопутствующем диабетическом гастропарезе, снижающем эффективное всасывание углеводов. Полученный результат не следует интерпретировать как указание на то, что хороший гликемический контроль способствует развитию КАН: он скорее иллюстрирует ограниченность одномоментного

измерения HbA1c как маркёра кумулятивного риска и фундаментальное ограничение поперечного дизайна для оценки причинно-следственных связей.

Выявленные ассоциации КАН с гипертриглицеридемией (r_s =0,22; p=0,028; сравнение групп p=0,038) и повышением ХС ЛПНП (сравнение групп p=0,041) расширяют традиционно глюкоцентричный взгляд на патогенез диабетической нейропатии. Гипертриглицеридемия способна индуцировать липотоксическое повреждение vasa nervorum, усугублять эндотелиальную дисфункцию и стимулировать провоспалительные каскады, участвующие в аксональной дегенерации [9]. Эти данные согласуются с результатами исследований, рассматривающих дислипидемию как независимый фактор риска диабетической нейропатии [7, 13], и указывают на необходимость комплексной коррекции липидного профиля наряду с гликемическим контролем в стратегии профилактики КАН. В многомерной модели данные ассоциации не достигли статистической значимости (p=0,317 и p=0,263 соответственно), что, вероятно, отражает ограниченную мощность анализа при имеющемся объёме выборки, а не отсутствие биологически значимой связи.

Высокая доля гастроинтестинальных автономных симптомов (50,9%) — наиболее распространённый симптомный домен в данной когорте — подчёркивает системный, полиорганный характер вегетативного поражения при СД2. Это наблюдение имеет двойное клиническое значение: с одной стороны, диабетическая гастропатия существенно ухудшает качество жизни пациентов; с другой — может нарушать всасывание пероральных сахароснижающих препаратов, дополнительно дестабилизируя гликемический контроль и затрудняя ведение заболевания помимо собственно сердечно-сосудистых рисков [12].

Ограничения исследования. Ряд ограничений настоящей работы заслуживает отдельного обсуждения. Поперечный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи и определить временну́ю последовательность между предикторами и развитием КАН. Одноцентровый характер выборки со значительной долей госпитализированных пациентов мог обусловить смещение отбора в сторону более тяжёлых форм заболевания и ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию больных СД2. Использование фиксированных, не скорректированных по возрасту пороговых значений тестов Юинга могло способствовать гипердиагностике КАН у пациентов старших возрастных групп. Малочисленность группы без выраженной КАН (n=7) и неравномерное распределение пациентов по степеням тяжести (в частности, КАН 1: n=4) существенно ограничивают статистическую мощность как межгрупповых сравнений, так и многомерной регрессионной модели (N=86 в анализе с полными данными), что отражено в относительно широких доверительных интервалах оценок ОШ и пограничной общей значимости модели. Наконец, отсутствие данных спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и сцинтиграфии миокарда с метайодбензилгуанидином (MIBG) не позволило в полной мере охарактеризовать степень симпатической денервации, а HbA1c, измеренный однократно, не отражает долгосрочную гликемическую вариабельность.

Перечисленные ограничения определяют направления дальнейших исследований: необходимы проспективные многоцентровые работы на репрезентативных популяционных выборках, с использованием возраст-скорректированных диагностических критериев, расширенных методов оценки автономной функции (включая спектральный анализ вариабельности сердечного ритма) и более крупных групп сравнения, позволяющих повысить устойчивость многомерных регрессионных моделей.

Заключение. Кардиоваскулярная автономная нейропатия является высокочастотным осложнением сахарного диабета 2 типа: при использовании полной батареи тестов Юинга определённая КАН выявлена у 93,4% обследованных, а хотя бы один патологический тест зарегистрирован у 99,1% пациентов.

В структуре нарушений преобладало поражение парасимпатического звена вегетативной нервной системы (проба Вальсальвы — 92,1%, изометрическая проба — 89,4%, проба с глубоким дыханием — 79,4%), тогда как ортостатическая гипотензия — маркёр симпатической недостаточности — определялась у каждого пятого пациента (20,8%), что соответствует представлениям о стадийности прогрессирования КАН.

КАН достоверно ассоциировалась с длительностью диабета (r_s =0,34; p<0,001) и гипертриглицеридемией (r_s =0,22; p=0,028), а также с повышением ХС ЛПНП, что свидетельствует о полиэтиологическом характере вегетативного поражения, выходящего за рамки гипергликемии как единственного фактора риска. В многомерной модели независимым предиктором степени КАН явился уровень HbA1c, отрицательное направление эффекта которого отражает ограничения поперечного дизайна и обсуждено выше; пол, длительность СД и курение демонстрировали клинически значимые, но статистически не подтверждённые тенденции, вероятно вследствие ограниченного объёма выборки.

С учётом преимущественно субклинического течения КАН и её доказанной прогностической значимости систематический скрининг с применением тестов Юинга должен быть включён в алгоритм обследования всех пациентов с СД2, начиная с момента постановки диагноза и далее с регулярными интервалами. Наряду с достижением целевых показателей гликемического контроля, коррекция дислипидемии и контроль артериального давления представляются неотъемлемыми компонентами комплексной стратегии профилактики и ведения КАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels: IDF; 2021.
2. Поп-Бусуй Р., Болтон Э.Дж.М., Фельдман Э.Л. и др. Диабетическая нейропатия: позиционный документ Американской диабетической ассоциации (перевод и адаптация). Сахарный диабет. 2017;40(1):136–154. doi:10.2337/dc16-2042
3. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2003;26(6):1895–1901. doi:10.2337/diacare.26.6.1895
4. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care. 1985;8(5):491–498. doi:10.2337/diacare.8.5.491
5. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):639–653. doi:10.1002/dmrr.1239
6. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 1992;6(1):49–57.
7. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012;11(6):521–534. doi:10.1016/S1474-4422(12)70065-0
8. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1
9. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010;33(10):2285–2293. doi:10.2337/dc10-1303

10. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003;26(5):1553–1579. doi:10.2337/diacare.26.5.1553
11. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014;126:253–278. doi:10.1016/B978-0-444-53480-4.00018-0
12. Ордоньес-Карраско Х.Л. и др. Гастроинтестинальная автономная дисфункция при сахарном диабете 2 типа. World J Diabetes. 2020;11(11):491–506.
13. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabet Med. 2002;19(11):900–909. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
14. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation. 2007;115(3):387–397. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
15. Поп-Бусуй Р. Кардиальная автономная нейропатия при диабете: клиническая перспектива. Diabetes Care. 2010;33(2):434–441. doi:10.2337/dc09-1294

УДК: 615.243

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Суюнов Низом Давурович, Алимова Хулкар Равшан қизи,
Тошкент фармацевтика институти, E-mail: suyunovn.d.5555@gmail.com.

Аннотация. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлигини эксперт баҳолаш натижаларига кўра, селектив, кардиоселектив β_1-адреноблокаторлардан бисопролол халқаро патентланмаган номга тегишли савдо номи билан: “Бидоп”, таблеткалар, 2,5 мг, № 28; “Бидоп”, таблеткалар, 10 мг, № 28; “Беландж”, таблеткалар, 5 мг, № 30; “Беландж”, таблеткалар, 2,5 мг, № 30; антигипертензив воситалардан кальций каналлари блокаторларига тегишли амлодипин халқаро патентланмаган номга оид савдо номлари билан “Амлодипин”, таблеткалар, 10 мг, № 30; “Амлодипин”, таблеткалар, 5 мг, № 30; комбинирланган антигипертензив воситалардан “Валам”, таблеткалар, 10 мг / 160 мг, № 28; “Амрадипин”, таблеткалар, 4 мг / 10 мг, № 30 – энг юқори самарадорли эканлиги аниқланди. Тадқиқотларда юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситалари самарадорлиги кўрсаткичини баҳолаш натижалари истеъмолни оптималлаштиришга асос бўлади.

Таянч иборалар: касалликлар, юрак ишемик касаллиги, халқаро патентланмаган номи, дори препаратлари, таҳлил, ассортимент, самарадорлик.

Аннотация. Согласно результатам экспертной оценки эффективности лекарственных препаратов, применяемых при ишемической болезни сердца, наиболее эффективными были признаны кардиоселективные β1-адреноблокаторы: бисопролол (международное непатентованное наименование) под торговыми наименованиями «Бидоп», таблетки, 2,5 мг, № 28; «Бидоп», таблетки, 10 мг, № 28; «Беланж», таблетки, 5 мг, № 30; «Беланж», таблетки, 2,5 мг, № 30; среди антигипертензивных средств — амлодипин (международное непатентованное наименование) под торговым наименованием «Амлодипин»: таблетки, 10 мг, № 30; таблетки, 5 мг, № 30; среди комбинированных антигипертензивных лекарственных препаратов — «Валам», таблетки, 10 мг/160 мг, № 28; «Амрадипин», таблетки, 4 мг/10 мг, № 30. Результаты исследований, оценивающих эффективность лекарственных препаратов, применяемых при ишемической болезни сердца, служат основой для оптимизации их использования.

Ключевые слова: болезни, ишемическая болезнь сердца, международное непатентованное наименование, лекарственные препараты, анализ, ассортимент, эффективность.

Abstract. According to the results of the expert assessment of the effectiveness of medicines used in ischemic heart disease, the following medicines received the highest effectiveness ratings: cardioselective β1-blockers, including bisoprolol, an international nonproprietary name (INN), marketed under the trade names “Bidop” and “Belange”: “Bidop”, tablets, 2.5 mg, No. 28; “Bidop”, tablets, 10 mg, No. 28; “Belange”, tablets, 5 mg, No. 30; and “Belange”, tablets, 2.5 mg, No. 30; among antihypertensive drugs, amlodipine, an international nonproprietary name (INN), marketed under the trade name “Amlodipine”: “Amlodipine”, tablets, 10 mg, No. 30; and “Amlodipine”, tablets, 5 mg, No. 30; among combined antihypertensive drugs: “Valam”, tablets, 10 mg/160 mg, No. 28; and “Amradipine”, tablets, 4 mg/10 mg, No. 30. The results of studies evaluating the effectiveness of medicines used in ischemic heart disease serve as a basis for optimizing their use.

Кириш. Мавзунинг долзарблиги. Юрак ишемик касаллиги ва уни даволашда қўлланиладиган дори воситалари бўйича қуйида бир қатор тадқиқотлар олиб борилганлиги ҳақида келтирамиз.

Юрак ишемик касаллиги – бу коронар артерия орқали қон оқимининг бузилиши натижасида келиб чиқадиган миокард шикастланиши ҳисобланади. Юрак ишемик касаллиги органик, яъни қайтариб бўлмайдиган ва функционал, вақтинчалик ўзгаришлар натижасида юзага келади. Органик шикастланишнинг асосий сабаби коронар артерия атеросклерозидир. Функционал ўзгаришлар спазм ва томир ичидаги тромбозни ўз ичига олади. "Юрак ишемик касаллиги" атамаси ўткир вақтинчалик, беқарор ва сурункали барқарор ҳолатларни ўз ичига олади [1].

Юрак ишемик касаллиги гемодинамик жиҳатдан аҳамиятли аритмияси бўлган беморларда тўсатдан юрак ўлими хавфи юқори эканлигини таъкидлаш керак. Беморларнинг замонавий тиббий ва жарроҳлик билан даволаш усулларидан тўғри фойдаланиш юрак ишемик касаллиги мавжуд тоифадаги беморларни яшаб қолиши ва ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.

Кўпгина тадқиқотлар антитромбоцитлар, бета-блокаторлар ва ангиотензинга айлантирувчи фермент ингибиторлари қўлланилганда юрак ўлими хавфи камайганлигини кўрсатди. Бир нечта кузатувлар юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда узоқ муддатли статин қўлланилганда қоринча фибрилляцияси ва қоринча тахикардиясининг камайганлигини қайд этди. Бундан ташқари, юқори хавфли беморларда кардиовертер-дефибрилляторларни имплантация қилгандан сўнг, липидларни пасайтирувчи дори воситалари қўлланилганда вақтинчалик қоринча аритмиялари частотаси 57-дан 22 %гача камайди. Сўнгги тадқиқотлар миокард реваскуляризациясидан кейин беморларнинг яшаб қолиш даражаси сезиларли даражада яхшиланганлигини кўрсатади. Бироқ, жараёнлардан сўнг, тўсатдан юрак ўлими тарихи бўлган беморларда ҳаёт учун хавфли аритмияларнинг юқори хавфи сақланиб қолмоқда [2].

Юрак ишемик касаллигида коронар артерияларнинг шикастланиши туфайли миокард қон таъминотининг тўлиқ бузилиши билан тавсифланган патологик ҳолат. Ҳозирги кунда юрак-қон томир касалликлари бутун дунёда касалланиш ва ўлим бўйича биринчи ўринда туради. Ушбу касалликнинг кенг тарқалган сабаблари юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги, миокард инфаркти ва артериал гипертензияни ўз ичига олади. Юрак ишемик касаллиги ўлим ва ногиронликнинг асосий сабабидир. 25-34 ёшдаги одамлар орасида юрак ишемик касаллиги сабабли ўлим даражаси 10 : 100 000 нафарни, 55-64 ёшдаги одамлар орасида эса 1000 : 100 000 нафарни ташкил қилади. Россия Федерациясида юрак ишемик касаллигидан ўлим даражаси Европа ва Америка қитъаларига қараганда анча юқори, бу эса жарроҳлик ва тиббий даволашнинг самарадорлиги билан боғлиқ. Эркаклар, одатда, аёлларга қараганда анча тез-тез таъсирланади. Юрак ишемик касаллиги ва унинг клиник кўринишлари коронар артерияларнинг стеноз даражаси 50 % ёки ундан юқори бўлганда юзага келади [3].

Юрак-қон томир тизими касалликлари инсоният соғлиғи учун энг катта хавфли ва жаҳонда ўлим сабаблари ичида биринчи ўринни эгаллайди. Улар орасидан юрак ишемик касаллиги айниқса кенг тарқалган бўлиб, 2-тур қандли диабет билан асоратланган ҳолатларда клиник кечиши оғирлашади ва хавфи ортади.

Тадқиқотларда 2-тур қандли диабет фонида юрак ишемик касаллиги бор беморларда стентлашдан кейин турли антитромбоцитар даволаш усулларининг самарадорлиги таҳлил қилинди. Унда 40 нафар беморлар икки гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳда эверолимус қопламли стент қўйилиб, клопидогрел ёки зугрел қўлланилган, 2-гуруҳда эса зотаролимус қопламли стент ўрнатилиб, шу тартибдаги антитромбоцитар

терапия берилди. Даволаш натижаларига кўра, зугрел (прасугрел) қўлланилган беморларда систолик ва диастолик қон босими ҳамда юрак қон чиқариш частотаси сезиларли даражада пасайди. Эхокардиография таҳлилларида гипокинез ва акинез ҳолатлари камайиб, нормокинез кўрсаткичи юқори бўлди. Шу билан бирга, коагуляция кўрсаткичлари ва иммунологик маркерлар (VEGF A, TNF-α, IL-6) зугрел фонида ишончли даражада нормаллашди. Умумий натижалардан келиб чиқиб, зотаролимус қопламли стент билан зугрел комбинацияси диабетик юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда гемодинамик, коагуляцион ва иммунологик кўрсаткичларни яхшилашда энг самарали усул сифатида тавсия қилинган [4].

Юрак ишемик касаллиги фонида вафот этган шахслар миокардида кузатиладиган гистологик ўзгаришларнинг суд-тиббий жиҳатлари таҳлил қилинди. Тадқиқот объекти сифатида суд-тиббий экспертиза жараёнида юрак ишемик касаллигининг дастлабки ташхиси қўйилган ҳолатлари ўрганилди. Гистологик таҳлил натижаларига кўра, қиш фаслида кардиомиоцитларда дистрофик ва некробиотик ўзгаришлар, цитоплазма эозинофиллигини кучайиши, ядролар гиперхромияси ва полиморфизми, интерстициал шиш ҳамда периваскуляр тўлақонлик элементлари устунлик қилди. Шунингдек, мушак толалари дезорганизацияси ва бириктирувчи тўқимани кўпайиши сурункали ишемик жараён фонида қайта тақсимланиш белгилари сифатида баҳоланди [5].

Дунёда юрак ишемик касалликлари инсон ўлимининг асосий сабабларидан бири бўлиб, ҳар йили 17 миллиондан ортиқ одамлар вафот этади.

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда перкутан коронар интервенциядан кейин турли стентлар (эверолимус ва зотаролимус) ҳамда антитромбоцитар терапия (клопидогрел ва зугрел)нинг клиник самарадорлиги қиёсий баҳоланган. Гемодинамик кўрсаткичлар, миокардни қисқариш функцияси, қон ивиш тизими ҳамда иммунологик маркерлар (VEGF A, TNF-α, IL-6) динамикаси таҳлил қилинди. Зугрел қўлланган беморларда систолик ва диастолик қон босими ҳамда юрак уриш частотаси клопидогрелга нисбатан ишончли равишда барқарорлашди ($p<0,05$). ЭхоКГ натижаларига кўра, зугрел фонида гипокинез ва акинез улуши камайиб, нормокинез кўрсаткичи сезиларли ошди. Иммунологик таҳлилларда зугрел VEGF A, TNF-α ва IL-6 кўрсаткичларини ишончли равишда пасайтирди ($p<0,05$), бу эса яллиғланиш жараёни сусайиши ва эндотелиал тикланиш фаоллашиши билан изоҳланди. Олинган натижаларга кўра, зугрел қўлланилиши клопидогрелга нисбатан юқори клиник самарадорликка эга бўлиб, айниқса эверолимус стенти билан комбинацияда энг яхши натижалар қайд этилган [6].

Қиш мавсумида юрак ишемик касаллиги билан боғлиқ ҳолда вафот этган 42 нафар шахс миокардидаги морфологик ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятлари ўрганилган. Суд-тиббий экспертиза материаллари асосида юракнинг макроскопик ва микроскопик кўрсаткичлари қиёсий таҳлил қилинган. Макроскопик текширувда юрак массасининг ортиши, чап қоринча деворининг қалинлашиши, камералар кенгайиши, миокард консистенциясининг хиралашиши ва интерстициал шиш элементларининг кўпайиши қайд этилди. Гистологик таҳлилда кардиомиоцит толаларининг дезорганизацияси, ядролар гипертрофияси ва гиперхромияси, мушаклараро масофанинг кенгайиши, периваскуляр тўлақонлик ва интерстициал шиш белгилари аниқланди. Айрим ҳолатларда фиброз элементлари ва сегментар дистрофик ўзгаришлар кузатилди. Олинган натижалар қиш фаслида периферик вазоконстрикция ва гемодинамик юклама ортиши фонида ишемик-дистрофик жараёнлар кучайишини кўрсатди [7].

Жаҳонда юрак ишемик касаллиги барча касалликлар ичида биринчи ўринда туради. Дунё аҳолиси 4,1 млрд аҳолисида сурункали юрак ишемик касалликларининг турли хил нозологик бирликлари билан касалланган. Жумладан, АҚШ ва Европада

йилига ўртача 18,3 миллион ўлим ҳолатларида миокард инфаркти ташхиси қўйилади. Россия Федерацияси ва Мустақил Давлатлар Ҳамдўстлиги мамлакатларида эса, бу кўрсаткич ўртача 10,8 миллион инсонни ташкил этиб, энг юқори кўрсаткич 2022 йилда қайд этилган бўлиб, дунё бўйича сурункали юрак ишемик касаллигидан вафот этганлар сони ўртача, 45,4 миллионни ташкил этган.

Сурункали юрак ишемик касалликлари Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра дунё аҳолисини 57,1 %да учраши ва, асосан коронар томирларни атеросклерози билан бевосита боғлиқ касаллик ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотлариг кўра юрак ишемик касалликлари билан энг кўп касалланганларни ёш даражаси бўйича 45-59 ёшлилар бошқа ёшлилар контингентига нисбатан кўп бўлиши, жинс бўйича, асосан эркаклар 8,1 : 1 нисбатда учрайди. Морфологик жиҳатдан сурункали юрак ишемик касалликлари билан касалланганлар орасида 72,4 %ни асосан қайта ёки такрорланувчи миокард инфаркти билан хасталанган ва ёш категорияси бўйича асосан 55-60 ёшлилар орасида энг кўп учрайди. Миокардда асосан инфарктдан кейин кардиосклерозни ривожланиши бўйича, чап қоринча олди, ён, тўсиқлараро ва орқа деворида кардиомиоцитларни сурункали гипоксияси ва ишемия даражасини ортиб бориши билан характерланади [8].

Фармацевтика бўйича Ўзбекистонда эса юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситалари маркетинг мезонларига асосланиб талаб [9], ва таклиф [10] ўрганилган. Аммо, самарадорлик етарли даражада ўрганилмаган. Бу эса мавзуни долзарблиги ва заруратини белгилаб беради.

Тадқиқот мақсади. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг интеллектуал таҳлил усуллари асосида маълумотларни қайта ишлаш ва самарадорлигини баҳолаш учун уларни номенклатураси бўйича илмий асосланган натижаларни аниқлашдан иборат.

Тажриба қисми

Тадқиқот усуллари. Истеъмолчиларни юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлиги бўйича қўйилган балларни қайта ишлаш ва интеллектуал таҳлил усуллари [11], дори воситалари бозорини ривожлантириш ҳамда қиёсий, гуруҳлаш ва фикр мулоҳаза қилиш, статистика маълумотларини қайта ишлаш усулларидан фойдаланилди.

Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлигини эксперт баҳолаш учун дори препаратларининг савдо номи, дори шакли ва дозаси, халқаро патентланмаган номи бўйича шифокорлар учун анкета-сўровнома тайёрланиб уларга самарадорлигини балларда баҳолаш бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Дори воситалари самарадорлигининг гуруҳлар шкаласи бўйича баҳолаш учун 1 – (0–5,6) паст, 2 – (5,6–7,1) ўртача, 3 – (7,1–8,6) юқори, 4 – (8,6–10) энг юқори гуруҳларда балларга ажратилиб, ҳисоб-китоб қилишда интеллектуал усулидан фойдаланилди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларини самарадорлигини ўрганиш учун Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида 26 нафар шифокор-кардиологлар билан анкета-сўровнома ўтказилди. Анкета-сўровномада юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлиги 10 балли тизимда баҳоланди. Илмий изланишларда қўйилган баҳолар интеллектуал таҳлил усулларида қайта ишланди. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлиги тўртта шкалага ажратилди. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлигини эксперт баҳолаш учун 1 баллдан 10 баллик тизим асосида Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг шифокор-мутахассислари томонидан самарадорлиги

баҳоланди. Қайта ишланган маълумотлар бўйича натижалар қуйидаги жадвалларда келтирилган. Тадқиқотларда натижалар юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлиги берилган.

1-жадвал. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган бисопролол дори воситасининг савдо номлари билан самарадорлигини эксперт баҳолари

Т/р	**Халқаро патентланмаган номи**	**Дори воситаларининг савдо номи, дори шакли ва дозаси**	**Самарадорликни ўртача баллари**
Юрак-қон томир воситалари			
Селектив (кардиоселектив) β_1-адреноблокаторлар			
1	Бисопролол	Эмкор, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	3,6
2		Эмкор, таблеткалар, 10 мг, № 30	4
3		Нипертен, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	5
4		Нипертен, таблеткалар, 5 мг, № 30	5
5		Ризопрол, таблеткалар, 5 мг, № 30	5
6		Нипертен, таблеткалар, 10 мг, № 30	5,3
7		Конкор кор, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	5,5
8		Конкор, таблеткалар, 10 мг, № 30	5,5
9		Конкор, таблеткалар, 5 мг, № 30	5,5
10		Кардиоритм, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	6
11		Кардиоритм, таблеткалар, 5 мг, № 30	6
12		Бисопролол, таблеткалар, 5 мг, № 30	6,3
13		Бисорол, таблеткалар, 5 мг, № 30	6,3
14		Бисорол, таблеткалар, 5 мг, № 30	6,3
15		Бисотекса, таблеткалар, 10 мг, № 30	6,3
16		Бисотекса, таблеткалар, 5 мг, № 30	6,3
17		Бисопролол, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	6,5
18		Бисопрол, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	6,6
19		Бисопрол, таблеткалар, 5 мг, № 30	6,6
20		Бисопролол, таблеткалар, 10 мг, № 30	6,6
21		Бисопрол, таблеткалар, 10 мг, № 30	6,7
22		Бисомор, таблеткалар, 5 мг, № 30	7
23		Бисомор, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	7,3
24		Бисомор, таблеткалар, 10 мг, № 30	7,6
25		Бисокар, таблеткалар, 5 мг, № 30	7,7
26		Бисокар, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	8,3
27		Бидоп, таблеткалар, 5 мг, № 28	8,5
28		Бидоп, таблеткалар, 2,5 мг, № 28	8,6
29		Бидоп, таблеткалар, 10 мг, № 28	8,7
30		Беландж, таблеткалар, 5 мг, № 30	9,7
31		Беландж, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	10

1-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, юрак ишемик касаллигини даволашда қўлланиладиган 31 та дори воситаларидан 4 таси энг юқори самарадорли 5 таси юқори самарадорли, 13 таси ўртача самарадорли, 9 таси паст самарадорли эканлиги аниқланди.

2-жадвал. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлигини эксперт баҳолари

	Халқаро патентланмаган номи	**Дори воситаларининг савдо номи, дори шакли ва дозаси**	**Самарадорликни ўртача баллари**
Юрак-қон томир воситалари			
Антиаритмик воситалар			
1	Верапамил	Верапамила гидрохлор, ампулалар, 0,25 %, 2 мл, № 10	7,3
Носелектив-адреноблокаторлар			
2	Пропраноолол	Анаприлин, таблеткалар, 0,04 г, № 50	1,6
3		Анаприлин, таблеткалар, 0,04 г, № 10	3
Селектив (кардиоселектив) β1-адреноблокаторлар			
4	Метопролол	Эгилок, таблеткалар, 100 мг, № 60	5
5		Беталок ЗОК, таблеткалар, 100 мг, № 30	5,6
6		Эгилок, таблеткалар, 50 мг, № 60	8
7		Метокард SR, таблеткалар, 47,5 мг, № 28	8
8		Эгилок, таблеткалар, 25 мг, № 60	8,3

2-жадвалда келтирилган тадқиқотлар натижаларига кўра, юрак ишемик касаллигини даволашда қўлланиладиган 8 та дори воситаларидан 4 таси юқори самарадорли, 1 тасига ўртача самарадорли, 3 таси паст самарадорлиги гуруҳга кириши берилган.

3-жадвал. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган амлодипин, нифедипин дори воситаларининг самарадорлигини эксперт баҳолари

Т/р	**Халқаро патентланмаган номи**	**Дори воситаларининг савдо номи, дори шакли ва дозаси**	**Самарадорлиқни ўртача баллари**
Антигипертензив воситалар			
Кальций каналлари блокаторлари			
1	Амлодипин	Амлосил, таблеткалар, 10 мг, № 30	1
2		Короним, таблеткалар, 10 мг, № 30	1
3		Тензал, таблеткалар, 10 мг, №30	2
4		Нормодипин, таблеткалар, 10 мг, № 30	5
5		Амлокс, таблеткалар, 10 мг, № 30	5,5
6		Амломакс, таблеткалар, 10 мг, № 30	5,5
7		Амлонон, таблеткалар, 5 мг, № 30	5,5
8		Амлорус, таблеткалар, 10 мг, № 30	5,5
9		Амлорус, таблеткалар, 2,5 мг, № 30	5,5
10		Амлорус, таблеткалар, 5 мг, № 30	5,5
11		Кардилопин, таблеткалар, 10 мг, № 30	5,5
12		Кардилопин, таблеткалар, 5 мг, № 30	5,5
13		Адипин, таблеткалар, 10 мг, № 30	6
14		Адипин, таблеткалар, 5 мг, № 30	5,6
15		Амадей, таблеткалар, 10 мг, № 30	7,5
16		Амадей, таблеткалар, 5 мг, № 30	8
17		Амлодипин, таблеткалар, 10 мг, № 30	9,5
18		Амлодипин, таблеткалар, 5 мг, № 30	9,5
19	Нифедипин	Фармадипин, флаконда томчи, 2 %, 25 мл	5,7
20		Нифедипин, таблеткалар, 10 мг, № 50	6

3-жадвалда юрак ишемик касаллигини даволашда қўлланиладиган 20 та дори воситаларидан 2 таси энг юқори самарадорли, 2 тасига юқори самарадорли, 4 таси ўртача самарадорли, 12 таси паст самарадорлиги келтирилган.

4-жадвал. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган комбинирланган антигипертензив дори воситаларининг самарадорлигини эксперт баҳолари

Т/р	Халқаро патентланмаган номи	Дори воситаларининг савдо номи, дори шакли ва дозаси	Самарадорликни ўртача баллари
Антигипертензив воситалар			
1	Амлодипин, индапамид	Индорем, таблеткалар, 5 мг/1,25 мг, № 30	–
2	Амлодипин, бисопролол	Алотендин, таблеткалар, 5 мг/10 мг, № 30	3,3
3		Алотендин, таблеткалар, 10 мг/10 мг, № 30	5,3
4	Бисопролол, периндоприл аргинин	Престилол, таблеткалар, 5 мг/10 мг, № 30	5
	Атеналол	Атенолол, таблеткалар, 100 мг, № 30	4
5	Амлодипин, атеналол	Аклодип плюс, таблеткалар, 5 мг/50 мг, № 30	4
6		Даблеч, таблеткалар, 50 мг/5 мг, № 30	5
7	Амлодипин, периндоприл аргинин, индапамид	Трипликсам, таблеткалар, 5 мг/1,25 мг/10 мг, № 30	1,5
8		Трипликсам, таблеткалар, 10 мг/2,5 мг /10 мг, № 30	2
9		Тримеик, таблеткалар, 4 мг/1,25 мг /10 мг, № 30	5,5
10		Ко-амлесса, 4 мг/10мг /1,25 мг, таблеткалар, № 30	6
11		Ко-амлесса 8 мг/10 мг /2,5 мг, таблеткалар, № 30	6
12		Тримеик, таблеткалар, 8 мг/2,5 мг/5 мг, № 30	6
13	Амлодипин, валсартан, гидрохлоротиазид	Ко-Валодип , таблеткалар, 10 мг/160 мг/12,5 мг, № 30	6
14	Амлодипин, валсартан	Дифорс XL, таблеткалар, 10 мг/160 мг, № 30	–
15		Дифорс, таблеткалар, 5 мг/160 мг, № 30	–
16		Амлосартан, таблеткалар, 10 мг/160 мг, № 30	1
17		Амлосартан, таблеткалар, 5 мг/80 мг, № 30	1
18		Валсам, таблеткалар, 10 мг/160 мг, № 30	1,5
19		Валсам, таблеткалар, 5 мг/320 мг, № 30	1,5
20		Валун, таблеткалар, 10 мг/160 мг, № 28	2,5
21		Валодип, таблеткалар, 10 мг/160 мг, № 30	7
22		Валам, таблеткалар, 5 мг/160 мг, № 28	8
23		Валодип, таблеткалар, 5 мг/80 мг, № 30	7
24		Валам, таблеткалар, 10 мг/160 мг, № 28	10
25	Амлодипин, лизиноприл	Амлипин, таблеткалар, 5 мг/5 мг, № 30	2
26		Эквaприл, таблеткалар, 10 мг/5 мг, № 30	5,5
27		Экватор, таблеткалар, 20 мг/5 мг, № 30	5,5
28		Адиприл, таблеткалар, 5 мг/10 мг, № 30	6
29	Амлодипин, периндоприл аргинин	Престозек комби, таблеткалар, 4 мг/10 мг, № 30	–
30		Перам, таблеткалар, 4 мг/5 мг, № 30	–
31		Амрадипин, таблеткалар, 8 мг/10 мг, № 30	5

32		Престанс, таблеткалар, 10 мг/10 мг, № 30	5,5
33		Престанс, таблеткалар, 5 мг/10 мг, № 30	6
34		Амлесса, таблеткалар, 4 мг/5 мг, № 30	7,2
35		Амрадипин, таблеткалар, 4 мг/10 мг, № 30	10

4-жадвалда юрак ишемик касаллигини даволашда қўлланиладиган 35 та дори воситаларидан 2 таси энг юқори самарадорли, 2 таси юқори самарадорли, 7 таси ўртача самарадорли, 24 таси паст самарадорли (шундан 5 таси шифокор-кардиолог мутахассислар томонидан баҳоланмади)ни ташкил қилди.

Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлиги кўрсаткичлари аниқланди. Тадқиқот натижаларига кўра, 95 та дори воситаларидан 8 таси энг юқори самарадорлиги, 13 таси юқори самарадорли, 25 таси ўртача самарадорли, 48 таси паст самарадорли бўлгани аниқланди. Дори воситалари самарадорлиги кўрсаткичларига асосланиб, юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларини ишлаб чиқаришдан беморларгача бўлган таъминот жараёнини оптималлаштириш имконияти яратилди.

Хулоса

1. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган бисопролол, верапамил, пропранолол, метопролол, амлодипин, нифедипин, комбинирланган дори воситаларидан амлодипин, индапамид, бисопролол, периндоприл аргинин, атеналол, атеналол, периндоприл аргинин, индапамид, валсартан, гидрохлоротиазид, валсартан, лисиноприл, периндоприл аргинин дори воситаларининг самарадорлигини эксперт баҳолаш бўйича баллар интеллектуал таҳлил усуллари асосида қайта ишланди.

2. Юрак ишемик касаллигини даволашда қўлланиладиган 95 та дори воситаларидан 8 таси энг юқори самарадорли, 13 таси юқори самарадор, 25 таси ўртача самарадорли, 48 таси паст самарадорли бўлгани аниқланди.

3. Тадқиқотлар натижаларига кўра, халқаро патентланмаган номдаги амлодипин бисопролол, амлодипин, комбинирланган дори воситаларидан амлодипин, валсартан, амлодипин, периндоприл аргинин таблеткалар дори препаратлари энг юқори ва юқори самарадорли эканлиги исботланди.

4. Юрак ишемик касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг самарадорлиги бўйича истеъмолни, таклиф ва талабни, самарадорликни мувозанатга солиш ҳамда таъминотни такомиллаштириш мумкин.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Панов А. В., Акчурин Р. С., Алекян Б. Г., Алехин М. Н., Аронов Д. М., Арутюнян Г. К., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Болдуева С. А., Бощенко А. А., Бубнова М. Г., Булкина О. С., Васюк Ю. А., Галявич А. С., Глезер М. Г., Голубев Е. П., Голухова Е. З., Гринштейн Ю. И., Давидович И. М., Ежов М. В., Завадовский К. В., Иртюга О. Б., Карпов Р. С., Кашталап В. В., Козиолова Н. А., Кореннова О. Ю., Космачева Е. Д., Кошельская О. А., Кухарчук В. В., Лопатин Ю. М., Меркулов Е. В., Миронов В. М., Марцевич С. Ю., Миролюбова О. А., Михин В. П., Недошивин А. О., Никулина Н. Н., Никулина С. Ю., Олейников В. Э., Панченко Е. П., Перепеч Н. Б., Петрова М. М., Протасов К. В., Саидова М. А., Самко А. Н., Сергиенко И. В., Синицын В. Е., Скибицкий В. В., Соболева Г. Н., Шалаев С. В., Шапошник И. И., Шевченко А. О., Ширяев А. А., Шляхто Е. В., Чумакова Г. А., Якушин С. С. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 29 (9). 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110. EDN HHJJUT.

2. Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10. – № 2. – С. 69-79.

3. Жмуров Д.В., Парфентева М.А. Семенова Ю.В. Ишемическая болезнь сердца. «Colloquium-journal» / Medical sciences. – 2020, Тюмен, Российская Федерация. – № 29 (81). – С. 30-37. DOI: 10.24412/2520-2480-2020-2981-32-37.

4. Жарилкасинова Г. Ж., Ахроров Ж. Х. Иккинчи тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллиги бор беморларни стентлаш амалиётидан кейин антиромботик терапия натижалари // Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali. – 2025. – № 26 (09). – 74-79-б.

5. Нарзикулов У.З., Жўраев И. Ғ., Хасанжанова Ф. О., Санакулов Ж. М. Юрак ишемик касаллиги натижасида вафот этганларда миокарддаги гистологик ўзгаришларнинг мавсумий хусусиятлари ва уларнинг суд-тиббий аҳамияти // Tibbiyot Asoslari. – № 10. – 2026. Jild. 1. 92-96-б.

6. Ахмедов А. Т., Ахроров Ж. Х. Юрак ишемик касаллиги бор беморларни стентлаш амалиётидан кейин антиромботик терапия натижалари // Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии.– 2025. – 8 (№ 13). 124-129-б. https://tbcenter.uz/.

7. Нарзикулов У. З., Жўраев И. Ғ., Хасанжанова Ф. О., Санакулов Ж. М. Қиш мавсумида юрак ишемик касаллиги оқибатида вафот этганларда миокарддаги морфологик ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятлари // Bulletin of the Association of Pulmonologists of Central Asia.– 2026. –13 (№18). 150-155-б. https://tbcenter.uz/.

8. Эшбаев Э. А., Аллаберганов Д. Ш., Ботиров Д. А., Аллаберганов Д.Ш., Шукурова Ю. У. Сурункали юрак ишемик касаллигида миокардни ёшга доир патоморфологик ўзгариши // Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali. – Тошкент, 2025. – № 27 (10). – Vol. 1. 132-140-б.

9. Suyunov N. D., Alimova X. R., Ikramova G. M. Yurak ishemik kasalligida qo‘llaniladigan dori vositalariga talab ko‘rsatkichlarini baholash // Тиббиёт ва спорт. Medicine and sport. – Тошкент, 2025. – № 2. 119–124-b.

10. Suyunov N. D., Alimova X. R. q., Hasanov F. O. Yurak ishyemik kasalligida qo‘llaniladigan dori vositalariga taklif ko‘rsatkichlarini baholash // Farmatsevtika jurnali. "Ibn-Sino" nashriyot. – Toshkent, 2025. – № 5. – 16-21-b.

11. Суюнов Н.Д. Фармакоэкономические исследования лекарственного обеспечения хрониче ской обструктивной болезни легких в Узбекистане // Пульмонология. – Москва, 2011. – № 3. – С. 64–69.

UDC: 618.177-089.888.11:611.018.54

IMPACT OF GLYCOSAMINOGLYCAN-ENRICHED TRANSFER MEDIA ON THE PROLONGATION OF EUPLOID EMBRYO IMPLANTATION IN AGE-STRATIFIED PATIENTS WITH RECURRENT ASSISTED REPRODUCTIVE FAILURES

Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna *- Professor, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina.*
E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2398-3711
Kudratova Dilnoza Sharifovna - *Associate professor, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, pediatric gynecology. Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan.*
E-mail: dilnoza.kudratova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-9961-5695

Abstract. PGT-A improves embryo selection, but transferring a euploid blastocyst does not guarantee pregnancy, highlighting the role of the macromolecular environment during transfer.

To evaluate the age-stratified clinical efficacy of hyaluronic acid (HA)-enriched transfer media during frozen euploid embryo transfers (FET) in patients with recurrent implantation failure (RIF). A prospective cohort study analyzed 309 FET cycles (228 patients, 3 previous failed attempts) stratified into three age cohorts: 24–30, 31–36, and 37–43 years. The intervention track used HA-enriched medium (0.5 mg}, n=53), and the reference track used standard CSCM (n=256). For patients 36 years old, no significant differences in outcomes were found (p > 0.05).

However, in the 37–43 age group (n=89), HA-enriched media significantly reduced early pregnancy losses from 69.2% to 11.1% (p = 0.004). Consequently, the live birth rate (LBR) per clinical pregnancy rose from 30.8% to 88.9% (p = 0.004). Macromolecular enrichment does not alter primary nidation markers in younger cohorts but shows a strong protective effect against first-trimester losses in advanced maternal age patients. It is recommended for targeted use in FET cycles for women over 37 with a history of RIF.

Keywords: assisted reproductive technology, frozen embryo transfer, hyaluronic acid, EmbryoGlue, advanced maternal age, early pregnancy loss.

Annotatsiya. PGT-A (preimplantatsion genetik test – aneuploidiya uchun) embriyon seleksiyasini yaxshilaydi, biroq euploid blastotsistni ko‘chirish homiladorlikni kafolatlamaydi, bu ko‘chirish jarayonida makromolekulyar muhitning rolini ko‘rsatadi.

Maqsad – takroriy implantatsion muvofiqqatsizlik (RIF) bo‘lgan bemorlarda muzlatilgan euploid embriyon ko‘chirish (FET) davrida gialuron kislotasi (HA) bilan boyitilgan transfer muhitining yoshga qarab klinik samaradorligini baholash. Prospektiv kogortli tadqiqot 309 FET tsiklini (228 bemor, 3 ta oldingi muvaffaqiyatsiz urinish) tahlil qildi, ular uchta yosh guruhiga ajratildi: 24–30, 31–36 va 37–43 yosh. Tajriba guruhida HA-boyitilgan muhit (0,5 mg, n=53) ishlatilgan, nazorat guruhida esa standart CSCM (n=256) qo‘llanilgan. 36 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda natijalarda sezilarli farq topilmadi (p > 0,05).

Biroq, 37–43 yosh guruhida (n=89) HA-boyitilgan muhit erta homiladorlik yo‘qotishlarini 69,2% dan 11,1% gacha sezilarli darajada kamaytirdi (p = 0,004). Natijada, klinik homiladorlikka to‘g‘ri kelgan tirik tug‘ish ko‘rsatkichi (LBR) 30,8% dan 88,9% gacha ko‘tarildi (p = 0,004). Makromolekulyar boyitish yoshroq guruhlarda birlamchi nidatsiya ko‘rsatkichlarini o‘zgartirmaydi, lekin katta yoshdagi (keksa yoshdagi) onalarda birinchi trimestr yo‘qotishlariga qarshi kuchli himoya ta’sirini ko‘rsatadi. RIF tarixi bo‘lgan 37 yoshdan oshgan ayollarda FET tsikllarida maqsadli qo‘llash tavsiya etiladi.

Kalit so‘zlar: yordamchi reproduktiv texnologiya, muzlatilgan embriyon ko‘chirish, gialuron kislotasi, EmbryoGlue, keksa onalik yoshi, erta homiladorlik yo‘qotishi.

Аннотация. PGT-A улучшает отбор эмбрионов, однако перенос эуплоидного бластоциста не гарантирует наступления беременности, что подчёркивает роль макромолекулярного окружения во время переноса.

Цель — оценить возрастную клиническую эффективность трансферной среды, обогащённой гиалуроновой кислотой (ГК), при криопереносе эуплоидных эмбрионов (FET) у пациенток с повторной имплантационной недостаточностью (RIF). В проспективном когортном исследовании проанализировано 309 циклов FET (228 пациенток, 3 предыдущие неудачные попытки), стратифицированных по трём возрастным группам: 24–30, 31–36 и 37–43 года. В интервенционной группе использовалась среда, обогащённая ГК (0,5 мг, n=53), в контрольной — стандартная CSCM (n=256). У пациенток до 36 лет значимых различий в исходах не выявлено ($p > 0,05$).

Однако в группе 37–43 лет (n=89) среда с ГК достоверно снизила частоту ранних потерь беременности с 69,2% до 11,1% ($p = 0,004$). Соответственно, показатель живорождений (LBR) на клиническую беременность повысился с 30,8% до 88,9% ($p = 0,004$). Макромолекулярное обогащение не изменяет первичные показатели нидации в младших возрастных группах, но демонстрирует выраженный защитный эффект против потерь в первом триместре у пациенток старшего репродуктивного возраста. Рекомендуется для таргетного применения в циклах FET у женщин старше 37 лет с наличием RIF в анамнезе.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, криоперенос эмбрионов, гиалуроновая кислота, EmbryoGlue, поздний репродуктивный возраст, ранняя потеря беременности.

Introduction. The use of frozen embryo transfer (FET) with complete cycle segmentation has become a primary approach in reproductive medicine. This method lowers the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and allows the endometrial lining to develop under more physiological conditions, free from the supra-physiological estrogen levels associated with fresh stimulation cycles. Furthermore, screening blastocysts via Next-Generation Sequencing (NGS) within a PGT-A framework minimizes chromosomal aneuploidies as a cause of implantation failure.

However, even when transferring a cytogenetically normal blastocyst, successful implantation rates remain around 50–60%, with outcomes declining further in patients of advanced maternal age (37 years old). This ongoing decline highlights a key barrier in reproductive workflows: the phase of apposition and physical adherence of the blastocyst to the maternal decidua. Successful nidation requires close chronological and biochemical synchronization between the developing blastocyst and the receptive endometrium. Naturally, hyaluronic acid (HA)—a high-molecular-weight glycosaminoglycan—serves as an endogenous mediator during this phase, with its concentration in uterine secretions peaking during the window of implantation (WOI). Hyaluronic acid binds to specific transmembrane CD44 receptors expressed on both the outer trophectoderm of the blastocyst and the surface epithelium of the endometrium. Commercial transfer media supplemented with high-density HA and recombinant albumin (such as EmbryoGlue) were designed to mimic this microenvironment. Nevertheless, systematic reviews and international meta-analyses show conflicting results, with some reporting gains in live birth rates and others finding no clear benefit over standard culture solutions. This inconsistency likely stems from a lack of precise patient stratification. Therefore, it is clinically valuable to evaluate the age-specific effects of HA-augmented media, particularly in patients with a history of recurrent implantation failure (RIF).

Materials and Methods. A prospective cohort study was conducted at a specialized reproductive center, evaluating 309 frozen-thawed embryo transfers among 228 patients (with some individuals undergoing multiple independent cycles). Every participant had an anamnestically confirmed history of 3 failed ART cycles despite the transfer of morphologically optimal embryos. A key requirement for inclusion was the confirmed euploid status of the blastocysts, verified via high-resolution Next-Generation Sequencing (NGS). Quantitative screening of all 23 pairs of chromosomes followed standard laboratory protocols after laser-assisted trophectoderm biopsy on day 5 or 6 of embryo development. The study population was divided into two clinical tracks based on the medium utilized during the transfer procedure:

1. Intervention Subgroup (n=53 transfers): Approximately 10 to 30 minutes before uterine transfer, the thawed euploid blastocyst was incubated in a specialized macromolecular medium enriched with low- and high-molecular-weight hyaluronic acid (0.5 mg/mL) and human serum albumin (EmbryoGlue, Vitrolife). The transfer catheter was filled with this same medium.
2. Reference Subgroup (n=256 transfers): Blastocyst transfer followed standard protocols using a baseline, serum-free Continuous Single Culture Medium (CSCM, Irvine Scientific).

To analyze age-dependent variations, the study population was stratified into three age ranges: young reproductive age (24–30 years), optimal/mature reproductive age (31–36 years), and advanced maternal age (37–43 years). Endometrial preparation was performed using artificial hormone replacement therapy (HRT), combining oral micronized estradiol with sequential progesterone support monitored via transvaginal ultrasound. The embryo transfer was performed under ultrasound guidance on the 6th day of documented progesterone exposure. Clinical pregnancy was confirmed by ultrasound visualization of an intrauterine gestational sac with active fetal cardiac movement 21 days post-transfer. Early pregnancy loss (miscarriage) was defined as spontaneous abortion or missed abortion occurring before 12 completed weeks of gestation. The primary outcome measure was the Live Birth Rate (LBR) per clinical pregnancy. Statistical evaluation utilized Pearson's x^2 test and Fisher's exact test for small sample sizes, with relative risks (RR) and odds ratios (OR) computed at a 95% confidence interval (CI).

Results and Discussion. An aggregate statistical analysis of the total unstratified study population showed no significant advantages for the macromolecular transfer medium. The clinical pregnancy rate within the EmbryoGlue cohort reached 32.1% (17/53), while the standard CSCM reference cohort achieved 43.8% (112/256); this difference did not reach statistical significance ($p = 0.11$). The global live birth rate (LBR) per clinical pregnancy was also comparable between the two groups, at 88.2% (15/17) versus 80.4% (90/112), respectively ($p = 0.44$).

However, age-stratified analysis revealed distinct clinical trends across the different age groups (Table 2).

Table 2. Stratified Clinical Outcomes of Euploid Frozen Embryo Transfers Based on Maternal Age and Transfer Medium

Age Group / Clinical Outcome	Hyaluronic Acid Medium (EmbryoGlue)	Standard Medium (CSCM)	Statistical Significance (p)
Cohort: 24–30 Years (n=92 cycles)			
Clinical Pregnancy Rate, % (n)	33.3% (3/9)	48.2% (40/83)	p = 0.40
Early Pregnancy Loss (<12 weeks), %	0.0% (0/3)	10.0% (4/40)	p = 0.56
Live Birth Rate (LBR) per Pregnancy, %	100.0% (3/3)	90.0% (36/40)	p = 0.56
Cohort: 31–36 Years (n=128 cycles)			
Clinical Pregnancy Rate, % (n)	22.2% (5/22)	43.4% (46/106)	p = 0.06
Early Pregnancy Loss (<12 weeks), %	20.0% (1/5)	13.0% (6/46)	p = 0.67
Live Birth Rate (LBR) per Pregnancy, %	80.0% (4/5)	87.0% (40/46)	p = 0.67
Cohort: 37–43 Years (n=89 cycles)			
Clinical Pregnancy Rate, % (n)	40.9% (9/22)	38.8% (26/67)	p = 0.86
Early Pregnancy Loss (<12 weeks), %	11.1% (1/9)	53.8% (14/26)	p = 0.004*
Live Birth Rate (LBR) per Pregnancy, %	88.9% (8/9)	30.8% (8/26)	p = 0.004*

** Significant differences (p < 0.05)*

In the 24–30 and 31–36 age categories, the addition of hyaluronic acid did not lead to altered clinical outcomes. The standard medium tracked a non-significant percentage increase in primary clinical pregnancies. In contrast, the advanced maternal age group (37–43 years, n=89 transfers) demonstrated a clear difference. While the initial clinical pregnancy rates were nearly identical—40.9% in the HA group versus 38.8% in the standard group (p = 0.86)—the outcomes diverged significantly during the first trimester. This suggests that hyaluronic acid does not directly change the ability of a euploid blastocyst to attach to the endometrial wall.

However, tracking the ongoing pregnancies revealed a significant protective effect. In the standard medium track, early pregnancy losses reached 53.8% (comprising 12 missed abortions

at 6–8 weeks and 2 spontaneous miscarriages). Conversely, the EmbryoGlue cohort experienced only an 11.1% loss rate (1 documented missed abortion). As a result, the live birth rate (LBR) per clinical pregnancy rose to 88.9% with the HA medium, compared to 30.8% with the baseline medium (p = 0.004). The biological mechanism for this age-specific effect relates to changes in the extracellular matrix of the aging endometrium and its viscoelastic properties. In patients older than 37 years, subclinical stromal fibrosis, reduced microcirculation, and decreased expression of endogenous glycosaminoglycans on the surface of pinopodes can occur even with appropriate hormonal preparation. Transferring an embryo in a standard, low-viscosity fluid can expose the blastocyst to hydrodynamic forces inside the uterine cavity after catheterization, which may disrupt its spatial orientation relative to the receptive fields of the endometrium. Under these conditions, primary attachment may occur suboptimally, increasing the risk of micro-detachments or asynchrony. Because the embryo is euploid, its internal developmental potential drives continued growth, but defective early placentation can lead to chorionic detachment, retrochorial hematomas, and early pregnancy loss by weeks 7–8. The high-density hyaluronic acid in EmbryoGlue increases the viscosity of the transfer solution. This medium blends with uterine secretions and helps stabilize the blastocyst at the deposition site. This support promotes steady adhesion between the HA medium, the CD44 receptors on the trophectoderm, and the CD44 receptors on the endometrium. This close contact supports stable interstitial invasion of the trophoblast, reducing the risk of early micro-detachments. In younger women (\le 36 years old), the endogenous extracellular matrix is typically preserved and uterine fluid viscosity remains optimal, meaning macromolecular supplementation provides no significant clinical benefit.

Conclusion. Routine, non-selective use of hyaluronic acid-enriched transfer media for all patients with a history of RIF does not show a statistically significant advantage over standard, serum-free alternatives. The clinical utility of the high-viscosity HA medium is concentrated in the advanced maternal age cohort (37–43 years old). In this group, it significantly reduced early pregnancy losses from 53.8% to 11.1% (p = 0.004), raising the live birth rate per pregnancy to 88.9%. Targeted use of HA-supplemented media is indicated for patients older than 37 years with a history of recurrent implantation failure.

REFERENCES

1. Kudratova, D. Sh., & Ikhtiyarova, G. A. (2023). Optimization of preconception preparation in women with a history of recurrent implantation failure. *News of Dermatology and Reproductive Health*, 2(102), 45–49.
2. Khakimova, G. A., Khodjaeva, A. S., & Kudratova, D. Sh. (2024). Significance of the resistance index (RI) of spiral arteries in the assessment of endometrial receptivity. *Achievements of Science and Education*, 5(93), 71–75.
3. Ruiz-Alonso, M., & Simon, C. (2024). Personalizing embryo transfer: an update on clinical trials and macromolecular media. *Human Reproduction*, 39(5), 941–950. https://doi.org/10.1093/humrep/deae062
4. Pirtea, P., & de Ziegler, D. (2023). Recurrent implantation failure: fact or fiction? *Fertility and Sterility*, 120(1), 15–22. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.05.155
5. Capalbo, A., Poli, M., & Rienzi, L. (2021). Human preimplantation embryos and their developmental potential after PGT-A. *Human Reproduction Update*, 27(2), 320–341. https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa048
6. Kitaya, K., & Yasuo, T. (2022). Endometrial extracellular matrix and aging: macromolecular shifts in reproductive failures. *American Journal of Reproductive Immunology*, 88(2), e13568. https://doi.org/10.1111/aji.13568

7. Moreno, I., & Simon, C. (2023). Endometrial macromolecular environment and its shift in advanced maternal age. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(7), 411–424. https://doi.org/10.1038/s41574-023-00811-w
8. Kudratova, D. Sh., Ikhtiyarova, G. A., & Davlatov, S. S. (2020). Medical and social problems of the development of congenital malformations during a pandemic. *International Journal of Pharmaceutical Research*.

UDC: 618.177-089.888.11-047.58:57.044

INTEGRATIVE SYSTEM FOR BIOINFORMATIC PREDICTION OF REPRODUCTIVE TOXICITY AND EMBRYOLOGICAL FAILURE IN COUPLES WITH RECIDIVISTIC ART DISRUPTIONS

Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna *- Professor, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina.*
E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2398-3711
Kudratova Dilnoza Sharifovna - *Associate professor, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, pediatric gynecology. Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan.*
E-mail: dilnoza.kudratova@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-9961-5695

Abstract. To develop and clinically validate an integrated bioinformatic model based on gradient boosting decision trees for individual assessment of gamete/embryo quality and forecasting the morphological block during *in vitro* development in couples with recurrent implantation failure (RIF) under combined toxic-infectious exposure. A prospective comprehensive evaluation of 228 couples undergoing ICSI cycles was carried out. The cohort was stratified into Group I (RIF history, n=95), Group II (successful first/second IVF attempts, n=95), and Group III (healthy oocyte donors, n=38). Somatic and lifestyle variables were measured via HOMA-IR, the PSM-25 scale, and quantitative multiplex PCR-RT for latent HPV/HSV load. Embryological trajectories were assessed using continuous single-culture incubation systems and standard Gardner scoring. Couples facing persistent RIF exhibited compromised follicular response (6.4 ± 1.1 retrieval yield) paired with an increased rate of cellular oocyte degeneration (9.4%). The deployment of the bioinformatic tree algorithm demonstrated that subclinical insulin resistance combined with female tobacco exposure represented the highest information gain weights (0.34 and 0.28, respectively). The synchronous coexistence of regular smoking and latent viral presence synergistically aggravated morphological disruptions, resulting in a 43% collapse in high-tier blastulation rates (OR = 4.82; 95%CI: 2.34–9.12; $p < 0.001$). The non-linear convergence of modifiable toxic, metabolic, and infectious stressors generates severe microenvironmental free-radical damage within the growing follicle, interrupting spindle configuration and decreasing blastocyst usability. The bioinformatic assessment platform enables clinician shifts toward mandated cycle segmentation ("Freeze-all") and preimplantation aneuploidy testing (PGT-A) before executing failed embryo replacements.

Keywords: assisted reproductive technologies, recurrent implantation failure, oogenesis, oxidative stress, artificial intelligence, machine learning, gradient boosting.

Аннотация. Разработать и клинически валидировать интегративную биоинформационную модель на основе решающих деревьев градиентного бустинга для индивидуальной оценки качества гамет/эмбрионов и прогнозирования морфологического блока в процессе развития *in vitro* у супружеских пар с повторными

неудачами имплантации (ПНИ) в условиях сочетанного токсико-инфекционного воздействия. Проведена проспективная комплексная оценка 228 супружеских пар, проходивших циклы ИКСИ. Когорта была стратифицирована на Группу I (ПНИ в анамнезе, n=95), Группу II (успешные первая/вторая попытки ЭКО, n=95) и Группу III (здоровые доноры ооцитов, n=38). Соматические переменные и переменные образа жизни оценивались с помощью HOMA-IR, шкалы PSM-25 и количественной мультиплексной ПЦР-РВ на определение латентной нагрузки ВПЧ/ВПГ. Эмбриологические траектории оценивали с использованием систем непрерывного инкубирования в одиночной культуре и стандартной шкалы Гарднера. Пары, столкнувшиеся с персистирующими ПНИ, продемонстрировали угнетенный фолликулярный ответ (выход 6,4 ± 1,1 полученных ооцитов) в сочетании с повышенной частотой клеточной дегенерации ооцитов (9,4%). Развертывание биоинформационного алгоритма деревьев показало, что субклиническая инсулинорезистентность в сочетании с воздействием табакокурения у женщин представляли собой наибольшие веса прироста информации (0,34 и 0,28 соответственно). Синхронное сосуществование регулярного курения и латентного присутствия вирусов синергетически усугубляло морфологические нарушения, приводя к 43%-ному коллапсу частоты формирования бластоцист высшего качества (OR = 4,82; 95% CI: 2,34–9,12; p < 0,001). Нелинейная конвергенция модифицируемых токсических, метаболических и инфекционных стрессоров вызывает выраженное свободнорадикальное повреждение микроокружения внутри созревающего фолликула, нарушая конфигурацию веретена деления и снижая пригодность бластоцист. Биоинформационная оценочная платформа позволяет клиницистам перейти к обязательной сегментации цикла («Freeze-all») и преимплантационному генетическому тестированию на анеуплоидии (ПГТ-А) перед проведением повторных переносов эмбрионов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, повторные неудачи имплантации, оогенез, оксидативный стресс, искусственный интеллект, машинное обучение, градиентный бустинг

Annotatsiya. Birgalikda toksik-infeksion ta'sir ostida bo'lgan, implatatsiyaning takroriy muvaffaqiyatsizligi (ITM) mavjud bo'lgan er-xotinlarda gameta/embrion sifatini individual baholash va *in vitro* rivojlanish davridagi morfologik blokni prognoz qilish uchun gradientli busting qaror daraxtlariga asoslangan integratsiyalashgan bioinformatik modelni ishlab chiqish va klinik jihatdan tasdiqlash. ICSI tsikllaridan o'tayotgan 228 ta er-xotinning prospektiv kompleks baholanishi amalga oshirildi. Kogorta I guruh (ITM anamnezi, n=95), II guruh (birinchi/ikkinchi muvaffaqiyatli EKO urinishlari, n=95) va III guruh (sog'lom oocit donorlari, n=38)ga stratifikatsiya qilindi (ajratildi). Somatik va turmush tarzi o'zgaruvchilari HOMA-IR, PSM-25 shkalasi va yashirin HPV/HSV yuki uchun miqdoriy multipleks PCR-RT orqali o'lchandi. Embrional traektoriyalar uzluksiz bir madaniyatli (single-culture) inkubatsiya tizimlari va standart Gardner shkalasi yordamida baholandi. Doimiy ITMga duch kelgan er-xotinlar hujayrali oocit degeneratsiyasining oshishi (9,4%) bilan birgalikda susaygan folikulyar javobni (6,4 ± 1,1 olingan oocit miqdori) ko'rsatdilar. Bioinformatik daraxt algoritmining qo'llanilishi ayollardagi subklinik insulin rezistentligi va tamaki iste'moli birgalikda eng yuqori axborot o'sishi (information gain) vaznini (mos ravishda 0,34 va 0,28) taqdim etishini ko'rsatdi. Muntazam chekish va yashirin virus mavjudligining sinxron ravishda birga kelishi morfologik buzilishlarni sinergetik ravishda og'irlashtirdi, bu esa yuqori sifatli blastulizatsiya ko'rsatkichlarining 43% ga kollapsiga (pasayishiga) olib keldi (OR = 4,82; 95% CI: 2,34–9,12; p < 0,001). O'zgartirilishi mumkin bo'lgan toksik, metabolik va infeksion stressorlarning nochiziqli yaqinlashishi o'sayotgan folikula ichidagi mikromuhitda og'ir erkin radikalli shikastlanishni keltirib chiqaradi, bu bo'linish urchig'i (веретено деления) konfiguratsiyasini buzadi va blastocista yaroqliligini

kamaytiradi. Bioinformatik baholash platformasi shifokorlarga muvaffaqiyatsiz embrion almashtirishlarini amalga oshirishdan oldin tsiklning majburiy segmentatsiyasi ("Freeze-all") va implantatsiya oldi aneuploidiya testi (PGT-A) tomon o‘tish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: yordamchi reaktiv texnologiyalar, implantatsiyaning takroriy muvaffaqiyatsizligi, oogenez, oksidativ stress, sun’iy intellekt, mashinali o‘qitish, gradientli busting.

Introduction. The current stage of reproductive gynecology is characterized by a definitive plateau in the success rates of conventional *in vitro* fertilization (IVF) protocols. Despite the precise evolution of micromanipulation media and cultivation hardware, overcoming recurrent implantation failure (RIF) remains a formidable and highly debated dilemma in modern medicine [3, 5]. The majority of contemporary studies traditionally focus on identifying localized uterine rejection factors, structural-functional defects of the endometrium, or chronological shifts in the "window of implantation" [6]. Concurrently, the molecular-biological architecture of early embryogenesis indicates that a significant proportion of nidation failures is predetermined by the latent suboptimal degradation of gamete quality, which originates under the pressure of combined exogenous and metabolic factors [9].

The maturing human oocyte represents a metabolically labile micro-biosystem, the proper functioning of which is strictly dependent on the homeostasis of the follicular fluid. The infiltration of exogenous xenobiotics, subclinical inflammatory pressure, and peripheral insulin resistance are capable of inducing a cascade of cellular oxidative stress, which severely damages the mitochondrial apparatus of the granulosa and triggers long-term epigenetic modifications of the embryonic genome [7]. This pathogenic situation is critically aggravated by the presence of latent viral associations (specifically HPV and HSV) within the reproductive tract of the couple [9]. Unveiling the hidden non-linear relationships between lifestyle triggers, metabolic shifts, and infectious loads requires a major departure from classic linear statistical tools toward the predictive capabilities of machine learning systems and deep neural networks [1, 2, 4, 8].

Materials and methods.A comprehensive clinical and embryological trial was successfully conducted between 2023 and 2026 at a specialized Center for Reproductive Medicine (Tashkent). The digitized dataset accumulated the heterogeneous parameters of 228 infertile couples, representing 228 induced ICSI cycles. The clinical cohort was stratified into three representative groups:

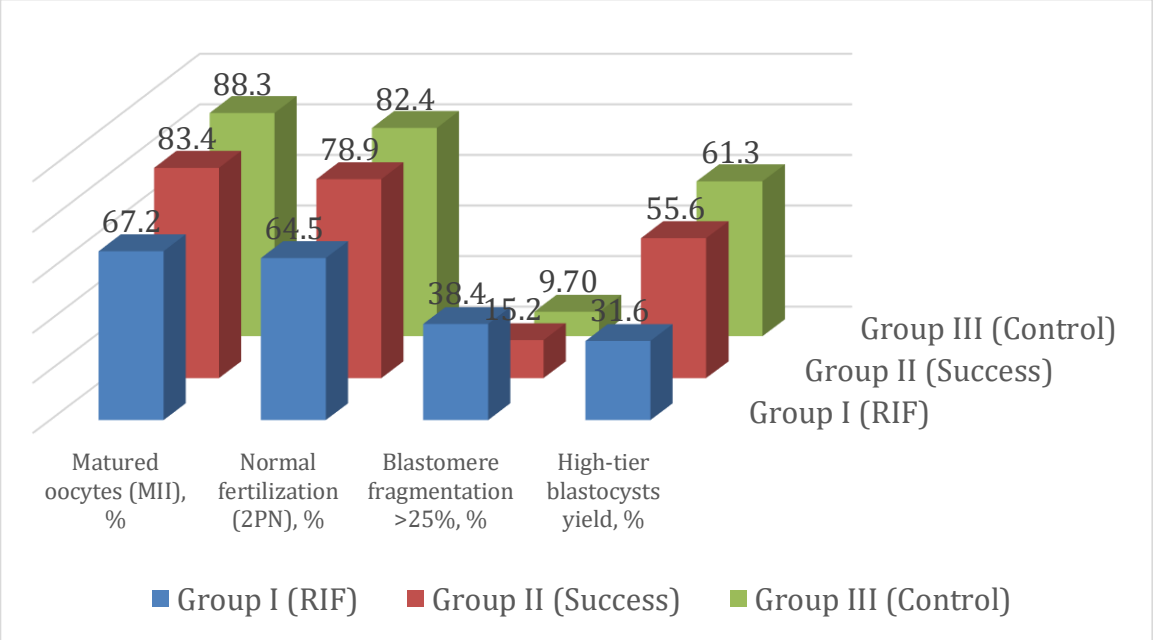
- Group I (n=95): The primary cohort consisting of women with a verified history of RIF (defined as \ge 3 consecutive failed transfers of morphologically optimal blastocysts).
- Group II (n=95): The active comparative group including patients who successfully achieved a progressive clinical pregnancy during their first or second ART attempt.
- Group III (n=38): The control cohort of conditionally healthy fertile women participating in voluntary oocyte donation programs.

The mean chronological age of the female cohort was established at 33.8 ± 4.8 years. Metabolic configurations were verified by evaluating fasting glucose and insulin levels followed by the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR threshold 2.5). The chronic psycho-emotional background was quantified using the validated PSM-25 distress scale. The infectious and viral profiles of both partners were evaluated using quantitative multiplex real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) to detect high-risk human papillomavirus (HPV) and herpes simplex virus (HSV-1, 2) DNA in cervical swabs and ejaculate samples. Controlled ovarian stimulation (COS) was fully standardized for all subjects using individual gonadotropin doses combined with GnRH antagonists. Embryo culture was performed in triple-gas COOK incubators (Ireland) utilizing continuous single-culture media (CSCM) without fluid replenishment. Morphological assessment of the emerging blastocysts on days 5–6 was carried out according to

the strict international Gardner grading system. To break through the limitations of conventional linear statistics and to rank the exact significance of individual pathogenic risks, a bioinformatic machine learning model based on gradient boosting decision trees (XGBoost framework, 10,000 training epochs) was successfully deployed. Mathematical processing of the data was performed using STATISTICA and SPSS software, utilizing the Mann-Whitney U-test, Pearson's X^2 test, and ROC-AUC metrics.

Results and discussion.The comparative data analysis verified severe suboptimal parameters of folliculogenesis and early preimplantation development in the RIF cohort (Picture 1).

Picture 1. Key embryological descriptors of ICSI cycle efficiency across the study groups



The significant suppression of the mean retrieved oocyte pool to 6.4 ± 1.1 in

Group I highlights a suppressed follicular response, which is continuously triggered by a subclinical chronic pelvic infectious background. The biological quality of the oocytes was deeply compromised: the MII maturity rate dropped to 67.2%, while intraoperative cellular degeneration ascended to a critical 9.4%. The phenomenon of extensive blastomere fragmentation on day 3 (38.4%) caused a downstream mathematical collapse in the final yield of top-quality blastocysts to 31.6%, practically cutting the successful group's parameters in half. To delineate the structure of non-linear risks, the tree algorithm processed the multi-dimensional dataset and extracted the exact feature importance using the Information Gain metric:

1. Peripheral tissue insulin resistance (HOMA-IR 2.5): information gain weight (Gain) — 0.34.
2. Female tobacco exposure (active or passive): Gain — 0.28.
3. Chronic psychological distress (PSM-25 >135 points): Gain — 0.21.
4. Persistent couple viral load (HPV/HSV): Gain — 0.17.

The evaluation of combined risk features unraveled a prominent toxic-infectious synergism. Isolated regular smoking by the female partner decreased the probability of obtaining top-tier AA/AB blastocysts by 14%. However, when regular tobacco usage converged with the persistent viral load of the couple, the predicted blastulation efficiency plummeted by 43%. The calculated Odds Ratio for this synergistic feature interaction reached: The physiological architecture of this synergism lies in the high permeability of the blood-follicle

barrier induced by free radicals and stress-driven cortisol levels. Circulating reactive oxygen

$$OR = 4.82 \quad (95\%\ \text{CI} : 2.34 - 9.12), \quad p < 0.001$$

species (ROS) and pro-inflammatory cytokines freely enter the follicular fluid, draining the internal pools of endogenous antioxidants (glutathione, superoxide dismutase) and disabling the mitochondrial respiratory chain of the cumulus cells. The subsequent acute deficiency of ATP limits the spindle alignment of the master oocyte, triggering a cellular meiotic block (MII drop to 67.2%), aberrant pronuclear formation, and subsequent developmental fragmentation. Concurrently, metabolic insulin resistance (HOMA-IR 2.5) provokes granulosa cell apoptosis via lipotoxicity, completely cutting off the gamete from its required trophic lines and causing advanced degeneration (9.4%). The bioinformatic model automatically tracks these variables to output the global Oocyte Quality Index (OQ_i). Crossing the critical threshold of 0.72 points serves as a clinical command to abort the empirical embryo transfer and switch to a mandatory cycle segmentation ("Freeze-all") pathway paired with comprehensive preimplantation genetic testing (PGT-A via NGS), preventing the futile transfer of aneuploid embryos.

Conclusion.Recurrent implantation failure is intrinsically coupled with a suboptimal environment for oogenesis and early embryonic cultivation, manifesting as a severe reduction in oocyte maturity (67.2% MII yield) and a twofold drop in top-quality blastulation rates (31.6%). Modifiable lifestyle stressors and a latent infectious profile act in precise synergy, multiplying local oxidative stress inside the follicular fluid and elevating embryological failure risks by 4.82 times ($p < 0.001$). The integration of bioinformatic tree models provides accurate forecasting of developmental blocks, validating the necessity of a target 2–3 month pre-conceptional protocol and automated cycle segmentation backed by PGT-A.

REFERENCES

1. Abhari S., Kavousi S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A): technological evolution and clinical outcomes // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2021. — Vol. 38, No. 9. — P. 2233–2245.
2. Bori L., Alegre L., Simon C. et al. Machine learning in reproductive medicine: predicting endometrial receptivity based on hormone levels and clinical features // *Hum. Reprod.* — 2023. — Vol. 38, No. 9. — P. 1721–1732.
3. Cimadomo D., Craciunas L., Alviggi C. et al. Definition of recurrent implantation failure: a systematic review // *Hum. Reprod.* — 2023. — Vol. 38, No. 8. — P. 1432–1445.
4. Erlich J. C., Seli E. Predictive modeling of progesterone shifts using deep neural networks in artificial FET cycles // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2024. — Vol. 41, No. 2. — P. 411–420.
5. Pirtea P., de Ziegler D. Recurrent implantation failure: fact or fiction? // *Fertil. Steril.* — 2023. — Vol. 120, No. 1. — P. 15–22.
6. Alieva T. M., Borovkova E. I. Chronic endometritis and endometrial receptivity: modern technologies for overcoming ART failures // *Akusherstvo i Ginekologiya*. — 2022. — No. 8. — P. 14–22.
7. Akhmedova Z. A., Nasirova Z. A. Epigenetic aspects of infertility in smoking women undergoing IVF cycles // *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. — 2023. — No. 4. — P. 112–115.
8. Niyazova S. A., Karimova M. M. The role of artificial intelligence and machine learning algorithms in optimizing the timing of progesterone support // *Information Technologies in Medicine*. — 2025. — No. 2. — P. 104–111.

9. Kudratova D. Sh., Ikhtiyarova G. A. Optimization of preconception care in women with a history of recurrent implantation failure // *News of Dermatology and Reproductive Health*. — 2023. — No. 2 (102). — P. 45–49.

УДК 616.34-002.4-053.31:575.17

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

Латипова Гули Гайратовна *- к.м.н., доцент кафедры Неонатологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников РУз.*
ORCID: 0009-0003-1371-3325, e-mail: guli_latipova@mail.ru.
Насирова Умида Ферузовна *- д.м.н., доцент, заведующая кафедрой Неонатологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников РУз.*
ORCID: 0000-0002-1361-6790, e-mail: unasirova20@gmail.com

Аннотация. В последние годы возрастает интерес к изучению генетических факторов, способных определять индивидуальные различия в восприимчивости новорожденных к НЭК. Полиморфные варианты генов, регулирующих иммунные и воспалительные реакции, могут влиять на активность сигнальных механизмов и интенсивность продукции провоспалительных цитокинов.

Результаты ранее проведенных исследований указывают на возможное участие отдельных генетических вариантов в формировании риска развития и тяжести НЭК, однако полученные данные остаются неоднозначными. Это обусловливает необходимость дальнейшего изучения генетических маркеров предрасположенности к заболеванию в различных популяциях.

Следует учитывать, что результаты молекулярно-генетических исследований НЭК могут различаться в зависимости от популяционных и клинических характеристик обследуемых групп. Полученные результаты поддерживают представление о том, что генетическая предрасположенность к НЭК является многофакторной и может быть связана с отдельными компонентами воспалительного ответа.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, полиморфизм генов IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G), недоношенный новорожденный.

Abstract. In recent years, increasing attention has been focused on the study of genetic factors that may determine individual differences in susceptibility to necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns. Polymorphic variants of genes involved in the regulation of immune and inflammatory responses may influence signaling pathways and the intensity of pro-inflammatory cytokine production.

Previous studies have indicated a potential role of individual genetic variants in determining the risk and severity of NEC; however, the findings remain inconsistent. This highlights the need for further investigation of genetic markers of susceptibility to the disease in different populations.

It should be noted that the results of molecular genetic studies of NEC may vary depending on the population and clinical characteristics of the study groups. The findings support the concept that genetic susceptibility to NEC is multifactorial and may be associated with individual components of the inflammatory response.

Keywords: necrotizing enterocolitis, IL17A rs2275913 (G-197A) gene polymorphism, IL6 rs1800795 (C-174G) gene polymorphism, preterm newborn.

Annotatsiya. So‘nggi yillarda yangi tug‘ilgan chaqaloqlarning NEKga moyilligidagi individual farqlarni aniqlashga qodir bo‘lgan genetik omillarni o‘rganishga qiziqish ortib bormoqda. Immun va yallig‘lanish reaksiyalarini boshqaruvchi genlarning polimorf variantlari signal mexanizmlarining faolligiga va yallig‘lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarish intensivligiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Ilgari o‘tkazilgan tadqiqotlar natijalari NEK rivojlanish xavfi va og‘irligining shakllanishida alohida genetik variantlarning ehtimoliy ishtirokini ko‘rsatadi, biroq olingan ma’lumotlar noaniqligicha qolmoqda. Bu esa turli populyatsiyalarda kasallikka moyillikning genetik markerlarini yanada chuqurroq o‘rganishni taqozo etadi.

Shuni hisobga olish kerakki, NEKning molekulyar-genetik tadqiqotlari natijalari tekshirilayotgan guruhlarning populyatsion va klinik xususiyatlariga qarab farq qilishi mumkin. Olingan natijalar NEKga genetik moyillik ko‘p omilli bo‘lib, yallig‘lanish javobining alohida tarkibiy qismlari bilan bog‘liq bo‘lishi mumkinligi haqidagi fikrni qo‘llab-quvvatlaydi.

Kalit so‘zlar: nekrotik enterokolit, IL17A rs2275913 (G-197A), IL6 rs1800795 (C-174G) genlari polimorfizmi, chala tug‘ilgan chaqaloq.

Введение. Некротизирующий энтероколит (НЭК) представляет собой одно из наиболее тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта у новорожденных, особенно часто встречающееся у детей с выраженной незрелостью. Клиническая значимость НЭК определяется не только тяжестью воспалительного поражения кишечника, но и возможностью развития деструктивных осложнений, включая некроз и перфорацию кишечной стенки, требующих интенсивной терапии и, в ряде случаев, хирургического вмешательства. Несмотря на достижения современной неонатологии, механизмы возникновения и прогрессирования НЭК остаются сложными и окончательно не установленными. Существенное значение в его развитии придается незрелости кишечного барьера и иммунной системы, нарушениям кишечной микробиоты, гипоксически-ишемическим воздействиям и чрезмерной активации воспалительного ответа [1, 2].

В последние годы возрастает интерес к изучению генетических факторов, способных определять индивидуальные различия в восприимчивости новорожденных к НЭК. Полиморфные варианты генов, регулирующих иммунные и воспалительные реакции, могут влиять на активность сигнальных механизмов и интенсивность продукции провоспалительных цитокинов. Результаты ранее проведенных исследований указывают на возможное участие отдельных генетических вариантов в формировании риска развития и тяжести НЭК, однако полученные данные остаются неоднозначными. Это обусловливает необходимость дальнейшего изучения генетических маркеров предрасположенности к заболеванию в различных популяциях [1, 3].

Особое место среди медиаторов воспалительного ответа занимает интерлейкин-6 (IL-6), участвующий в регуляции воспалительных и иммунных процессов. Изменение активности системы IL-6 может иметь значение при формировании воспалительного повреждения кишечника у новорожденных с НЭК. Franklin A.L. и соавт. изучали связь иммуномодулирующих однонуклеотидных полиморфизмов с НЭК у недоношенных детей и выявили ассоциацию варианта IL6 rs1800795 с повышенным риском развития заболевания и его более тяжелого течения. В частности, авторами была показана существенная разница в вероятности развития НЭК и заболевания III стадии у носителей данного генетического варианта [4]. Эти результаты свидетельствуют о

перспективности дальнейшего изучения полиморфизмов гена IL6 в качестве потенциальных генетических маркеров восприимчивости к НЭК.

Другим перспективным направлением является исследование генетических вариантов, участвующих в регуляции оси IL-23/IL-17. Интерлейкин-17 (IL-17) играет важную роль в иммунной защите слизистых оболочек, регуляции клеточного воспалительного ответа и привлечении нейтрофилов. Нарушение равновесия Th17-зависимых механизмов может способствовать развитию патологического воспалительного процесса в кишечнике. Tian J. и соавт. исследовали полиморфизмы генов IL23R и IL17 у недоношенных новорожденных и выявили ассоциации отдельных генетических вариантов с развитием НЭК [6]. Полученные авторами результаты подтверждают необходимость дальнейшего изучения генетических факторов, связанных с функционированием данного воспалительного пути.

Следует учитывать, что результаты молекулярно-генетических исследований НЭК могут различаться в зависимости от популяционных и клинических характеристик обследуемых групп. На выявляемость генетических ассоциаций потенциально влияют этническая структура выборки, ее объем, особенности клинического течения заболевания и другие характеристики пациентов. В связи с этим изучение частот аллелей и генотипов полиморфизмов провоспалительных цитокинов в различных популяциях имеет значение для подтверждения ранее установленных закономерностей и выявления возможных популяционно-специфических факторов генетической предрасположенности [3, 4].

Таким образом, изучение полиморфизмов IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) у новорожденных с НЭК является актуальным направлением молекулярно-генетических исследований. Определение особенностей распределения соответствующих аллелей и генотипов и оценка их возможной связи с развитием НЭК позволяют уточнить роль генетических факторов в формировании индивидуальной восприимчивости к заболеванию. Полученные результаты могут способствовать расширению представлений о механизмах патогенеза НЭК, а в дальнейшем — поиску генетических маркеров для идентификации новорожденных с повышенным риском развития заболевания и совершенствованию подходов к раннему прогнозированию его течения [1–6].

Цель исследования. Изучить распределение аллелей и генотипов полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) у новорожденных с некротизирующим энтероколитом и оценить их возможную ассоциацию с развитием заболевания.

Материалы и методы. В рамках данного исследования приняли участие 85 младенцев с диагностированным некротизирующим энтероколитом (НЭК) и 72 здоровых недоношенных ребёнка, сформировавших контрольную выборку. Базовые характеристики групп — гестационный возраст (в среднем 31,3 ± 2,0 недели при НЭК против 31,6 ± 1,8 недели в контроле; $p>0,05$), масса тела при рождении (в группе НЭК — 1780 ± 320 г, в контрольной группе — 1810 ± 310 г; $p>0,05$) и половая принадлежность (доля мальчиков составила 52 % в группе НЭК и 54 % в контрольной группе; $p>0,05$) — оказались статистически сопоставимыми, что обеспечивает достоверность последующего сравнительного анализа.

Состояние новорожденных при рождении оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. При наличии соответствующих данных учитывали необходимость проведения респираторной поддержки, продолжительность искусственной вентиляции легких, а также другие клинически значимые характеристики раннего неонатального периода.

Диагноз «некротизирующий энтероколит» подтверждался на основе комплекса клинических и инструментальных данных: системных признаков воспалительной реакции, непереносимости энтерального питания и характерных рентгенологических находок (пневматоз кишечника, пневатоз воротной вены, свободный газ в брюшной полости) согласно классификации Bell в адаптации Walsh и Kliegman [10]. Степень тяжести заболевания определялась по той же шкале.

В основной группе дополнительно проводили распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания. НЭК I стадии расценивали как подозрение на заболевание, II стадию — как подтвержденный НЭК, III стадию — как тяжелое течение с наличием системных и/или хирургических осложнений. В исследуемой группе преобладали пациенты со II–III стадиями заболевания, которые суммарно составили 76 % случаев.

Критериями включения в основную группу являлись наличие диагностированного НЭК, недоношенность и возможность проведения молекулярно-генетического исследования. В контрольную группу включали недоношенных новорожденных без клинических и инструментальных признаков НЭК, сопоставимых с основной группой по основным клинико-антропометрическим характеристикам.

Из исследования исключали новорожденных с врожденными аномалиями желудочно-кишечного тракта, хромосомными и другими генетическими заболеваниями, первичными иммунодефицитами, а также тяжелой сопутствующей соматической патологией, способной существенно влиять на течение воспалительного процесса и результаты генетического анализа.

Анализ полиморфных вариантов IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) проводился посредством ПЦР-амплификации с последующей рестрикционной фрагментацией. Молекулярный материал выделяли из образцов венозной крови, используя типовые коммерческие наборы реагентов. Контроль качества генотипирования обеспечивался путем повторного исследования 10 % случайно отобранных проб, при этом показатель воспроизводимости результатов не опускался ниже 98 %.

Для определения связи между генотипами локусов IL17A rs2275913 (G-197A), IL6 rs1800795 (C-174G) и вероятностью возникновения НЭК вычисляли отношение шансов (OR) вместе с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Статистическую достоверность различий в частотах генотипов между сравниваемыми группами оценивали по критерию хи-квадрат; в ситуациях, когда ожидаемая частота составляла менее 5, использовали точный критерий Фишера. Уровнем статистической значимости принимали значение $p<0,05$. Проверку соответствия распределения генотипов в контрольной выборке закону Харди — Вайнберга осуществляли с помощью точного теста. Для минимизации риска ложноположительных выводов при проведении множественных сравнений (включая анализ аллелей и трех генотипических вариантов) применялась поправка Бонферрони. Все вычисления были выполнены в среде программного обеспечения SPSS версии 23.0.

В соответствии с принципами биомедицинской этики исследование проводилось с соблюдением требований конфиденциальности и при наличии информированного согласия родителей или законных представителей детей на участие в исследовании.

Результаты. При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) между новорожденными с НЭК и детьми контрольной группы выявлены следующие изменения (Таблица 1).

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) у новорожденных с НЭК и в контрольной группе

Показатель	Основная группа, НЭК (n=85)	Контрольная группа (n=72)	OR (95% CI)	p
Аллель G	115 (67,65%)	93 (64,58%)	1,147 (0,717–1,833)	0,632
Аллель A	55 (32,35%)	51 (35,42%)	0,872 (0,546–1,394)	0,632
GG	37 (43,53%)	29 (40,28%)	1,143 (0,605–2,161)	0,746
GA	41 (48,24%)	35 (48,61%)	0,985 (0,526–1,846)	1,000
AA	7 (8,24%)	8 (11,11%)	0,718 (0,247–2,087)	0,594

При анализе полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) в основной группе новорожденных с НЭК аллель G выявлялся в 67,65% случаев (115 аллелей), а аллель A — в 32,35% (55 аллелей). В контрольной группе из 72 детей частота аллеля G составила 64,58% (93 аллеля), аллеля A — 35,42% (51 аллель). Статистически значимых различий по частоте аллелей между группами не выявлено (p=0,632; OR=1,147; 95% CI: 0,717–1,833).

Генотип GG определялся у 37 (43,53%) новорожденных основной группы и у 29 (40,28%) детей контрольной группы; статистически значимой ассоциации генотипа GG с развитием НЭК не выявлено (p=0,746; OR=1,143; 95% CI: 0,605–2,161). Генотип GA встречался у 41 (48,24%) ребенка основной группы и у 35 (48,61%) детей контрольной группы (p=1,000; OR=0,985; 95% CI: 0,526–1,846). Генотип AA выявлялся у 7 (8,24%) детей с НЭК и у 8 (11,11%) детей контрольной группы; статистически значимых различий также не установлено (p=0,594; OR=0,718; 95% CI: 0,247–2,087). Таким образом, в рамках данного модельного распределения статистически значимой ассоциации полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) с развитием НЭК не выявлено.

При изучении распространения аллелей и генотипов полиморфного локуса IL6 rs1800795 (C-174G) среди новорожденных, страдающих некротизирующим энтероколитом (НЭК), и детей из контрольной группы, были обнаружены существенные статистические расхождения в частоте встречаемости конкретных аллельных и генотипических форм (Таблица 2).

Таблица 2. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G)

Показатель	Основная группа, НЭК (n=85)	Контрольная группа (n=72)	OR (95% CI)	p
Аллель C	38 (22,35%)	57 (39,58%)	0,439 (0,269–0,718)	0,001
Аллель G	132 (77,65%)	87 (60,42%)	2,276 (1,392–3,721)	0,001
CC	3 (3,53%)	12 (16,67%)	0,183 (0,049–0,677)	0,005
CG	32 (37,65%)	33 (45,83%)	0,714 (0,377–1,351)	0,299
GG	50 (58,82%)	27 (37,50%)	2,381 (1,251–4,532)	0,008

Аллель C в основной группе выявлялся у 38 новорожденных (22,35%), тогда как в контрольной группе его частота составила 57 случаев (39,58%). Таким образом, аллель C встречался достоверно реже среди детей с НЭК. Выявленная разница была статистически значимой (OR=0,439; 95% CI: 0,269–0,718; p=0,001).

Противоположная тенденция отмечена для аллеля G, который определялся у 132 (77,65%) новорожденных основной группы и у 87 (60,42%) детей контрольной группы. Частота аллеля G была достоверно выше у детей с НЭК (OR=2,276; 95% CI: 1,392–3,721; p=0,001).

При анализе генотипического распределения генотип CC выявлялся у 3 (3,53%) новорожденных с НЭК и у 12 (16,67%) детей контрольной группы. Таким образом, его

частота в основной группе была существенно ниже, чем в контроле (OR=0,183; 95% CI: 0,049–0,677; p=0,005).

Гетерозиготный генотип CG определялся у 32 (37,65%) детей основной группы и у 33 (45,83%) детей контрольной группы. Несмотря на более низкую частоту данного генотипа среди новорожденных с НЭК, различия статистически значимыми не являлись (OR=0,714; 95% CI: 0,377–1,351; p=0,299).

Наиболее выраженная ассоциация была установлена при анализе генотипа GG. Он выявлялся у 50 (58,82%) новорожденных основной группы и у 27 (37,50%) детей контрольной группы. Частота генотипа GG была достоверно выше среди детей с НЭК (OR=2,381; 95% CI: 1,251–4,532; p=0,008).

Таким образом, анализ полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G) выявил согласованную направленность различий: аллель C и генотип CC встречались реже у новорожденных с НЭК, тогда как аллель G и генотип GG — чаще. Для генотипа CG статистически значимой ассоциации с развитием НЭК не установлено.

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают значимость генетических факторов регуляции воспалительного ответа в формировании предрасположенности к некротизирующему энтероколиту. При этом анализ двух исследованных полиморфизмов — IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) — продемонстрировал различный характер их взаимосвязи с НЭК. Если для полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G) были выявлены статистически значимые различия по отдельным аллелям и генотипам, то для IL17A rs2275913 (G-197A) достоверных межгрупповых различий обнаружено не было.

Наиболее выраженные различия в настоящем исследовании получены при анализе полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G). У новорожденных с НЭК аллель C встречался достоверно реже, чем в контрольной группе, тогда как частота аллеля G, напротив, была существенно выше. Аналогичная направленность выявлена при анализе генотипов: генотип CC значительно реже определялся среди детей с НЭК, в то время как генотип GG встречался достоверно чаще. Полученная совокупность результатов позволяет предположить, что в исследуемой выборке именно G-аллель и GG-генотип могут быть связаны с повышенной восприимчивостью к развитию НЭК, тогда как C-аллель и CC-генотип характеризуются обратной направленностью ассоциации.

Выявленная нами связь IL6 rs1800795 (C-174G) с НЭК представляет особый интерес в сопоставлении с результатами Franklin A.L. и соавт. В их исследовании, включавшем 184 новорожденных, была выявлена ассоциация полиморфизма IL6 rs1800795 с развитием НЭК у недоношенных детей европейского происхождения: носители соответствующего варианта имели более высокую вероятность развития заболевания, а также НЭК III стадии.

Кроме того, генетические ассоциации могут существенно зависеть от популяционного состава выборки. Обзор генетической предрасположенности к НЭК также отмечает неоднородность результатов исследований цитокиновых полиморфизмов и возможное влияние этнических особенностей на выявляемость ассоциаций. Поэтому выявленная нами связь IL6 rs1800795 (C-174G) с НЭК представляет самостоятельный интерес и требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Полученные результаты по IL17A rs2275913 (G-197A), напротив, не выявили статистически значимой связи исследуемого полиморфизма с развитием НЭК. Распределение аллелей G и A, а также генотипов GG, GA и AA между основной и контрольной группами не имело достоверных различий. Таким образом, в пределах изученной выборки данный генетический вариант не может рассматриваться как самостоятельный маркер предрасположенности к НЭК.

Отсутствие статистически значимой ассоциации IL17A rs2275913 (G-197A) не означает отсутствия роли IL-17-зависимых механизмов в патогенезе заболевания. Биологическая роль IL-17 при НЭК может реализовываться посредством сложной системы взаимодействий между клетками иммунной системы, кишечной микробиотой и другими провоспалительными медиаторами. Данные транскриптомных исследований кишечной ткани у новорожденных с НЭК указывают на изменение экспрессии генов, связанных с IL-17-сигналингом, что поддерживает интерес к данной воспалительной системе независимо от результатов анализа отдельного полиморфизма.

Наши результаты также следует рассматривать в контексте исследования Tian J. и соавт., в котором изучалась роль полиморфизмов генов IL23R, IL17A и IL17F у недоношенных детей. Авторы не обнаружили значимой связи вариантов IL23R rs10889677 и IL17A rs2275913 с восприимчивостью к НЭК, однако для IL17F rs763780 была выявлена ассоциация С-аллеля и сочетанного генотипа TC+CC с риском заболевания и его более тяжелым течением.

Таким образом, результаты Tian J. и соавт. и данные настоящего исследования в определенной степени демонстрируют неоднородность генетических ассоциаций внутри IL-17-зависимого воспалительного пути. Это позволяет предположить, что генетическое влияние на риск НЭК может определяться не самим фактом участия IL-17 в воспалении, а конкретным геном, функциональным вариантом и характером его взаимодействия с другими компонентами иммунного ответа. Дополнительное исследование китайских недоношенных детей также показало отсутствие связи IL17A rs2275913 с восприимчивостью к НЭК, при этом для IL17A rs2275913 (G-197A) были выявлены статистически значимые ассоциации.

Важным результатом настоящей работы является то, что два исследованных полиморфизма продемонстрировали различную генетическую информативность. Для IL6 rs1800795 (C-174G) выявлена согласованная ассоциация сразу на уровне аллельного и генотипического распределения: повышенная представленность G-аллеля сочеталась с большей частотой GG-генотипа у детей с НЭК, тогда как С-аллель и CC-генотип встречались реже. Для IL17A rs2275913 (G-197A) подобной закономерности выявлено не было.

Таким образом, полученные результаты поддерживают представление о том, что генетическая предрасположенность к НЭК является многофакторной и может быть связана с отдельными компонентами воспалительного ответа. В исследуемой выборке наиболее выраженная связь с заболеванием установлена для полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G), тогда как полиморфизм IL17A rs2275913 (G-197A) статистически значимой ассоциации не продемонстрировал. Полученные данные расширяют представления о возможной роли генетических факторов в патогенезе НЭК, однако требуют дальнейшей проверки на более крупных выборках и в различных популяциях.

Выводы

1. При исследовании полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) статистически значимых различий в распределении аллелей G и A, а также генотипов GG, GA и AA между новорожденными с НЭК и контрольной группой не установлено. Полученные результаты не позволяют рассматривать данный полиморфизм как самостоятельный генетический маркер предрасположенности к развитию НЭК в исследуемой выборке.
2. Для полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G) выявлена статистически значимая ассоциация с развитием НЭК. Аллель G достоверно чаще встречался у новорожденных с НЭК по сравнению с контрольной группой (77,65% против 60,42%; OR=2,276; 95% CI: 1,392–3,721; p=0,001), тогда как аллель C характеризовался обратной

направленностью ассоциации (22,35% против 39,58%; OR=0,439; 95% CI: 0,269–0,718; p=0,001).

3. При анализе генотипов IL6 rs1800795 (C-174G) установлено, что генотип GG достоверно чаще определялся у детей с НЭК (58,82% против 37,50%; OR=2,381; 95% CI: 1,251–4,532; p=0,008), тогда как генотип CC встречался существенно реже (3,53% против 16,67%; OR=0,183; 95% CI: 0,049–0,677; p=0,005). Для генотипа CG статистически значимой ассоциации с НЭК не выявлено (p=0,299).
4. Совокупность полученных данных свидетельствует о различной роли исследованных генетических вариантов в формировании восприимчивости к НЭК. В изученной выборке наиболее выраженная ассоциация с заболеванием установлена для полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G), прежде всего для G-аллеля и GG-генотипа, тогда как полиморфизм IL17A rs2275913 (G-197A) статистически значимой связи с НЭК не продемонстрировал.
5. Полученные результаты расширяют представления о возможном вкладе генетических факторов регуляции воспалительного ответа в патогенез НЭК и обосновывают необходимость дальнейшего изучения IL6 rs1800795 (C-174G) как потенциального маркера генетической предрасположенности к заболеванию на более крупных выборках и в различных популяциях. При этом выявленная ассоциация не должна интерпретироваться как доказательство причинной роли полиморфизма, поскольку она отражает закономерность, установленную в исследуемой выборке. Подобная осторожность особенно важна, поскольку ранее опубликованные исследования IL6 rs1800795 (C-174G) демонстрировали неоднородные результаты в разных популяциях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Treszl A., Tulassay T., Vasarhelyi B. Genetic basis for necrotizing enterocolitis — risk factors and their relations to genetic polymorphisms // Frontiers in Bioscience. 2006. Vol. 11. P. 570–580.
2. Niño D.F., Sodhi C.P., Hackam D.J. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016. Vol. 13. P. 590–600.
3. Sampath V., Bhandari V. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: current knowledge, challenges, and future directions // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2018. Vol. 23, № 6. P. 387–393. DOI: 10.1016/j.siny.2018.08.002.
4. Franklin A.L., Said M., Cappiello C.D., Gordish-Dressman H., Tatari-Calderone Z., Vukmanovic S., Rais-Bahrami K., Luban N.L.C., Devaney J.M., Sandler A.D. Are Immune Modulating Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Necrotizing Enterocolitis // Scientific Reports. 2015. Vol. 5. Article 18369. DOI: 10.1038/srep18369.
5. Maheshwari A., et al. The immunological landscape in necrotising enterocolitis // Expert Reviews in Molecular Medicine. 2016.
6. Tian J., Liu Y., Jiang Y., Zhou H., Zhu T., Zhao X., Peng L., Yan C. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with necrotizing enterocolitis in premature infants // Molecular and Cellular Biochemistry. 2017. Vol. 430, № 1–2. P. 201–209. DOI: 10.1007/s11010-017-2972-6.

УДК 616.711.1-001.6-07

СУБАКСИАЛ БЎЙИН УМУРТҚАЛАРИ СИНИБ-ЧИҚИШЛАРИДА НЕВРОЛОГИК ВА ФУНКЦИОНАЛ БУЗИЛИШЛАРНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

Кадиров Азизбек Абдувохитович *- Андижон давлат тиббиёт институти, травматология, ортопедия ва нейрожарроҳлик кафедраси изланувчиси*
Худайбердиев Қобил Турсунович *- т.ф.д., профессор, Андижон давлат тиббиёт институти, травматология, ортопедия ва нейрожарроҳлик кафедраси мудири*
Турсунов Қудратбек Кобилжон ўғли *- Андижон давлат тиббиёт институти, травматология, ортопедия ва нейрожарроҳлик кафедраси ассистенти, PhD.*

Аннотация. Тадқиқот мақсади. Субаксиал бўйин умуртқалари синиб-чиқишларида дастлабки неврологик ва функционал ҳолатнинг жароҳат хусусиятлари билан ўзаро муносабатини баҳолаш.

Материал ва услублар. Тадқиқотга 89 нафар бемор киритилиб, уларда Frankel ва NDI кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик Spearman корреляция таҳлили ёрдамида баҳоланган.

Хулоса. Субаксиал бўйин умуртқалари шикастланган беморларда дастлабки неврологик ва функционал кўрсаткичлар ўртасида кучли, статистик аҳамиятли боғлиқлик аниқланди, бу икки баҳолаш усулининг клиник амалиётда биргаликда қўлланилиши ташхис аниқлигини оширишини кўрсатади.

Калит сўзлар: субаксиал бўйин умуртқалари, Frankel шкаласи, NDI, корреляцион таҳлил, прогностик омил.

Аннотация. **Цель исследования**: Оценка взаимосвязи исходного неврологического и функционального состояния с характеристиками повреждения при субаксиальных переломо-вывихах шейного отдела позвоночника.

Материалы и методы. В исследование включено 89 пациентов, у которых взаимосвязь между показателями Frankel и NDI оценивалась с помощью корреляционного анализа Spearman.

Заключение. У пациентов с субаксиальными повреждениями шейного отдела позвоночника выявлена сильная статистически значимая взаимосвязь между исходными неврологическими и функциональными показателями. Это свидетельствует о том, что совместное применение обоих методов оценки в клинической практике способствует повышению точности диагностики.

Ключевые слова: шейный отдела позвоночника, шкала Frankel, индекс NDI, корреляционный анализ, прогностический фактор.

Annotation. **Purpose of the study**: To assess the relationship between initial neurological and functional status and injury characteristics in patients with subaxial cervical fracture-dislocations

Materials and methods: The study included 89 patients, in whom the relationship between Frankel and NDI scores was assessed using Spearman correlation analysis.

Conclusion. A strong and statistically significant relationship was identified between the initial neurological and functional parameters in patients with subaxial cervical spine injuries. This finding indicates that the combined use of both assessment methods in clinical practice may improve diagnostic accuracy

Keywords: subaxial cervical spine, Frankel scale, Neck Disability Index, correlation analysis, prognostic factor.

Муаммонинг долзарблиги.

Бўйин умуртқалари соҳасида орқа миянинг асоратланган жароҳатлари бутун жаҳон миқёсида спинал хирургиянинг долзарб масалаларидан бири бўлиб қолмоқда. Охирги йиллардаги нашр этилган маълумотлар таҳлилларига биноан, 2021 йилда орқа мия бўйин соҳаси жароҳатларининг ёшга оид тарқалиш кўрсаткичи 100 минг аҳолига 88 нафарни ташкил этиб, эркакларда, айниқса 45-64 ёш оралиғи кўп учраши қайд этилган [1]. Турли прогностик моделларга кўра, 2050 йилга бориб дунё бўйича ушбу жароҳатланишлар сони 14,5 миллиондан ортиши кутилмоқда [2], бу эса мазкур муаммонинг клиник-диагностик томонларини янада чуқур ўрганиш зарурлигини яна бир маротаба тасдиқлайди.

Бундай беморларнинг клиник ҳолатини аниқ ва тўғри баҳолаш даволаш услубларини танлашда ҳал қилувчи аҳамият касб этиб келмоқда. Бўйин умуртқалари жароҳатидан сўнг кузатилувчи неврологик ҳолатни баҳолашда қўлланиб келинаётган Frankel шкаласи асосан орқа мия фаолиятининг сақланиб қолиш даражасини акс эттиради, Neck Disability Index (NDI) эса беморнинг кунлик фаолиятидаги функционал чекланишларини баҳолашга асослангандир. Хорижий адабиётларда бу икки турдаги баҳолаш ўртасидаги ўзаро боғлиқлик бир неча бор тасдиқланган: N.Yavuz ва ҳаммуаллифларининг тадқиқотларида ASIA баллари билан функционал мустақиллик ўлчов шкаласи (FIM) орасида юқори корреляция (r=0,91) аниқланган бўлса [3], S.Kirshblum ва ҳаммуаллифларининг охирги тадқиқотларида Frankel шкаласининг ASIA га нисбатан диагностик барқарорлиги юқори таҳлил этилган [4]. Функционал баҳолаш борасида эса L.Y.Carreon ва ҳаммуаллифларининг йирик тадқиқотларида (n=2080) NDI кўрсаткичининг умумий ҳаёт сифати шкаласи (SF-6D) билан юқори конкурентлиги (r=0,82) исботланган [5].

Шунга қарамай, айнан субаксиал бўйин умуртқалари ўткир шикастланишларида Frankel ва NDI ўртасидаги ўзаро боғлиқликни махсус ўрганган тадқиқотлар сони кўп эмас. 2022 йилда чоп этилган беш йиллик ретроспектив тадқиқотда ҳам ASIA/Frankel бўйича дастлабки баҳолашнинг кейинги тикланиш билан боғлиқлиги таъкидланган бўлса-да, функционал (NDI) кўрсаткичлар билан бир қаторда таҳлил қилинмаган [6]. Шунингдек, O.Seboco ва ҳаммуаллифларининг тадқиқотида МРТ трактография маълумотлари билан ASIAнинг орқа мияни ҳаракатлантирувчи функциясини баҳолаш ўртасидаги боғлиқлик ўрганилган, лекин бу ҳам клиник шкалаларнинг ўзаро мослигини тўлиқ ёритмайди [7].

Шикастланиш этиологияси нуқтаи назаридан, саёз сувга бош билан шўнғиш натижасида юзага келган бўйин умуртқа поғонаси жароҳатлари алоҳида этиологик гуруҳ сифатида ажратилади. E.Chan-Seng ва ҳаммуаллифларининг 64 та бемордан иборат 10 йиллик ретроспектив тадқиқотида бундай жароҳатлар асосан ёш эркакларда учраши ва 22% ҳолатларда дастлабки кўрик вақтида оғир неврологик бузилишлар (ASIA/Frankel A-C) билан намоён бўлиши айтилган [8]. D.S.Korres ва P.Y.Borius ҳаммуаллифлари билан олиб борган тадқиқотларида ҳам саёз сувга шўнғиш вақтидаги жароҳатларида асосий шикастланувчи умуртқа C5-C6 эканлиги бир неча маротаба тасдиқланган [9, 10].

Юқорида келтирилган маълумотларни инобатга олган ҳолда, ушбу тадқиқотнинг мақсади: субаксиал бўйин умуртқалари синиб-чиқишлари мавжуд беморларда дастлабки неврологик (Frankel) ва функционал (NDI) кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни, шунингдек унинг жароҳатланиш тури (Argenson), умуртқа сегменти ва жароҳат этиологияси билан муносабатини клиник-диагностик жиҳатдан баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва текшириш услублари.

Тадқиқот дизайни. Проспектив-ретроспектив аралаш дизайндаги тадқиқотимизга субаксиал (C3-C7) бўйин умуртқалари синиб-чиқишлари бўлган жами 89 нафар бемор киритилган: улардан 63 нафари (асосий гуруҳ) шаҳсий проспектив клиник кузатувимиз остида, 26 нафари (назорат гуруҳи) эса архив тиббий ҳужжатлар асосида ретроспектив таҳлилга киритилди. Барча беморларда жароҳат тури C.Argenson таснифи бўйича, шикастланган умуртқа сегменти ва жароҳат этиологияси эса архив касаллик тарихлари ва бошқа ҳужжатлар асосида шакллантирилди.

Баҳолаш усуллари. Беморнинг дастлабки (шифохонага келган вақтдаги) неврологик статуси Frankel шкаласи (A-E гуруҳлари) бўйича [11], функционал ҳолати эса Neck Disability Index (NDI, 0-50 балл) ёрдамида баҳоланган [12].

Дастлабки (қабул бўлимига келган вақтдаги) неврологик ҳолат орқа мия шикастланишлари неврологик таснифлашнинг халқаро стандартлари (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) тамойилларига мос равишда Frankel шкаласи (A – E гуруҳлари бўйича) орқали [12], функционал ҳолат эса Neck Disability Index (0-50 балл) орқали баҳоланди [11].

Прогностик модель. Тадқиқотдаги асосий гуруҳ беморлари (n=63) маълумотлари асосида, ёш, жинс, синиш соҳаси, жарохат тури, Argenson тури ва шикаст олган вақтдан операциягача бўлган вақт омилларини инобатга олган ҳолда, қадамба-қадам танлаш усули билан дискриминант таҳлил ўтказилди. Бундан мақсад шуки, оғир даражадаги неврологик етивмовчиликнинг (Frankel A/B) ривожланиш эҳтимолини башоратловчи предикторларни ишлаб чиқишдан иборатдир.

Статистик таҳлил. Сон кўрсаткичларининг ўртача қиймати ± стандарт четланиш (M±СД) шаклида, сифат кўрсаткичлари эса абсолют сон ва фоиз (n, %) кўринишида эътироф этилди. Frankel шкаласи (сон қиймат сифатида, A=1 дан E=5 гача) билан NDI кўрсаткичлари орасидаги боғлиқлик Spearman рангли корреляция коэффициенти орқали баҳоланди. Гуруҳлар орасидаги Frankel бўйича беморлар оғирлигининг тақсимотини қиёслашда хи-квадрат (χ^2) тести қўлланилди. Дискриминант функция гуруҳларини ажратиш қобилияти эса Уилкс λ коэффициенти билан баҳоланди, моделнинг сезувчанлик ва ўзига хослик кўрсаткичлари ҳисобланди. Статистик аҳамиятлилик чегараси сифатида $p<0,05$ қабул қилинди. Таҳлил Python ва IBM SPSS дастурлари ёрдамида бажарилди.

Натижалар.

1. Беморлар контингенти тавсифи.

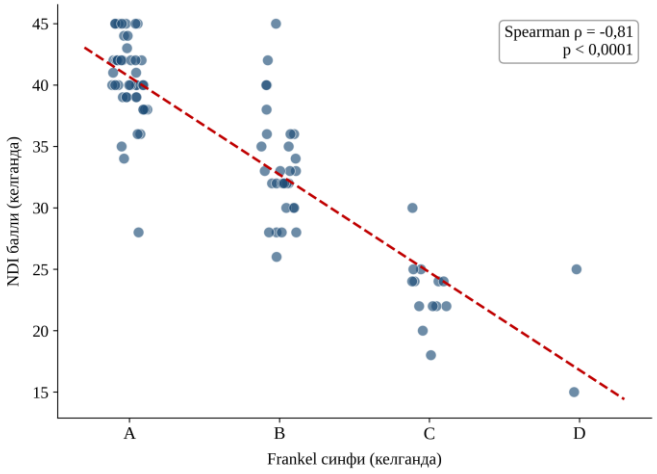
Тадқиқотга субаксиал бўйин умуртқалари шикастланган жами 89 нафар бемор киритилди. Жароҳат морфологияси таҳлилида Argenson гуруҳларининг тақсимоти қуйидагича бўлди: A (компрессион) тури - 54 бемор (60,7%), BF (флексион-дистракцион) тури - 24 бемор (27,0%), C (ротацион) тури - 7 бемор (7,9%), BE (экстензион-дистракцион) тури - 4 бемор (4,5%). Синган умуртқа бўйича энг кўп жароҳат олган сегментлар C5 (39 бемор, 43,8%) ва C6 (34 бемор, 38,2%) бўлиб, улар биргаликда барча жароҳатларнинг 82,0% ни ташкил этди. Этиологияси бўйича саёз сув ҳавзасига бош билан шўнғиш туфайли шикастланиш (36 нафар бемор, 40,4%) ва баландликдан йиқилиш (27 нафар бемор, 30,3%) қайд этилди. Дастлабки жароҳатдан кейинги эрта даврда неврологик дефицит (Frankel) бўйича: A гуруҳ – 44 нафар (49,4%), B – 30 нафар (33,7%), C – 13 нафар (14,6%), D - 2 нафар беморлар (2,2%) (1-жадвал).

1-жадвал. Беморлар контингентининг клиник тавсифий тақсимоти (n=89)

Кўрсаткич	n	%
Argenson тури – A (компрессион)	54	60,7%
Argenson тури – BF (флексион-дистракцион)	24	27,0%
Argenson тури – C (ротацион)	7	7,9%
Argenson тури – BE (экстензион-дистракцион)	4	4,5%
Шикастланган умуртқа – C5	39	43,8%
Шикастланган умуртқа – C6	34	38,2%
Шикастланган умуртқа – C4	9	10,1%
Шикастланган умуртқа – C7	6	6,7%
Шикастланган умуртқа – C3	1	1,1%
Жароҳат тури – сувга бош билан ташлаш	36	40,4%
Жароҳат тури – баландликдан йиқилиш	27	30,3%
Жароҳат тури – йўл-транспорт ҳодисаси	17	19,1%
Жароҳат тури – бошқа жароҳатлар	9	10,1%
Frankel (шифохонага келганда) – A	44	49,4%
Frankel (шифохонага келганда) – B	30	33,7%
Frankel (шифохонага келганда) – C	13	14,6%
Frankel (шифохонага келганда) – D	2	2,2%

2. Неврологик ва функционал кўрсаткичлар орасидаги боғлиқлик

Frankel шкаласи ва NDI кўрсаткичлари орасида ўтказилган Spearman рангли корреляция таҳлилида аниқ, статистик аҳамиятли манфий боғлиқлик аниқланди (ρ=-0,81; p<0,0001; n=89) – яъни неврологик дефицит қанчалик ривожланган бўлса (Frankel A томонга), функционал чекланиш даражаси (NDI) шунчалик юқорилиги кузатилган (1-расм).



1-расм. NDI ва Frankel шкаласи ўртасидаги корреляция (Spearman ρ=-0,81; p<0,0001)

Натижаларни иккиламчи таҳлилида, жинс билан неврологик дефицитни оғирлик даражаси ўртасида статистик аҳамиятли боғлиқлик (эркакларда оғир неврологик етишмовчилик – 87,3%, аёлларда эса – 50,0%; p=0,012) мавжудлиги аниқланди. Бироқ бу боғлиқлик эҳтиёткорлик билан талқин қилиниши зарур, чунки сувга бош билан шўнғиш натижасида олинган шикастланишларда барча беморлар (36/36) эркаклар бўлган, демак кузатилган фарқ жинсга эмас, балки травма этиологиясининг ўзига хос тарқалишига боғлиқ бўлиши мумкин. Травма тури бўйича алоҳида олинганда, оғир неврологик дефицит улуши сувга шўнғишда энг юқори (91,7%) бўлган, аммо гуруҳлараро фарқ статистик аҳамият чегарасига етмаган (p=0,26).

3. Оғир неврологик етишмовчиликни башоратловчи прогностик модель

Тадқиқотнинг асосий гурух беморлари (n=63) маълумотлари асосида амалга оширилган дискриминант таҳлил натижасида қуйидаги функция олинди: $Y = -1,664 - 0,260 \cdot X_1 + 1,53 \cdot X_2 + 1,14 \cdot X_3 - 0,12 \cdot X_4$, бу ерда X_1 – шикаст олган умуртқа, X_2 – автохалокат натижасида, X_3 – баландликдан йиқилиб олинган жароҳат, X_4 – Argenson бўйича синиш тури. Дискриминация константаси КД = -0,447 (центроидлар: оғир неврологик дефицит кўп гуруҳда 1,360, енгил/ўртача – 2,254). Гуруҳлар ўртасида дискриминант функциянинг ўртача қийматлари Уилкс λ коэффициенти орқали қиёсланганда, статистик аҳамиятли фарқ аниқланди (p=0,01). Моделнинг сезувчанлиги 78,2%, ўзига хослиги эса 75,0% ни ташкил этди (2-жадвал).

2-жадвал. Башоратловчи дискриминант модель параметрлари (n=63)

Кўрсаткичлар	Қиймат
Дискриминант функция	$Y = -1,664 - 0,260 \cdot X_1 + 1,53 \cdot X_2 + 1,14 \cdot X_3 - 0,12 \cdot X_4$
X_1	Шикаст олган умуртқа
X_2	Автохалокат натижасида
X_3	Баландликдан йиқилиб олинган жароҳат
X_4	Argenson синиш тури
Центроид (оғир неврологик дефицит)	1,360
Центроид (енгил/ўртача дефицит)	2,254
Дискриминация константаси (КД)	**-0,447**
Уилкс λ (гуруҳлараро фарқ)	p = 0,01
Сезувчанлик (sensitivity)	**78,2%**
Ўзига ҳослик (specificity)	**75,0%**

Муҳокама. Ушбу тадқиқот натижалари бўйин умуртқалари субаксиал соҳаси шикастланган беморларда неврологик (Frankel) ва функционал (NDI) баҳолаш усуллари ўртасида аниқ ўзаро боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлайди (ρ=-0,81; p<0,0001). Ушбу олинган натижа хорижий адабиётлардаги маълумотлар билан тўлиқ уйғунлашади. Хусусан, N.Yavuz ва ҳаммуаллифларининг тадқиқотида ASIA харакат баллининг функционал мустақиллик ўлчови (FIM) билан юқори корреляцияси (r=0,91) келтирилган бўлса [3], L.Y.Carreon ва ҳаммуаллифлари NDI нинг умумий ҳаёт сифати шкаласи билан юқори аниқликда хаққоний альтернатив эканлигини исботлаган [5]. Бизнинг натижаларимиз бу маълумотларни субаксиал бўйин умуртқалари шикастланишлари

доирасида янада мустаҳкамлайди ва икки шкаланинг биргаликда қўлланилиши ташхиснинг аниқлигини исботлади: агар бир шкала маълумоти тўлиқ бўлмаса (масалан, оғир беморда NDI сўровномасини тўлдириш қийин бўлса), Frankel шкаласи орқали таҳминий функционал оғирлик даражасини баҳолаш мумкин бўлади, ёки аксинча.

Жинслар ва шикаст олиш этиологияси ўртасидаги аниқланган боғлиқлик (саёз сувга шўнғишда 100% эркак беморлар ва юқори неврологик оғирлик - 91,7%) диққатга сазовордир, бироқ олинган натижани чалкаштирувчи омил нуқтаи назаридан талқин қилиш зарур. E.Chan-Seng ва ҳаммуаллифларининг тадқиқотида ҳам худди шундай тенденция - сувга шўнғиш жароҳатларининг ёшларда устуворлиги ва уларда оғир неврологик асоратларнинг юқорилигини тасдиқланган [8, 15], D.S.Korres ва P.Y.Borius тадқиқотларида эса C5-C6 соҳаси устунлиги такрор кўрсатилган [9, 10]. Бу эса бизнинг тадқиқотимиз маълумотларига (C5-C6 - 82,0%) мос келади. Бу тенденция кўп марказли когорт тадқиқотлар орқали ҳам тасдиқланади, унда ҳам бўйин умуртқалари жароҳатининг аниқ демографик ва травманинг келиб чиқиш механизмига оид прогностик омиллари аниқланган [15]. Таснифлашга келадиган бўлсак, ушбу тадқиқотимизда қўлланилган Argenson таснифининг ишончлилиги кўп марказли кузатувчилар (observer-agreement) тадқиқотида бир нечта субаксиал бўйин умуртқалари шикастланишларини таснифлаш тизимлари қиёслаган ҳолда тасдиқланган [16].

Тадқиқотнинг амалий натижаси, асосий гуруҳ беморлари асосида тузилган прогностик дискриминант модель ҳисобланади. Ушбу моделнинг аҳамияти шундаки, у алоҳида омилларнинг (шикастланиш тури, синиш (Argenson) тури) якка ҳолда статистик аҳамиятсиз эканлигига қарамасдан ($p>0,05$), бир нечта омилни биргаликда таҳлил қилганда юқори аҳамиятли ($p=0,01$) ва амалий жиҳатдан қониқарли (сезувчанлик 78,2%, ўзига хослик 75,0%) башорат бериши мумкинлигини кўрсатди. Бу барча омилни биргаликда таҳлил қилиш ёки ҳар бир омилни алоҳида таҳлил қилишга нисбатан афзаллигини амалда тасдиқловчи муҳим услубий хулосадир. S.Kirshblum ҳамда ҳаммуаллифларнинг Frankel шкаласи диагностик барқарорлигини чуқур таҳлил қилган тадқиқотидаги ёндашувлари билан ҳам ҳамоҳангдир [4], шунингдек бошқа катта тадқиқотлар [13, 14] алоҳида омилларни эмас, балки уларни бирга (мультивариат услубда) таҳлил қилганда беморнинг неврологик натижасини олдиндан айтиб бера оладиган омилларни аниқлаганлар.

Амалий жиҳатдан, таклиф этилган дискриминант функция тез ёрдам шароитида, барча инструментал текширувлар якунлангунга қадар, беморнинг оғир неврологик асорат ривожланиш эҳтимолини тезкор тахминий баҳолаш учун қўлланилиши мумкин - бу эрта тайёргарлик чораларини (жумладан, шошилинч жарроҳлик амалиётига тайёргарликни) бошлашга ёрдам беради.

Тадқиқотнинг чекловлари. Биринчидан, прогностик модель фақат асосий гуруҳ ($n=63$) маълумотлари асосида тузилган бўлиб, назорат гуруҳига ($n=26$) тадбиқ қилинмаган. Иккинчидан, тадқиқот бир томонлама бўлиб, назорат гуруҳи маълумотлари ретроспектив тарзда таҳлил қилинган. Учинчидан, жинс бўйича аниқланган боғлиқлик кам миқдорда эканлиги (аёллар $n=10$) туфайли аста секинлик билан талқин қилиниши зарур. Келгусида проспектив тадқиқотларда ушбу прогностик моделни янги гуруҳ беморларида синаб кўриш тавсия этилади.

Хулосалар. Субаксиал бўйин умуртқалари шикастланган беморларда дастлабки неврологик (Frankel) ва функционал (NDI) кўрсаткичлар ўртасида кучли, статистик аҳамиятли боғлиқлик ($\rho=-0,81$; $p<0,0001$) аниқланди, бу икки баҳолаш усулининг клиник амалиётда биргаликда қўлланилиши ташхис аниқлигини оширишини кўрсатади.

Шикастланиш этиологияси, синган умуртқа ва Argenson бўйича синиш тури асосида тузилган дискриминант прогностик модель (сезувчанлик 78,2%, ўзига хослик

75,0%, p=0,01) оғир неврологик етишмовчилик ривожланиш эҳтимолини амалий жиҳатдан етарли даражада башорат қилиш имконини беради ва шошилинч клиник қарор қабул қилишда қўшимча восита сифатида тавсия этилиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР

1. Zhang Y, Zhao W, Peng X, Yang F, Zong S. Global, regional, and national burden of spinal cord lesion at neck level a systematic analysis of incidence, prevalence, YLDs with projections to 2046. Front Public Health. 2025 Sep 5;13:1659091. doi: 10.3389/fpubh.2025.1659091. PMID: 40977784; PMCID: PMC12446318.
2. Kim M, Jeong W, Jang S, Park JH, Bae Y, Lee SW. Spinal Cord Injury Epidemiology and Causes: A Worldwide Analysis with 2050 Projections. Healthcare (Basel). 2025 Oct 10;13(20):2552. doi: 10.3390/healthcare13202552. PMID: 41154231; PMCID: PMC12562789.
3. Yavuz N, Tezyürek M, Akyüz M. A comparison of two functional tests in quadriplegia: the quadriplegia index of function and the functional independence measure. Spinal Cord. 1998 Dec;36(12):832-7. doi: 10.1038/sj.sc.3100726. PMID: 9881732.
4. Kirshblum S, Botticello A, Benedetto J, Donovan J, Marino R, Hsieh S, Wagaman N. A Comparison of Diagnostic Stability of the ASIA Impairment Scale Versus Frankel Classification Systems for Traumatic Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil. 2020 Sep;101(9):1556-1562. doi: 10.1016/j.apmr.2020.05.016. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32531222.
5. Carreon LY, Anderson PA, McDonough CM, Djurasovic M, Glassman SD. Predicting SF-6D utility scores from the neck disability index and numeric rating scales for neck and arm pain. Spine (Phila Pa 1976). 2011 Mar 15;36(6):490-4. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d323f3. PMID: 20847713; PMCID: PMC3005013.
6. Kamal R, Verma H, Narasimhaiah S, Chopra S. Predicting the Role of Preoperative Intramedullary Lesion Length and Early Decompressive Surgery in ASIA Impairment Scale Grade Improvement Following Subaxial Traumatic Cervical Spinal Cord Injury. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2023 Mar;84(2):144-156. doi: 10.1055/s-0041-1740379. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35668673; PMCID: PMC9977512.
7. Seboco O, Gebremariam F, Joubert G. Correlation of blunt cervical spinal cord injury magnetic resonance imaging tractography with the American Spinal Injury Association impairment scale motor scores. SA J Radiol. 2021 Apr 1;25(1):2038. doi: 10.4102/sajr.v25i1.2038. PMID: 33936798; PMCID: PMC8063771.
8. Chan-Seng E, Perrin FE, Segnarbieux F, Lonjon N. Cervical spine injuries from diving accident: a 10-year retrospective descriptive study on 64 patients. Orthop Traumatol Surg Res. 2013 Sep;99(5):607-13. doi: 10.1016/j.otsr.2013.04.003. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23911134.
9. Korres DS, Benetos IS, Themistocleous GS, Mavrogenis AF, Nikolakakos L, Liantis PT. Diving injuries of the cervical spine in amateur divers. Spine J. 2006 Jan-Feb;6(1):44-9. doi: 10.1016/j.spinee.2005.06.013. Epub 2005 Dec 6. PMID: 16413447.
10. Borius PY, Gouader I, Bousquet P, Draper L, Roux FE. Cervical spine injuries resulting from diving accidents in swimming pools: outcome of 34 patients. Eur Spine J. 2010 Apr;19(4):552-7. doi: 10.1007/s00586-009-1230-3. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19956985; PMCID: PMC2899837.
11. Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. J Manipulative Physiol Ther. 1991 Sep;14(7):409-15. Erratum in: J Manipulative Physiol Ther 1992 Jan;15(1):followi. PMID: 1834753.
12. Rupp R, Biering-Sørensen F, Burns SP, Graves DE, Guest J, Jones L, Read MS, Rodriguez GM, Schuld C, Tansey-Md KE, Walden K, Kirshblum S. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury: Revised 2019. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2021 Spring;27(2):1-22. doi: 10.46292/sci2702-1. PMID: 34108832; PMCID: PMC8152171.

13. Qiu Z, Wang F, Hong Y, Zhang J, Tang H, Li X, Jiang S, Lv Z, Liu S, Chen S, Liu J. Clinical Predictors of Neurological Outcome within 72 h after Traumatic Cervical Spinal Cord Injury. Sci Rep. 2016 Dec 12;6:38909. doi: 10.1038/srep38909. PMID: 27941855; PMCID: PMC5150991.
14. Wilson JR, Cadotte DW, Fehlings MG. Clinical predictors of neurological outcome, functional status, and survival after traumatic spinal cord injury: a systematic review. J Neurosurg Spine. 2012 Sep;17(1 Suppl):11-26. doi: 10.3171/2012.4.AOSPINE1245. PMID: 22985366.
15. Hasler RM, Exadaktylos AK, Bouamra O, Benneker LM, Clancy M, Sieber R, Zimmermann H, Lecky F. Epidemiology and predictors of cervical spine injury in adult major trauma patients: a multicenter cohort study. J Trauma Acute Care Surg. 2012 Apr;72(4):975-81. doi: 10.1097/TA.0b013e31823f5e8e. PMID: 22491614.
16. Grin A, Krylov V, Lvov I, Talypov A, Dzukaev D MD, Kordonskiy A, Smirnov V, Karanadze V, Abdukhalikov B, Khushnazarov U, Aleynikova I, Kazakova E, Bogdanova O, Peyker A, Semchenko V, Aksenov A, Borzenkov A, Gulyy V, Torchinov S, Bagaev S, Toporskiy A, Nikitin A, Arakelyan S, Martikyan A, Oshchepkov S, Hovrin D, Kojev A, Khalatyan M. External Multicenter Study of Reliability and Reproducibility for Lower Cervical Spine Injuries Classification Systems-Part 1: A Comparison of Morphological Schemes. Global Spine J. 2020 Sep;10(6):682-691. doi: 10.1177/2192568219868218. Epub 2019 Aug 5. PMID: 32707018; PMCID: PMC7383795.

УДК 616-089.5:616.33-008.87-06:616-056.257

РАЗРАБОТКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ АВТОРСКОЙ ШКАЛЫ B-PONV SCORE ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Наубетова Салтанат Даулетияровна *- ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Ташкентский государственный медицинский университет. Республика Узбекистан, г. Ташкент. E-mail: snawbetova19@gmail.com*

Резюме. **Актуальность.** Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) являются одними из наиболее частых и клинически значимых осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с морбидным ожирением, подвергающихся бариатрическим вмешательствам. Несмотря на наличие множества прогностических шкал, их применение в бариатрической популяции ограничено из-за отсутствия учёта специфических патофизиологических и хирургических факторов риска, что диктует необходимость создания специализированных моделей прогнозирования.

Цель. Разработать и провести клиническую валидацию новой специализированной прогностической шкалы B-PONV Score для индивидуализированной оценки риска развития ПОТР у пациентов с морбидным ожирением после лапароскопических бариатрических операций, а также оценить её эффективность в сравнении с традиционными шкалами.

Материалы и методы. Исследование состояло из двух этапов: ретроспективного анализа факторов риска (n=106) с последующей разработкой шкалы и её проспективной клинической валидацией. Пациенты контрольной группы (n=53) получали стандартную двухкомпонентную антиэметическую профилактику (дексаметазон + ондансетрон), основной группы (n=53) — риск-ориентированную трёхкомпонентную схему с добавлением дроперидола. Статистическая обработка включала логистический регрессионный анализ, ROC-анализ с расчетом AUC, чувствительности и специфичности.

Результаты. Разработана шкала B-PONV Score, включающая 10 независимых предикторов. Её валидация показала высокую прогностическую точность: AUC составила 0,81 (95% ДИ: 0,73–0,89), чувствительность — 78,4%, специфичность — 76,9%. Показатель AUC для шкалы Apfel был значимо ниже — 0,71 ($p<0,05$). Применение риск-ориентированного подхода позволило снизить частоту ПОТР у пациентов высокого риска с 46,7% до 12,3% ($p<0,001$) и уменьшить потребность в резервной терапии на 41,5%.

Заключение. Шкала B-PONV Score является эффективным и клинически применимым инструментом персонализированного прогнозирования ПОТР в бариатрической хирургии. Её использование позволяет оптимизировать стратегию антиэметической профилактики, улучшить качество восстановления пациентов и может быть рекомендовано для широкого внедрения после внешней многоцентровой валидации.

Ключевые слова: послеоперационная тошнота и рвота; морбидное ожирение; бариатрическая хирургия; прогнозирование; B-PONV Score; антиэметическая профилактика; риск-ориентированный подход; ROC-анализ; персонализированная медицина.

Rezyume. **Dolzarbligi.** Operatsiyadan keyingi ko‘ngil aynishi va qayt qilish (OKAQ) morbid semizlik bilan og‘rigan va bariatrik aralashuvlardan o‘tgan bemorlarda erta operatsion davrdagi eng tez-tez uchraydigan va klinik jihatdan muhim asoratlardan biridir. Ko‘plab prognostik shkalalar mavjudligiga qaramay, ularni bariatrik jarrohligida qo‘llash o‘ziga xos

patofiziologik va jarrohlik xavf omillarining hisobga olinmaganligi tufayli cheklangan, bu esa ixtisoslashtirilgan prognozlash modellarini yaratish zaruriyatini keltirib chiqaradi.

Maqsad. Morbid semizlik bilan og‘rigan va laparoskopik bariatrik operatsiyalardan o‘tgan bemorlarda OKAQ rivojlanish xavfini individual baholash uchun yangi ixtisoslashtirilgan prognostik B-PONV Score shkalasini ishlab chiqish va klinik tadqiqotlarni o‘tkazish, shuningdek, uning samaradorligini an’anaviy shkalalar bilan solishtirganda baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqot ikki bosqichdan iborat bo‘ldi: xavf omillarining retrospektiv tahlili (n=106) va undan so‘ng shkalani ishlab chiqish hamda uning prospektiv klinik tadqiqoti. Nazorat guruhi bemorlari (n=53) standart ikki komponentli antiemetik profilaktika (deksametazon + ondansetron) olgan bo‘lsa, asosiy guruh bemorlari (n=53) droperidol qo‘shilgan xavfga asoslangan uch komponentli sxema bilan davolandi. Statistik ishlov berish logistik regressiya tahlili, ROC-tahlil (AUC, sezgirlik va o‘ziga xoslikni hisoblash)ni o‘z ichiga oldi.

Natijalar. 10 ta mustaqil prediktorni o‘z ichiga olgan B-PONV Score shkalasi ishlab chiqildi. Bu yuqori prognostik aniqlikni ko‘rsatdi: AUC 0,81 (95% CI: 0,73–0,89), sezgirlik — 78,4%, o‘ziga xoslik — 76,9% ni tashkil etdi. Apfel shkalasi uchun AUC ko‘rsatkichi sezilarli darajada past bo‘ldi — 0,71 ($p<0,05$). Xavfga asoslangan yondashuvni qo‘llash yuqori xavf guruhidagi bemorlarda OKAQ chastotasini 46,7% dan 12,3% gacha kamaytirishga ($p<0,001$) va zaxira terapiyasiga bo‘lgan ehtiyojni 41,5% ga qisqartirishga imkon berdi.

Xulosa. B-PONV Score shkalasi bariatrik jarrohlikda OKAQni shaxsiylashtirilgan prognozlash uchun samarali va klinik jihatdan qo‘llanilishi mumkin bo‘lgan vositadir. Undan foydalanish antiemetik profilaktika strategiyasini optimallashtirish, bemorlarning tiklanish sifatini yaxshilash imkonini beradi va buni keng joriy etish uchun tavsiya etilishi mumkin.

Kalit so‘zlar: operatsiyadan keyingi ko‘ngil aynishi va qayt qilish; morbid semizlik; bariatrik jarrohlik; prognozlash; B-PONV Score; antiemetik profilaktika; xavfga asoslangan yondashuv; ROC-tahlil; shaxsiylashtirilgan tibbiyot.

Summary. **Background.** Postoperative nausea and vomiting (PONV) are among the most common and clinically significant complications in the early postoperative period in patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery. Despite the availability of multiple predictive scores, their application in the bariatric population is limited due to the lack of consideration for specific pathophysiological and surgical risk factors, necessitating the development of specialized predictive models.

Objective. To develop and clinically validate a new specialized predictive scale, the B-PONV Score, for individualized assessment of PONV risk in patients with morbid obesity after laparoscopic bariatric surgery, and to evaluate its effectiveness in comparison with traditional scales.

Materials and Methods. The study consisted of two phases: a retrospective analysis of risk factors (n=106) followed by scale development and its prospective clinical validation. Patients in the control group (n=53) received standard two-component antiemetic prophylaxis (dexamethasone + ondansetron), while the main group (n=53) received a risk-oriented three-component regimen with the addition of droperidol. Statistical analysis included logistic regression analysis, ROC analysis with calculation of AUC, sensitivity, and specificity.

Results. The B-PONV Score scale, including 10 independent predictors, was developed. Its validation demonstrated high predictive accuracy: AUC was 0.81 (95% CI: 0.73–0.89), sensitivity — 78.4%, specificity — 76.9%. The AUC value for the Apfel score was significantly lower — 0.71 ($p<0.05$). The application of the risk-oriented approach reduced the incidence of PONV in high-risk patients from 46.7% to 12.3% ($p<0.001$) and decreased the need for rescue therapy by 41.5%.

Conclusion. The B-PONV Score is an effective and clinically applicable tool for personalized prediction of PONV in bariatric surgery. Its use allows optimization of antiemetic prophylaxis strategies, improves the quality of patient recovery, and can be recommended for widespread implementation after external multicenter validation.

Keywords: postoperative nausea and vomiting; morbid obesity; bariatric surgery; prediction; B-PONV Score; antiemetic prophylaxis; risk-oriented approach; ROC analysis; personalized medicine.

Введение. Проблема послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) остаётся одной из центральных в современной анестезиологии и периоперационной медицине, несмотря на значительный прогресс в понимании её патофизиологических механизмов и разработке новых фармакологических стратегий. ПОТР не только вызывает выраженный субъективный дискомфорт у пациентов, но и ассоциируется с целым рядом серьёзных клинических последствий, включая задержку функционального восстановления, увеличение продолжительности госпитализации, повышение риска развития хирургических осложнений (например, натяжение анастомозов, аспирация), а также значительное увеличение затрат на лечение и снижение удовлетворённости пациентов результатами хирургического вмешательства [1–4].

Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют, что в общей хирургической популяции частота ПОТР варьирует от 20 до 30%, однако у пациентов с высоким исходным риском этот показатель может достигать 70–80% [1,5,6]. В связи с этим профилактика ПОТР рассматривается в качестве одного из ключевых компонентов программ ускоренного восстановления (Enhanced Recovery After Surgery — ERAS), а мультимодальный подход к её контролю стал стандартом современной периоперационной практики [2,7].

Особый интерес и значимость проблема ПОТР приобретает у пациентов с морбидным ожирением, которые составляют растущую популяцию в хирургических стационарах во всём мире. Бариатрические операции, являющиеся наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, сопряжены с уникальным набором факторов риска развития ПОТР. К ним относятся: высокий индекс массы тела (ИМТ), наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), сахарного диабета 2 типа (СД2), а также специфические аспекты хирургической техники (лапароскопический доступ с созданием карбоксиперитонеума, манипуляции на желудке, протяжённость операции) и необходимость послеоперационного применения опиоидных анальгетиков [8–13]. Кроме того, патофизиологические изменения, характерные для ожирения, такие как хроническое системное воспаление, жировая инфильтрация печени и изменённый метаболизм лекарственных средств, существенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику антиэметических препаратов, что делает экстраполяцию результатов исследований, проведённых на общей популяции, некорректной [14–16].

Вопросу прогнозирования ПОТР посвящены работы многих исследователей. Пионерские исследования в этой области принадлежат **Apfel C.C. и соавт.** (1999), которые на основе анализа данных более 2000 пациентов разработали упрощённую четырёхфакторную шкалу риска, включающую женский пол, некурящий статус, наличие ПОТР или укачивания в анамнезе и применение послеоперационных опиоидов [17]. Эта шкала, благодаря своей простоте, получила широчайшее распространение и была включена в большинство клинических рекомендаций. Почти одновременно с ней **Koivuranta M. и соавт.** (1997) предложили аналогичную модель, но с несколько иным набором предикторов [18]. В последующие годы предпринимались попытки

усовершенствовать эти модели. **Eberhart L.H.J. и соавт.** (2004) предложили шкалу для оценки риска ПОТР у детей, а **Kranke P. и соавт.** (2007) провели систематический обзор, подтвердивший валидность базовых факторов риска, но указавший на необходимость их адаптации для различных хирургических популяций [19,20].

Значительный вклад в понимание патофизиологии ПОТР внесли работы **Watcha M.F. и White P.F.** (1992), которые заложили основы современной классификации антиэметических препаратов и принципов их комбинированного применения. Исследования **Gan T.J. и соавт.** (2003, 2004) продемонстрировали экономическую эффективность активной профилактики ПОТР и её влияние на длительность госпитализации [5]. В последние десятилетия появились работы, посвящённые проблеме ПОТР в конкретных хирургических субпопуляциях. Так, **Kushner B.S. и соавт.** (2020) провели валидацию опросников для оценки ПОТР у бариатрических пациентов и показали, что традиционные шкалы недооценивают истинный риск [8]. **Groene P. и соавт.** (2019) в своём сравнительном исследовании продемонстрировали, что частота ПОТР после бариатрических операций значимо выше, чем после небариатрических вмешательств на желудке, что подчёркивает важность учёта типа операции [10]. **Ziemann-Gimmel P. и соавт.** (2014) показали преимущества безыпиоидной анестезии у бариатрических пациентов, а **Bamgbade O.A. и соавт.** (2018) предложили протокол быстрого восстановления с акцентом на мультимодальную антиэметическую терапию [12,13]. Однако ни одна из существующих моделей в полной мере не учитывает комплекс факторов, характерных именно для бариатрической хирургии, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования. Разработать и клинически валидировать авторскую шкалу B-PONV Score для прогнозирования риска послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов с морбидным ожирением после лапароскопических бариатрических операций, а также оценить её диагностическую эффективность и клиническую применимость в сравнении с существующими прогностическими моделями.

Материалы и методы. Дизайн настоящего исследования был двухэтапным и включал ретроспективный анализ факторов риска развития ПОТР с последующей разработкой авторской прогностической шкалы и её проспективную клиническую валидацию. Работа выполнялась на базе многопрофильной клиники при Ташкентском государственном медицинском университете в период с января 2024 по декабрь 2025 года. Исследование проводилось в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013), требованиями надлежащей клинической практики (GCP) и законодательством Республики Узбекистан. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и все пациенты подписали информированное согласие на участие.

Критериями включения являлись: возраст от 18 до 65 лет; ИМТ ≥40 кг/м^2 или ≥35 кг/м^2 при наличии ассоциированных заболеваний (СД2, артериальная гипертензия, СОАС); выполнение планового лапароскопического бариатрического вмешательства (продольная резекция желудка или мини-гастрошунтирование); проведение общей анестезии по стандартизированному протоколу; добровольное информированное согласие. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов; хроническая рвота другой этиологии; тяжёлая печёночная или почечная недостаточность; выраженные психические расстройства; беременность и лактация; отказ пациента от участия или нарушение протокола наблюдения.

В итоговый анализ было включено 106 пациентов, которые были разделены на две сопоставимые группы. Контрольную группу (n=53) составили пациенты, получавшие стандартную двухкомпонентную профилактику ПОТР, включающую внутривенное

введение дексаметазона в дозе 8 мг после индукции анестезии и ондансетрона в дозе 4 мг перед завершением операции. Основная группа (n=53) получала расширенную трёхкомпонентную профилактику с добавлением дроперидола в дозе 1,25 мг внутривенно. Решение о назначении трёхкомпонентной схемы в основной группе принималось на основании предоперационной оценки риска по разработанной шкале B-PONV Score, что соответствует принципам персонализированной медицины.

Все оперативные вмешательства выполнялись лапароскопическим доступом опытными хирургами по стандартным методикам. Анестезиологическое обеспечение было унифицировано и включало тотальную внутривенную анестезию на основе пропофола, фентанила и миорелаксантов. Интраоперационный мониторинг включал электрокардиографию, пульсоксиметрию, неинвазивное измерение артериального давления, капнографию и термометрию. Послеоперационное обезболивание проводилось с использованием неопиоидных анальгетиков (парацетамол, НПВП) по возможности, а при неэффективности — опиоидами (трамадол, морфин), что фиксировалось как отдельный фактор риска.

Разработка шкалы B-PONV Score осуществлялась на основе анализа данных ретроспективной когорты. Первично был проведён однофакторный анализ для выявления потенциальных предикторов ПОТР, к которым относились: возраст, пол, ИМТ, статус курения, наличие ПОТР/укачивания в анамнезе, ГЭРБ, СОАС, СД2, тип операции, продолжительность операции (≥90 минут), применение послеоперационных опиоидов, а также интраоперационные параметры (объём инфузионной терапии, дозы анестетиков). Далее для определения независимых факторов риска использовали многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных. Для каждого независимого предиктора рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (ДИ). На основе величины коэффициентов регрессии каждому фактору присваивалось определённое количество баллов (от 0 до 2), пропорциональное степени его влияния на вероятность развития ПОТР. Суммарный балл варьировал от 0 до 15, и в зависимости от его значения пациенты распределялись по трём категориям риска: низкий (0–3 балла), умеренный (4–7 баллов) и высокий (≥8 баллов).

Клиническая валидация разработанной шкалы проводилась на проспективной выборке из 106 пациентов, включая группы контроля и основной группы. Основной конечной точкой была частота развития умеренной или тяжёлой ПОТР (оценка ≥2 по 4-балльной шкале интенсивности) в течение первых 24 часов после операции. Тяжесть тошноты оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 см. Дополнительными конечными точками служили: потребность в препаратах «спасения» (резервная терапия метоклопрамидом), качество раннего послеоперационного восстановления по шкале QoR-15, частота развития выраженной рвоты (≥2 эпизодов), а также длительность пребывания в стационаре.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакетов IBM SPSS Statistics (версия 26.0) и MedCalc (версия 20.0). Для сравнения непрерывных переменных между группами применяли t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Для сравнения категориальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона или точный тест Фишера. Диагностическую эффективность шкал оценивали методом ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Сравнение AUC между шкалами B-PONV Score и Apfel проводили с использованием критерия ДеЛонга. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. На первом этапе исследования был проведён тщательный анализ 20 потенциальных клинических, антропометрических и периоперационных факторов у 106 пациентов. Средний возраст в общей выборке составил 39,3 ± 11,0 года, ИМТ — 46,5 ± 5,8 кг/м². Женщины составляли большинство (76,4%). В ходе однофакторного анализа было выявлено 12 факторов, ассоциированных с развитием ПОТР (p <0,10). При последующем многофакторном логистическом регрессионном анализе 10 факторов сохранили свою статистическую значимость как независимые предикторы. Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 1.

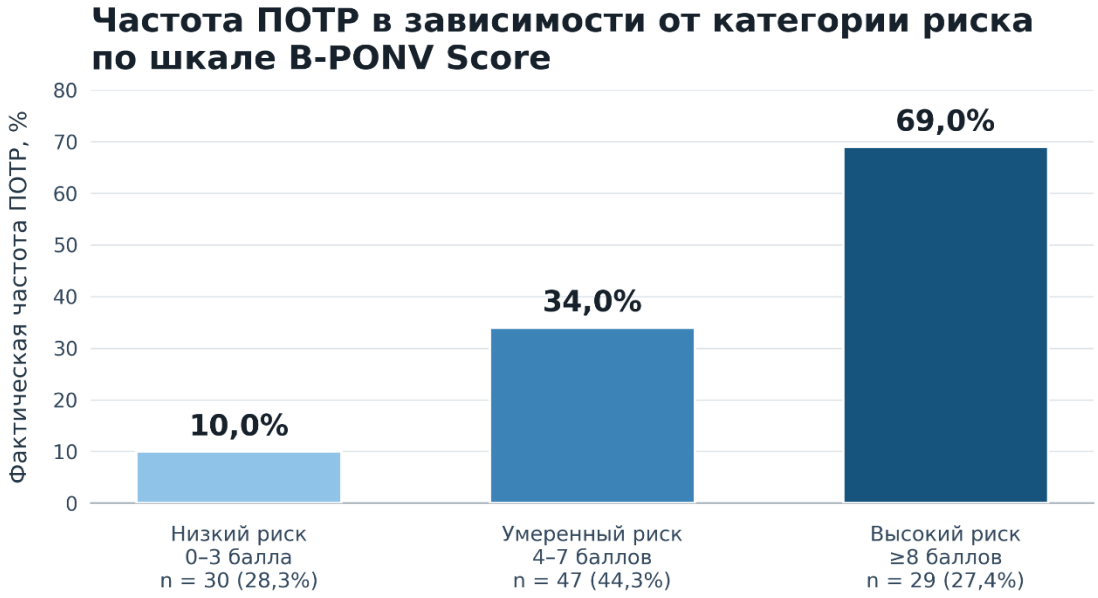
Таблица 1. Независимые факторы риска развития ПОТР по данным многофакторного логистического регрессионного анализа

Фактор риска	Коэффициент регрессии (B)	Стандартная ошибка (SE)	Wald χ^2	OR (95% ДИ)	p-значение	Баллы в шкале
Пол (женский)	1,02	0,38	7,21	2,77 (1,31–5,85)	0,007	1
Некурящий статус	0,85	0,41	4,30	2,34 (1,05–5,22)	0,038	1
ПОТР/укачивание в анамнезе	1,42	0,35	16,47	4,14 (2,09–8,20)	<0,001	2
ИМТ ≥50 кг/м²	1,38	0,39	12,52	3,97 (1,85–8,51)	<0,001	2
Тип: мини-гастрошунтирование	1,55	0,42	13,62	4,71 (2,07–10,72)	<0,001	2
Наличие ГЭРБ	1,28	0,37	11,96	3,60 (1,74–7,45)	0,001	2
Наличие СОАС	1,15	0,40	8,26	3,16 (1,44–6,93)	0,004	2
Послеоперационные опиоиды	0,92	0,39	5,56	2,51 (1,17–5,39)	0,018	1
Длительность операции ≥90 мин	0,78	0,36	4,69	2,18 (1,08–4,40)	0,030	1
Сахарный диабет 2 типа	0,96	0,38	6,38	2,61 (1,24–5,50)	0,012	1

Наибольший вклад в прогнозирование ПОТР вносили: наличие ПОТР/укачивания в анамнезе (OR=4,14), проведение мини-гастрошунтирования (OR=4,71), ИМТ ≥50 кг/м² (OR=3,97), а также ГЭРБ (OR=3,60) и СОАС (OR=3,16). Суммарный балл по разработанной

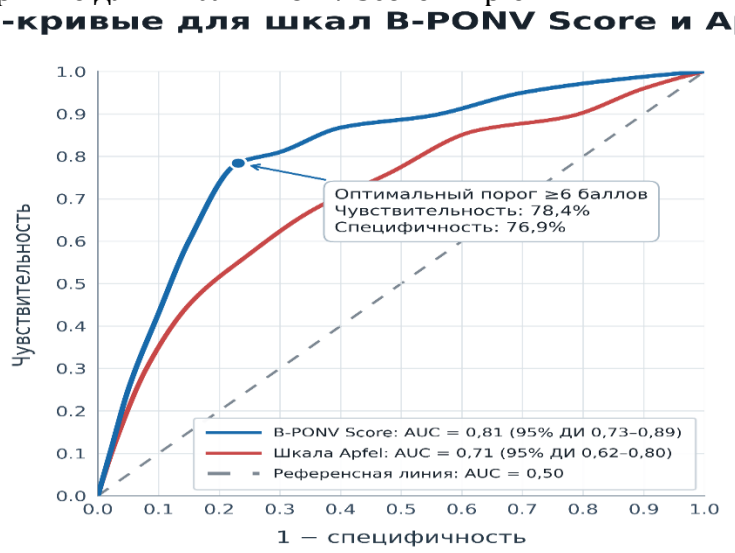
шкале B-PONV Score составил от 0 до 15. Распределение пациентов по категориям риска в исследуемой выборке было следующим: низкий риск (0–3 балла) — 28,3% (n=30), умеренный риск (4–7 баллов) — 44,3% (n=47), высокий риск (≥8 баллов) — 27,4% (n=29). При этом фактическая частота ПОТР в этих группах составила 10,0%, 34,0% и 69,0% соответственно, что подтверждает хорошую калибровку модели (рисунок 1).

Рис. 1. Частота ПОТР в зависимости от категории риска по шкале B-PONV Score



Следующим этапом была оценка дискриминативной способности модели с помощью ROC-анализа. AUC для шкалы B-PONV Score составила 0,81 (95% ДИ 0,73–0,89), что свидетельствует о хорошем качестве прогнозирования. Оптимальная точка отсечения, определённая по индексу Юдена, соответствовала значению ≥6 баллов. При данном пороге чувствительность составила 78,4%, специфичность — 76,9%, положительная прогностическая ценность — 74,1%, отрицательная прогностическая ценность — 80,8%. Для сравнения была проанализирована эффективность классической шкалы Apfel на той же выборке. Её AUC составила 0,71 (95% ДИ 0,62–0,80), что было статистически значимо ниже (p=0,035 по критерию ДеЛонга). ROC-кривые для обеих шкал представлены на рисунке 2.

Рис. 2. ROC-кривые для шкал B-PONV Score и Apfel



Анализ клинической эффективности применения риск-ориентированной профилактики показал впечатляющие результаты. В основной группе, где схема профилактики выбиралась на основе балла B-PONV Score, общая частота умеренной и тяжёлой ПОТР составила 18,9% (10 из 53), тогда как в контрольной группе (стандартная двухкомпонентная профилактика) — 45,3% (24 из 53) (p=0,004). Особенно выраженным был эффект у пациентов с высоким риском (≥8 баллов). Среди 16 пациентов основной группы с высоким риском, получавших трёхкомпонентную профилактику, частота ПОТР составила 12,3% (2 случая), тогда как среди 15 пациентов контрольной группы с аналогичным риском, но получавших стандартную профилактику, частота достигла 46,7% (7 случаев) (p<0,001). Это означает, что применение персонализированной стратегии позволило снизить абсолютный риск у пациентов высокого риска на 34,4%, а относительный риск — на 73,7%.

Помимо снижения частоты ПОТР, применение шкалы B-PONV Score ассоциировалось с улучшением вторичных исходов. Так, потребность в препаратах «спасения» (метоклопрамид) в основной группе была значимо ниже: 15,1% (8 пациентов) против 39,6% (21 пациент) в контрольной группе (p=0,004). Выраженность тошноты по ВАШ в первые 6 часов после операции составила 2,1 ± 1,8 см в основной группе и 4,5 ± 2,3 см в контрольной (p<0,001), а через 24 часа — 1,8 ± 1,5 и 3,9 ± 2,0 см соответственно (p<0,001). Качество восстановления, оценённое по шкале QoR-15 на первые сутки, было выше в основной группе: медиана 126 баллов (интерквартильный размах 118–134) против 112 баллов (102–121) в контрольной группе (p=0,002). Кроме того, в основной группе отмечалась тенденция к сокращению длительности госпитализации: 3,1 ± 0,8 дня против 3,6 ± 1,2 дня в контрольной группе, однако это различие не достигло статистической значимости (p=0,09). Все результаты сведены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических исходов в контрольной и основной группах

Показатель	Контрольная группа (n=53)	Основная группа (n=53)	p-значение
Частота умеренной/тяжёлой ПОТР, %	45,3% (24)	18,9% (10)	0,004
Частота ПОТР у пациентов высокого риска, %	46,7% (7/15)	12,3% (2/16)	<0,001
Потребность в резервной терапии, %	39,6% (21)	15,1% (8)	0,004
Средний балл тошноты по ВАШ (6 ч)	4,5 ± 2,3	2,1 ± 1,8	<0,001
Средний балл тошноты по ВАШ (24 ч)	3,9 ± 2,0	1,8 ± 1,5	<0,001
Частота рвоты (≥2 эпизодов), %	22,6% (12)	9,4% (5)	0,06
Медиана QoR-15 (1-е сутки)	112 (102–121)	126 (118–134)	0,002
Длительность госпитализации, дни	3,6 ± 1,2	3,1 ± 0,8	0,09

Дополнительно был проведён субанализ в зависимости от типа операции. У пациентов после мини-гастрошунтирования (n=42) частота ПОТР была значимо выше, чем после продольной резекции желудка (n=64): 40,5% против 25,0% (p=0,036). Однако в основной группе пациентов, которым выполнялось мини-гастрошунтирование и которые получали усиленную профилактику на основе шкалы B-PONV, частота ПОТР снижалась с 47,6% (контроль) до 19,0% (p=0,015), что подтверждает клиническую значимость предлагаемого подхода.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования убедительно демонстрируют, что прогнозирование ПОТР у пациентов бариатрического профиля требует специализированного подхода, учитывающего уникальные анатомо-физиологические особенности и спектр сопутствующих заболеваний, характерных для этой популяции. Традиционные шкалы, такие как Apfel и Koivuranta, разработанные на смешанных хирургических когортах, обладают недостаточной дискриминационной способностью в бариатрической хирургии, что подтверждается их более низкой AUC (0,71) по сравнению с разработанной нами моделью B-PONV Score (AUC 0,81). Это означает, что каждая четвёртая-пятая ошибка в классификации риска при использовании стандартной шкалы может быть предотвращена при применении специализированной модели.

Созданная шкала включает десять факторов, причём половина из них специфична именно для бариатрических пациентов: ИМТ ≥50 кг/м^2, тип операции (мини-гастрошунтирование), наличие ГЭРБ, СОАС и СД2. Наибольший вклад вносит тип операции: мини-гастрошунтирование оказалось сопряжено с более чем 4,7-кратным увеличением риска ПОТР по сравнению с продольной резекцией желудка. Этот результат согласуется с данными Kushner и соавт. [8], которые отметили более высокую частоту ПОТР после более сложных реконструктивных вмешательств, вероятно, из-за более длительного времени операции, большего объёма манипуляций на желудочно-кишечном тракте и более выраженного послеоперационного болевого синдрома, требующего опиоидов.

Интересно, что классический фактор «женский пол» в нашей модели имеет меньший вес (1 балл), чем, например, ГЭРБ или СОАС (по 2 балла). Это отражает перераспределение значимости факторов риска в бариатрической популяции, где сопутствующая патология играет более важную роль, чем гендерные особенности. Этот факт подчёркивает важность адаптации прогностических моделей к конкретным клиническим условиям.

Применение риск-ориентированной стратегии профилактики, основанной на шкале B-PONV Score, показало высокую клиническую эффективность. Снижение частоты ПОТР у пациентов высокого риска с 46,7% до 12,3% является клинически крайне значимым результатом. Для сравнения, в крупном факториальном исследовании Apfel C.C. и соавт. (2004), где изучались шесть различных вмешательств, частота ПОТР у пациентов высокого риска на фоне комбинированной терапии снижалась примерно с 60% до 25%. Наш результат (12,3%) выглядит даже более впечатляющим, что может быть объяснено как более точным отбором пациентов для усиленной профилактики, так и, возможно, более высоким качеством периоперационного ведения в специализированном центре. Тем не менее, необходимо с осторожностью сравнивать результаты разных исследований из-за различий в дизайне и популяциях.

Улучшение качества раннего послеоперационного восстановления, продемонстрированное по шкале QoR-15, имеет не только клиническое, но и экономическое значение. Пациенты, у которых удаётся эффективно контролировать ПОТР, быстрее активизируются, начинают энтеральное питание, что является краеугольным камнем программ ERAS. Хотя в нашем исследовании различие в

длительности госпитализации не достигло статистической значимости, выявленная тенденция к сокращению сроков пребывания в стационаре требует дальнейшего изучения на большей выборке.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно проведено в одном центре, что может ограничивать генерализуемость результатов. Во-вторых, выборка, хоть и достаточная для выявления основных статистических закономерностей, не является крупной (n=106), особенно для субанализов. В-третьих, исследование не было рандомизированным; распределение по группам основывалось на временной последовательности (ретроспективный и проспективный этапы), что могло привести к влиянию неконтролируемых исторических факторов. Однако строгая унификация протоколов анестезии и хирургии минимизирует этот риск. Наконец, мы не проводили внешней валидации на независимой когорте, что является необходимым условием для окончательного внедрения шкалы в широкую практику.

Несмотря на эти ограничения, полученные результаты являются важным шагом вперёд в персонализации периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением. Дальнейшие направления исследований должны включать многоцентровые проспективные исследования для внешней валидации шкалы, оценку её экономической эффективности, а также интеграцию в мобильные приложения и электронные медицинские системы для удобства использования в реальном времени.

Заключение. Разработанная авторская шкала B-PONV Score является эффективным, объективным и простым в применении инструментом для прогнозирования риска послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов с морбидным ожирением, подвергающихся лапароскопическим бариатрическим операциям. Включение в модель десяти независимых предикторов, среди которых особое значение имеют тип оперативного вмешательства, выраженность ожирения и наличие сопутствующей патологии (ГЭРБ, СОАС, СД2), позволяет существенно повысить точность прогнозирования по сравнению с традиционными шкалами. Клиническое применение шкалы, сопряжённое с риск-ориентированным выбором объёма антиэметической профилактики, приводит к значимому снижению частоты клинически значимой ПОТР, уменьшению потребности в резервной терапии и улучшению качества раннего послеоперационного восстановления. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования данной шкалы в специализированных центрах бариатрической хирургии в рамках протоколов ускоренного восстановления. Для окончательного внедрения в клиническую практику необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с внешней валидацией модели на различных популяциях бариатрических пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;131(2):411-448.
2. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O'Kane M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World Journal of Surgery*. 2022;46:729-751.
3. Kovac AL. Update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2021;81(10):1167-1183.
4. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2013;13(1):28-32.
5. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2021;34(6):695-701.

6. Pierre S, Whelan R. Strategies for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2020;34(4):667-680.
7. Habib AS. Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2020;33(6):681-688.
8. Kushner BS, Freeman D, Sparkman J, Salles A, Eagon JC, Eckhouse SR. Assessment of postoperative nausea and vomiting after bariatric surgery using a validated questionnaire. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020;16(10):1505-1513.
9. Groene P, Eisenlohr J, Zeuzem C, Dudok S, Karcz K, Hofmann-Kiefer K. Postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery in comparison to non-bariatric gastric surgery. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2019;14(1):90-95.
10. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(5):906-911.
11. Bamgbade OA, Oluwole O, Khaw RR. Perioperative antiemetic therapy for fast-track laparoscopic bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 2018;28(5):1296-1301.
12. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693-700.
13. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997;52(5):443-449.
14. Kranke P, Eberhart LHJ. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Anaesthesiology*. 2020;37(2):95-97.
15. Eberhart LHJ, Morin AM. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: Con – "Life is really simple, but we insist on making it complicated". *European Journal of Anaesthesiology*. 2011;28(3):155-159.
16. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992;77(1):162-184.
17. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting—can it be eliminated? *JAMA*. 2002;287(10):1233-1236.
18. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:2441-2451.
19. Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, et al. Single-dose aprepitant versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2007;107(6):1034-1041.
20. Eberhart LHJ, Kranke P, Geldner G, et al. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *British Journal of Anaesthesia*. 2002;89(5):760-761.

UDC: 616.72-002.77-07

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTI-CARBAMYLATED PROTEIN ANTIBODIES IN ACPA-POSITIVE AND ACPA-NEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY IN THE UZBEK POPULATION

Rakhimova Madina Bokhodirovna *- PhD, associate professor of the department of family medicine №2.*
Akhmedov Khalmurad Sadullayevich *- DSc, professor, Chief of the department of family medicine №2, Tashkent state medical university*
Tashkent, Uzbekistan.

Abstract. Purpose of the study. To evaluate serum anti-CarP antibody levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and their association with disease activity and radiographic joint damage in ACPA-positive and ACPA-negative groups.

Materials and methods. This cross-sectional study included 120 RA patients (60 ACPA-positive, 60 ACPA-negative) and 25 healthy controls. Anti-CarP levels were measured by ELISA; radiographic joint damage was assessed using the Larsen score.

Conclusion. Serum anti-CarP levels in RA patients were significantly higher than in controls ($p<0.001$), and their clinical relevance was phenotype-dependent: in ACPA-positive patients, anti-CarP was associated with a greater number of erosions, while in ACPA-negative patients it was associated with disease activity (DAS28), supporting anti-CarP as a complementary serological marker of rheumatoid arthritis, of greatest value in seronegative patients.

Key words: Rheumatoid arthritis, anti-CarP antibodies, ACPA, radiographic progression, disease activity.

Аннотация. Цель исследования. Изучение уровня антител к карбамилированным белкам (анти-CarP) у больных ревматоидным артритом (РА) и его связи с активностью заболевания и рентгенологическим поражением суставов в АЦЦП-позитивной и АЦЦП-негативной группах.

Материалы и методы. Одномоментное исследование включило 120 больных РА (60 АЦЦП-позитивных, 60 АЦЦП-негативных) и 25 здоровых лиц. Уровень анти-CarP определён методом ИФА; рентгенологическое поражение суставов оценено по индексу Ларсена.

Заключение. Уровень анти-CarP у больных РА статистически значимо превышал показатель в контрольной группе ($p<0,001$), а его клиническая значимость носила фенотип-зависимый характер: у АЦЦП-позитивных больных анти-CarP ассоциирован с большим числом эрозий, у АЦЦП-негативных — с активностью заболевания (DAS28), что позволяет рассматривать анти-CarP как дополнительный серологический маркер ревматоидного артрита, наиболее ценный у серонегативных пациентов.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, анти-CarP антитела, АЦЦП, рентгенологическое прогрессирование, активность заболевания.

Аннотация. Тадқиқот мақсади. Ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларнинг АЦЦП-мусбат ва АССП-манфий гуруҳларида карбамилланган оқсилларга қарши антитаначалар (anti-CarP) даражасини ҳамда унинг касаллик фаоллиги ва бўғимларнинг рентгенологик шикастланиши билан боғлиқлигини ўрганиш.

Материаллар ва усуллар. Бир босқичли тадқиқотга РА билан касалланган 120 нафар бемор (60 нафари АЦЦП -мусбат, 60 нафари АЦЦП -манфий) ва 25 нафар соғлом шахс жалб этилди. Anti-CarP даражаси ИФА усулида аниқланди; бўғимларнинг рентгенологик шикастланиши Ларсен индекси бўйича баҳоланди.

Хулоса. РА билан оғриган беморларда анти-CarP даражаси назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан статистик аҳамиятли даражада юқори эканлиги аниқланди (п<0,001). Унинг клиник аҳамияти фенотипга боғлиқ характерга эга бўлди: АЦЦП -мусбат беморларда anti-CarP кўп сонли эрозиялар билан, АЦЦП -манфий беморларда эса касаллик фаоллиги (DAS28) билан боғлиқ бўлганлиги кузатилди. Бу эса anti-CarP ни ревматоид артритнинг қўшимча серологик маркери сифатида, айниқса серонегатив беморлар учун энг қимматли маркер сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

Калит сўзлар: Ревматоид артрит, anti-CarP антитаначалари, АЦЦП, рентгенологик прогрессиялаш, касаллик фаоллиги.

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease characterized by persistent synovitis, progressive destruction of cartilage and bone, functional disability, and an increased risk of cardiovascular morbidity and premature mortality [1]. Although substantial advances have been achieved in the understanding of RA pathogenesis, early diagnosis and accurate prediction of disease progression remain major clinical challenges, particularly in patients lacking conventional serological markers.

Autoantibody production represents one of the earliest immunological events in rheumatoid arthritis. Rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) are currently considered the principal serological biomarkers incorporated into the 2010 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) classification criteria [2]. ACPA possesses excellent specificity for RA and is associated with more aggressive structural joint damage, radiographic progression and poorer long-term outcomes. Nevertheless, approximately 20–40% of patients with clinically confirmed RA remain ACPA-negative, creating diagnostic uncertainty during the early stages of disease and limiting the prognostic value of conventional serological testing.

During the last decade, increasing attention has focused on antibodies directed against carbamylated proteins (anti-CarP antibodies), which constitute a distinct family of autoantibodies generated in response to post-translational protein carbamylation. Carbamylation is a non-enzymatic chemical modification in which cyanate reacts with lysine residues to produce homocitrulline [13]. This process differs fundamentally from citrullination, which is catalyzed by peptidylarginine deiminase enzymes. Under conditions of chronic inflammation, oxidative stress and increased myeloperoxidase activity, carbamylation becomes markedly enhanced, promoting the generation of neoepitopes capable of inducing autoimmune responses.

Unlike ACPA, anti-CarP antibodies recognize homocitrulline-containing proteins rather than citrullinated epitopes. Several experimental and clinical investigations have demonstrated that these antibodies may develop years before the onset of clinically apparent arthritis and may therefore participate in the earliest phases of autoimmune activation [4–6]. Importantly, anti-CarP antibodies are detectable not only in ACPA-positive patients but also in a substantial proportion of individuals with seronegative rheumatoid arthritis, suggesting that they represent an independent immunological pathway contributing to disease pathogenesis.

Accumulating evidence indicates that anti-CarP antibodies are associated with increased radiographic progression, erosive joint damage and long-term disability [3,7,9]. Prospective cohort studies have demonstrated that patients positive for anti-CarP antibodies exhibit a greater probability of developing persistent inflammatory arthritis and severe structural damage during follow-up. Moreover, anti-CarP antibodies appear to provide additional prognostic information beyond that obtained from RF and ACPA alone, particularly among seronegative patients in whom established laboratory biomarkers are absent [7,8].

Despite these promising observations, the relationship between anti-CarP antibodies and inflammatory disease activity remains controversial. Some investigators have reported positive associations between anti-CarP concentrations and disease activity indices, including DAS28, CDAI and SDAI [7], whereas others have failed to demonstrate independent correlations after adjustment for conventional inflammatory markers. Differences in study populations, laboratory methods, disease duration and ethnic background may partly explain these inconsistent findings.

Ethnic variability in genetic background, environmental exposures and immunological responses may substantially influence the prevalence and clinical significance of anti-CarP antibodies. However, data regarding anti-CarP antibodies in Central Asian populations remain extremely limited. To date, no comprehensive study has evaluated the diagnostic and clinical relevance of anti-CarP antibodies among patients with rheumatoid arthritis in the Uzbek population. Consequently, their potential utility as an adjunctive biomarker in routine rheumatological practice remains uncertain.

The identification of reliable biomarkers capable of distinguishing patients with more aggressive disease phenotypes is particularly important in the era of personalized medicine. Earlier recognition of patients at increased risk of structural progression may facilitate timely initiation of intensive disease-modifying therapy and improve long-term clinical outcomes.

Aim of the study. The present study aimed to evaluate serum anti-carbamylated protein antibody concentrations in patients with rheumatoid arthritis and to investigate their association with disease activity, radiographic joint damage and clinical characteristics in both ACPA-positive and ACPA-negative subtypes of rheumatoid arthritis in the Uzbek population.

Materials and methods. This cross-sectional observational study included 120 consecutive patients with rheumatoid arthritis (RA) who were treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Rheumatology and the Department of Hospital Therapy of Tashkent Medical Academy between January 2023 and December 2025. The diagnosis of RA was established according to the 2010 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) classification criteria [2]. Patients younger than 18 years of age, those with overlap connective tissue diseases, active infectious diseases, malignant neoplasms, severe hepatic or renal insufficiency, pregnancy, or other inflammatory arthritides were excluded from the study. Twenty-five apparently healthy volunteers without autoimmune or inflammatory diseases served as the control group.

To investigate the clinical significance of anti-carbamylated protein antibodies (anti-CarP) in different serological phenotypes of RA, patients were divided into two equal groups according to anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) status. The first group included 60 ACPA-positive patients, whereas the second group consisted of 60 ACPA-negative patients. Demographic characteristics, disease duration, clinical manifestations, laboratory findings, and radiographic data were obtained from medical records and verified during the study visit.

Disease activity was evaluated using the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28), which combines the tender and swollen joint counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and patient global assessment. Functional impairment was additionally assessed using the Health Assessment Questionnaire (HAQ). Structural joint damage was evaluated on standard radiographs of the hands and feet using the Larsen scoring system [14], and the total number of bone erosions was recorded independently by two experienced rheumatologists blinded to laboratory findings.

Peripheral venous blood samples were obtained after overnight fasting. Serum was separated by centrifugation and stored at −80°C until laboratory analysis. Serum anti-CarP antibody concentrations were measured using a commercially available enzyme-linked

immunosorbent assay (ELISA) kit (BlueGene Biotech, Shanghai, China) according to the manufacturer's instructions. Quantitative determination of ACPA was performed using commercially available ELISA kits (Axis-Shield Diagnostics, United Kingdom, and Orgentec Diagnostika GmbH, Germany). Rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), and ESR were determined using routine laboratory methods employed at the institutional clinical laboratory.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and MedCalc Statistical Software version 22.0. Distribution normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Continuous variables are presented as median and interquartile range (IQR), whereas categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Comparisons between two independent groups were performed using the Mann-Whitney U-test or Student's t-test where appropriate. Categorical variables were compared using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test. Correlations between anti-CarP concentrations and clinical variables were evaluated using Spearman's rank correlation coefficient. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the diagnostic performance of anti-CarP antibodies and to identify the optimal diagnostic cut-off value. A two-sided p-value below 0.05 was considered statistically significant.

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Tashkent Medical Academy and conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki [15]. Written informed consent was obtained from all participants before enrolment.

Results. The study included 120 patients with rheumatoid arthritis, including 60 ACPA-positive and 60 ACPA-negative individuals, together with 25 apparently healthy volunteers. The study groups were generally comparable regarding demographic characteristics, whereas laboratory and immunological parameters reflected the expected differences according to serological status.

Serum anti-CarP antibody concentrations were significantly elevated in patients with rheumatoid arthritis compared with healthy controls. The median anti-CarP level in the RA cohort was 126.2 [100.83–157.41] ng/mL, whereas healthy individuals demonstrated substantially lower concentrations (88.89 [70.53–107.75] ng/mL), corresponding to a highly significant difference ($p < 0.001$). Anti-CarP positivity was detected in 40 of 120 patients (33.3%), while only one individual (4.0%) in the control group tested positive ($p = 0.002$), confirming the close association between anti-CarP antibodies and rheumatoid arthritis.

The distribution of anti-CarP positivity according to ACPA status demonstrated that 18 of 60 ACPA-positive patients (30.0%) and 22 of 60 ACPA-negative patients (36.7%) had detectable anti-CarP antibodies. Although anti-CarP positivity was observed slightly more frequently in ACPA-negative patients, the overall prevalence remained comparable between the two serological subgroups, indicating that anti-CarP antibodies develop independently of ACPA production in a considerable proportion of patients.

Table 1. The demographic, clinical, and laboratory characteristics of the study population

Variable	ACPA-positive RA (n=60)	ACPA-negative RA (n=60)	Healthy controls (n=25)	p
Age, years	51.6 ± 11.8	49.8 ± 12.6	48.9 ± 10.4	0.631
Female, n (%)	49 (81.7)	47 (78.3)	20 (80.0)	0.724
Disease duration, years	7.3 (3.8–11.2)	6.9 (3.2–10.5)	—	—
DAS28	5.43 ± 1.18	5.27 ± 1.24	—	—
ESR, mm/h	39 (28–54)	36 (24–51)	10 (7–14)	<0.001
CRP, mg/L	18.5 (8.4–35.7)	15.9 (7.8–31.2)	2.8 (1.4–4.9)	<0.001
Rheumatoid factor positive, n (%)	54 (90.0)	23 (38.3)	0	<0.001
ACPA, U/mL	176.8 (94.4–312.7)	4.3 (2.6–7.8)	2.5 (1.8–4.0)	0.184
Anti-CarP, ng/mL	129.6 (106.5–160.8)	122.8(97.3–152.6)	88.9 (70.5–107.8)	<0.001
Anti-CarP-positive, n (%)	18 (30.0)	22 (36.7)	1 (4.0)	<0.001
HAQ	1.58 ± 0.63	1.49 ± 0.59	—	—
Larsen score	48 (26–71)	39 (19–63)	—	—
Number of erosions	9 (4–17)	6 (2–12)	—	—

ROC analysis demonstrated acceptable diagnostic performance of anti-CarP antibodies for RA (AUC 0.783; 95% CI 0.691–0.874; p<0.001). At the optimal cut-off of 143 ng/mL, sensitivity was 36.7% and specificity 96.0%; this combination of high specificity and modest sensitivity supports anti-CarP as an adjunctive rather than stand-alone diagnostic marker.

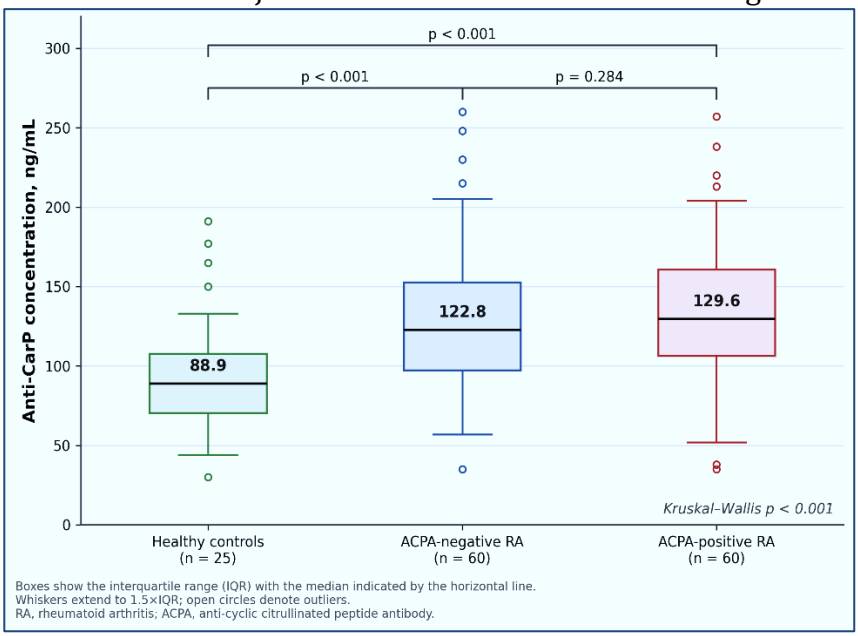


Figure 1. Serum anti-CarP concentrations across study groups.

Serum anti-CarP concentrations differed significantly across the three study groups (Kruskal–Wallis, p < 0.001; Figure X). Both RA subgroups demonstrated markedly higher anti-CarP levels than healthy controls (ACPA-negative RA: 122.8 ng/mL [IQR 97.3–152.6] vs. 88.9 ng/mL [IQR 70.5–107.8] in controls, p < 0.001; ACPA-positive RA: 129.6 ng/mL [IQR 106.5–160.8], p < 0.001). In contrast, anti-CarP concentrations did not differ significantly between ACPA-negative and ACPA-positive patients (p = 0.284), indicating that elevated anti-CarP production occurs largely independently of ACPA serostatus and may represent a distinct, rather than overlapping, humoral autoimmune pathway in rheumatoid arthritis.

These findings indicate that the clinical relevance of anti-CarP antibodies is phenotype-dependent: in ACPA-positive RA they identify a more destructive disease course, while in ACPA-negative RA they reflect inflammatory activity and may help reclassify a subset of seronegative patients as immunologically active.

Discussion. This study examined the clinical significance of anti-CarP antibodies in RA and their relationship with disease activity and structural damage across serological subtypes. Serum anti-CarP concentrations were significantly higher in RA patients than in healthy controls, and antibodies were detected in approximately one-third of patients regardless of ACPA status — supporting carbamylation-driven autoimmunity as an independent pathogenic pathway rather than an epiphenomenon of anti-citrullinated immunity.

The observed anti-CarP prevalence (25–45%) is consistent with prior reports. Shi et al. [3,4] first showed that anti-CarP antibodies precede clinical RA onset and independently predict radiographic progression; this was subsequently corroborated by Brink et al. [5], Humphreys et al. [7], and Verheul et al. [8], who linked anti-CarP positivity to a more severe disease phenotype and accelerated joint destruction.

ROC analysis indicated acceptable diagnostic performance (AUC 0.783, specificity 96%, sensitivity modest), positioning anti-CarP as an adjunctive rather than stand-alone biomarker — in line with Pecani et al. [10] and Gan et al. [6], who proposed that adding anti-CarP testing to routine serology improves diagnostic accuracy, particularly in seronegative disease.

Notably, anti-CarP positivity was similarly prevalent in ACPA-positive and ACPA-negative patients, with roughly one-third of ACPA-negative individuals testing anti-CarP-positive. This supports carbamylation as immunologically distinct from citrullination: homocitrullinated proteins generate neoepitopes that activate autoreactive B-cells independently of peptidylarginine deiminase activity [13], implicating anti-CarP antibodies in disease pathogenesis among patients lacking conventional autoantibodies.

Within the ACPA-positive subgroup, anti-CarP positivity was associated with significantly greater erosive damage, consistent with data from the Leiden Early Arthritis Clinic [3] and the Norfolk Arthritis Register [7] linking anti-CarP to accelerated structural progression — plausibly through osteoclast activation, amplified cytokine production, and sustained synovial autoimmunity.

Among ACPA-negative patients, anti-CarP concentrations correlated weakly but significantly with DAS28, indicating an association with inflammatory burden rather than structural damage. Despite its modest strength, this correlation is clinically relevant given the scarcity of severity-stratifying biomarkers in seronegative RA. Humphreys et al. [7] similarly reported persistently higher disease activity and functional disability among anti-CarP-positive patients independent of conventional prognostic factors, reinforcing the complementary prognostic value of this marker.

The mechanisms underlying anti-CarP production remain incompletely defined. Chronic inflammation, oxidative stress, and increased myeloperoxidase activity promote carbamylation and the accumulation of homocitrullinated proteins within inflamed synovium; the resulting neoepitopes drive anti-CarP production, which may further amplify inflammation via immune complex formation, complement activation, and macrophage stimulation — a plausible link between anti-CarP and both inflammatory activity and joint damage [13].

This study is among the first to characterize anti-CarP antibodies in an Uzbek RA cohort. Given that ethnic differences in genetic background and environmental exposure may shape autoantibody profiles, these findings extend the evidence base for anti-CarP beyond the predominantly European populations studied to date.

The cross-sectional design precludes assessment of anti-CarP as a predictor of future radiographic progression or treatment response; subgroup analyses may be underpowered

despite an adequate overall sample size; and anti-CarP was measured using a single commercial ELISA in the absence of international assay standardization. Prospective, multicenter studies with serial measurements are needed to define its prognostic value and establish clinically validated thresholds.

Overall, anti-CarP antibodies represent a complementary serological biomarker in RA. Their value appears greatest in ACPA-negative disease, where they may reclassify a subset of seronegative patients as immunologically active, and in ACPA-positive disease, where they identify a more erosive phenotype. Incorporating anti-CarP testing into routine practice may thus enhance risk stratification and support individualized therapeutic decisions.

Conclusions. Serum anti-CarP antibodies were significantly elevated in patients with RA compared with healthy controls and were detected in approximately one-third of patients independent of ACPA status, supporting carbamylation-driven autoimmunity as a pathway distinct from anti-citrullinated immunity. Anti-CarP demonstrated high specificity but modest sensitivity for RA, indicating utility as an adjunctive rather than stand-alone diagnostic marker. Clinically, anti-CarP positivity was associated with more erosive joint damage in ACPA-positive disease and with greater inflammatory activity in ACPA-negative disease, suggesting phenotype-dependent prognostic relevance. These findings support incorporating anti-CarP testing into serological assessment of RA — particularly in ACPA-negative patients, where it may help identify immunologically active, under-recognized disease — while prospective multicenter studies are needed to confirm its predictive value and to establish validated diagnostic thresholds.

REFERENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023–2038.

2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580–1588.

3. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(42):17372–17377.

4. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EWN, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2013;65(4):911–915.

5. Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. Arthritis Res Ther. 2015;17:25.

6. Gan RW, Trouw LA, Shi J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. J Rheumatol. 2015;42(4):572–579.

7. Humphreys JH, Verheul MK, Barton A, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are associated with long-term disability and increased disease activity in patients with early inflammatory arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1139–1144.

8. Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, et al. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: implications for very early identification of at-risk individuals. Arthritis Rheumatol. 2018;70(11):1721–1731.

9. Truchetet ME, Dublanc S, Barnetche T, et al. Association of the presence of anti-carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: data from the French ESPOIR cohort. Arthritis Rheumatol. 2017;69(12):2292–2302.

10. Pecani A, Alessandri C, Spinelli FR, et al. Prevalence, sensitivity and specificity of antibodies against carbamylated proteins in a monocentric cohort of patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):276.

11. Li L, Deng C, Chen S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-carbamylated protein antibody for rheumatoid arthritis. PLoS One. 2016;11(7):e0159000.

12. Regueiro C, Nuño L, Ortiz AM, et al. Value of measuring anti-carbamylated protein antibodies for classification of early arthritis patients. Sci Rep. 2017;7(1):12023.

13. Shi J, van Veelen PA, Mahler M, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. Autoimmun Rev. 2014;13(3):225–230.

14. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1977;18(4):481–491.

15. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191–2194.

УДК: 616.31-006.6-085.849:616.31-001.27

ПРОФИЛАКТИКА РАДИАЦИОННОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА

Каххаров Алишер Жамолиддинович *- д.м.н., профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии Ташкентского государственного медицинского университета.*
Зайнутдинов Нурилла Омонуллаевич *- базовый докторант кафедры онкологии и медицинской радиологии Ташкентского государственного медицинского университета.*
Махкамова Дилором Эргашевна *- к.м.н., доцент кафедры медико-биологических наук Ташкентского международного университета Кимё, Узбекистан.*

Аннотация. Радиационно-индуцированный оральный мукозит является одним из наиболее значимых осложнений лучевой и химиолучевой терапии опухолей полости рта, способным ухудшать переносимость лечения и приводить к вынужденным перерывам противоопухолевой терапии.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности комплексного дифференцированного лечебно-профилактического подхода к предупреждению и коррекции орального мукозита. В исследование включены 86 пациентов: основную группу составили 57 больных, получавших разработанный лечебно-профилактический комплекс, сравнительную группу — 29 пациентов, которым проводили стандартную поддерживающую терапию. Установлено, что тяжёлый оральный мукозит III–IV степени развился у 15,8% пациентов основной группы и у 41,4% больных сравнительной группы, а кандидозное поражение полости рта — соответственно у 15,8 и 51,7%. После завершения лечения физиологический диапазон pH ротовой жидкости определялся у 45,6% пациентов основной группы по сравнению с 20,7% в сравнительной группе. Вынужденные перерывы лучевой терапии были зарегистрированы соответственно у 7,0 и 41,4% больных.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее применение комплексного дифференцированного лечебно-профилактического подхода способствует снижению частоты тяжёлых форм орального мукозита и кандидозных осложнений, нормализации показателей ротовой жидкости и повышению непрерывности проведения лучевой терапии, что подтверждает целесообразность его включения в программу стоматологического сопровождения пациентов с опухолями полости рта.

Ключевые слова: оральный мукозит; лучевая терапия; рак полости рта; кандидоз; ксеростомия; слюноотделение; *Nigella sativa*; KIN Care Gel; KIN Hidrat Spray.

Аннотация. Радиация таъсирида юзага келадиган орал мукозит оғиз бўшлиғи ўсмаларида нур терапияси ва кимёнур терапиясининг энг муҳим асоратларидан бири бўлиб, даволашнинг ўзлаштирилишини ёмонлаштириши ҳамда ўсмага қарши терапияда мажбурий танаффусларга олиб келиши мумкин.

Ушбу тадқиқотнинг **мақсади** орал мукозитнинг олдини олиш ва уни коррекция қилишга қаратилган комплекс дифференциал даволаш-профилактика ёндашувининг самарадорлигини баҳолашдан иборат эди. Тадқиқотга 86 нафар бемор киритилди: асосий гуруҳни ишлаб чиқилган даволаш-профилактика комплексини олган 57 нафар бемор, таққослаш гуруҳини эса стандарт қўллаб-қувватловчи терапия ўтказилган 29 нафар бемор ташкил этди. Оғир III–IV даражали орал мукозит асосий гуруҳдаги беморларнинг 15,8 фоизида ва таққослаш гуруҳидаги беморларнинг 41,4 фоизида ривожланганлиги аниқланди. Оғиз бўшлиғининг кандидозли зарарланиши тегишлича 15,8 ва 51,7 фоиз беморда қайд этилди. Даволаш якунлангандан сўнг оғиз суюқлиги pH кўрсаткичининг физиологик диапазони асосий гуруҳдаги беморларнинг 45,6 фоизида, таққослаш гуруҳида эса 20,7 фоизида аниқланди. Нур терапиясидаги мажбурий танаффуслар тегишлича 7,0 ва 41,4 фоиз беморда қайд этилди.

Олинган **натижалар** комплекс дифференциал даволаш-профилактика ёндашувини эрта қўллаш орал мукозитнинг оғир шакллари ва кандидозли асоратлар учраш частотасини камайтириши, оғиз суюқлиги кўрсаткичларини меъёрлаштириши ҳамда нур терапиясининг узлуксизлигини таъминлашга ёрдам беришини кўрсатди. Бу эса мазкур ёндашувни оғиз бўшлиғи ўсмалари бўлган беморларни стоматологик қўллаб-қувватлаш дастурига киритиш мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: орал мукозит; нур терапияси; оғиз бўшлиғи саратони; кандидоз; ксеростомия; сўлак ажралиши; *Nigella sativa*; KIN Care Gel; KIN Hidrat Spray.

Abstract. Radiation-induced oral mucositis is one of the most clinically significant complications of radiotherapy and chemoradiotherapy for oral cavity tumors, potentially impairing treatment tolerance and leading to unplanned interruptions of anticancer therapy.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a comprehensive, differentiated therapeutic and preventive approach to the prevention and management of oral mucositis. The study included 86 patients: the main group comprised 57 patients who received the developed therapeutic and preventive regimen, while the comparison group included 29 patients who received standard supportive care. Severe grade III–IV oral mucositis developed in 15.8% of patients in the main group and 41.4% of those in the comparison group. Oral candidiasis was detected in 15.8% and 51.7% of patients, respectively. Following treatment, salivary pH was within the physiological range in 45.6% of patients in the main group, compared with 20.7% in the comparison group. Unplanned radiotherapy interruptions were recorded in 7.0% and 41.4% of patients, respectively.

The findings indicate that early implementation of a comprehensive, differentiated therapeutic and preventive approach reduces the incidence of severe oral mucositis and candidal complications, contributes to the normalization of salivary parameters, and improves

radiotherapy continuity. These results support the incorporation of this approach into dental supportive care programs for patients with oral cavity tumors.

Keywords: oral mucositis; radiotherapy; oral cavity cancer; candidiasis; xerostomia; salivary secretion; Nigella sativa; KIN Care Gel; KIN Hidrat Spray

Актуальность. Оральный мукозит, индуцированный ионизирующим излучением, относится к наиболее распространённым токсическим реакциям при лечении злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки [1, 2]. Клиническая проблема не ограничивается локальным воспалением слизистой оболочки: по мере прогрессирования поражения возникают боль, жжение, сухость во рту, расстройства вкуса, дисфагия и затруднение питания, а повреждённый эпителиальный барьер становится уязвимым для вторичной бактериальной и грибковой колонизации [1, 2, 6]. Тяжёлое течение мукозита способно ухудшать переносимость противоопухолевого лечения и создавать предпосылки для незапланированного изменения режима облучения [1–3].

Современные представления рассматривают мукозит как многоэтапный патологический процесс. Ионизирующее излучение инициирует повреждение ДНК и образование активных форм кислорода, после чего активируются провоспалительные сигнальные каскады и цитокины, нарушается микроциркуляция, снижается регенераторный потенциал эпителия и формируются эрозивно-язвенные дефекты [3]. Параллельно изменяются секреция слюнных желёз, вязкость и буферные свойства ротовой жидкости, а также состав орального микробиоценоза [4, 6]. При утрате целостности эпителиального покрова создаются условия для активизации условно-патогенных микроорганизмов, включая Candida spp., которые могут поддерживать воспаление и затруднять репаративные процессы [3, 4].

Следовательно, профилактические мероприятия должны охватывать несколько взаимосвязанных направлений одновременно. Наибольшее значение имеют своевременная санация полости рта, устранение травмирующих факторов, обучение щадящей гигиене, поддержание увлажнённости слизистой оболочки, коррекция ксеростомии и боли, своевременное лечение инфекционных осложнений и обеспечение адекватного питания [2, 5–7]. Такой подход особенно актуален для пациентов с исходно неблагоприятным стоматологическим статусом и высоким риском тяжёлой лучевой токсичности.

Цель исследования - оценить клинические результаты комплексного стоматологического сопровождения, направленного на профилактику и коррекцию радиационно-индуцированного орального мукозита у пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки, получающих лучевую или сочетанную химиолучевую терапию.

Материал и методы. Исследование выполнено в отделении лучевой терапии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. В анализ включены 86 пациентов в возрасте 55–70 лет. При сохранении исходной демографической структуры мужчины составили 67 (77,9%), женщины - 19 (22,1%). Средний возраст исследуемой совокупности соответствовал 63,6±4,35 года. У большинства больных имелись II–III стадии опухолевого процесса (T2–3N0–1M0).

Лучевую терапию проводили на гамма-терапевтической установке ИГУР-1 и линейных ускорителях Elekta Compact™ и Versa HD. Разовая очаговая доза составляла 1,8–2,0 Гр, суммарная очаговая доза - 40–60 Гр. При сочетанном химиолучевом лечении применяли препараты платины: цисплатин 100 мг/м^2 в 1-й, 22-й и 43-й дни; в отдельных клинических ситуациях использовали карбоплатин 1,5–2,0 AUC.

В зависимости от лечебно-профилактической тактики сформированы две группы. В основную группу вошли 57 пациентов, которым проводили этапный комплекс: стоматологическую санацию, коррекцию травмирующих факторов, обучение индивидуальной гигиене, соле-содовые полоскания, местное применение масла чёрного тмина (Nigella sativa), KIN Care Gel и KIN Hidrat Spray, обезболивание, коррекцию ксеростомии, противогрибковую терапию по клинико-лабораторным показаниям и нутритивную поддержку. Сравнительную группу составили 29 пациентов, которым назначали стандартную поддерживающую тактику с базовой гигиеной, антисептической обработкой, Холисал гелем, оливковым маслом и симптоматической терапией.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Сравнительная группа
Число пациентов	57	29
Возраст, лет	55–70	55–70
Средний возраст общей когорты	63,6±4,35	63,6±4,35
Противоопухолевая терапия	ЛТ/ХЛТ	ЛТ/ХЛТ
Разовая очаговая доза	1,8–2,0 Гр	1,8–2,0 Гр
Суммарная очаговая доза	40–60 Гр	40–60 Гр

В динамике оценивали степень орального мукозита, признаки кандидозного поражения, гигиеническое состояние, кислотно-щелочные характеристики ротовой жидкости, показатели слюноотделения и вязкости, а также наличие незапланированных перерывов в проведении лучевой терапии. Для межгруппового сравнения использовали χ^2-критерий, точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни, относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Критический уровень статистической значимости принимали равным $p<0,05$.

Результаты. В обеих группах наиболее часто регистрировался оральный мукозит II степени. В основной группе I степень отмечена у 17 пациентов (29,8%), II - у 31 (54,4%), III - у 6 (10,5%), IV - у 3 (5,3%). В сравнительной группе соответствующее распределение составило 4 (13,8%), 13 (44,8%), 9 (31,0%) и 3 (10,3%) пациента. При анализе полного распределения по четырём степеням наблюдалась выраженная тенденция к более благоприятной структуре токсичности в основной группе ($\chi^2=7,71$; df=3; $p=0,052$).

После объединения I–II и III–IV степеней различия становились статистически значимыми. Тяжёлый мукозит выявлен у 9 из 57 пациентов основной группы (15,8%) и у 12 из 29 пациентов сравнительной группы (41,4%). Риск тяжёлого поражения в сравнительной группе был в 2,62 раза выше (95% ДИ 1,25–5,49), а отношение шансов составило 3,76 (95% ДИ 1,35–10,50). $\chi^2=6,82$; $p=0,009$; точный критерий Фишера $p=0,016$. Абсолютная разница риска составила 25,6 процентного пункта, расчётный NNT - около 4 пациентов.

Кандидозное поражение слизистой оболочки выявлено у 24 из 86 больных (27,9%). В основной группе кандидоз зарегистрирован у 9 из 57 пациентов (15,8%), в сравнительной - у 15 из 29 (51,7%). Относительный риск кандидозного осложнения в сравнительной группе составил 3,28 (95% ДИ 1,63–6,56), ОШ=5,71 (95% ДИ 2,06–15,82); $p<0,001$. Большая часть зарегистрированных эпизодов кандидоза сочеталась с III–IV степенью мукозита, что подтверждало клиническую связь грибкового поражения с выраженным повреждением слизистой оболочки.

Функциональные показатели ротовой жидкости также демонстрировали более выраженную положительную динамику у пациентов, получавших комплексное сопровождение. Объём ротовой жидкости в основной группе увеличивался с 0,14±0,04 до 0,43±0,14 мл, скорость слюноотделения - с 0,40±0,11 до 1,30±0,51 мл/мин, а вязкость снижалась с 7,40±1,90 до 2,50±1,03 относительных единиц. В сравнительной группе объём изменялся с 0,15±0,05 до 0,17±0,07 мл, скорость слюноотделения - с 0,40±0,10 до 0,50±0,12 мл/мин; после лечения вязкость оставалась высокой и составляла 6,30±2,33 относительных единицы.

После окончания лечебно-профилактических мероприятий физиологический диапазон pH 6,8–7,4 отмечен у 26 из 57 пациентов основной группы (45,6%) и у 6 из 29 больных сравнительной группы (20,7%). Шансы восстановления физиологического pH в основной группе были выше в 3,22 раза (95% ДИ 1,14–9,08; χ^2=5,11; p=0,024; точный критерий Фишера p=0,033).

Таблица 2. Основные клинические результаты

Показатель	Основная группа, n=57	Сравнительная группа, n=29	Статистическая оценка
Мукозит III–IV степени	9 (15,8%)	12 (41,4%)	ОР=2,62*; ОШ=3,76; p=0,009
Кандидозное поражение	9 (15,8%)	15 (51,7%)	ОР=3,28*; ОШ=5,71; p<0,001
Физиологический pH после лечения	26 (45,6%)	6 (20,7%)	ОШ=3,22**; p=0,024
Хорошая/удовлетворительная гигиена	41 (71,9%)	12 (41,4%)	ОШ=3,63**; p=0,006
Общий лечебно-профилактический эффект	53 (93,0%)	18 (62,1%)	ОШ=8,10**; p<0,001
Вынужденный перерыв лучевой терапии	4 (7,0%)	12 (41,4%)	ОР=5,90*; ОШ=9,35; p<0,001

Примечание: * - сравнительная группа относительно основной; ** - основная группа относительно сравнительной.

Хорошее или удовлетворительное гигиеническое состояние после лечения зарегистрировано у 41 пациента основной группы (71,9%) и у 12 больных сравнительной группы (41,4%). ОШ достижения благоприятного гигиенического результата составило 3,63 (95% ДИ 1,42–9,28; p=0,006). Общий лечебно-профилактический эффект отмечен у 53 из 57 пациентов основной группы (93,0%) и у 18 из 29 пациентов сравнительной группы (62,1%); ОШ=8,10 (95% ДИ 2,29–28,64; p<0,001).

Таблица 3. Динамика функциональных показателей ротовой жидкости

Показатель	Основная до	Основная после	Сравнительная до	Сравнительная после
Объём ротовой жидкости, мл	0,14±0,04	0,43±0,14	0,15±0,05	0,17±0,07
Скорость слюноотделения, мл/мин	0,40±0,11	1,30±0,51	0,40±0,10	0,50±0,12
Вязкость, отн. ед.	7,40±1,90	2,50±1,03	Нет данных	6,30±2,33

Особое значение имела оценка непрерывности курса облучения. Вынужденный перерыв потребовался 4 из 57 пациентов основной группы (7,0%) и 12 из 29 больных сравнительной группы (41,4%). Риск перерыва в сравнительной группе оказался в 5,90 раза выше (95% ДИ 2,09–16,68), ОШ=9,35 (95% ДИ 2,66–32,86); p<0,001. Перерывы продолжительностью 1–3 дня зарегистрированы у 1 пациента основной и у 5 пациентов сравнительной группы; 4–7 дней - у 2 и 4 пациентов; более 7 дней - у 1 и 3 пациентов соответственно.

Обсуждение. Результаты адаптированного анализа подтверждают целесообразность рассмотрения профилактики орального мукозита как неотъемлемой части сопровождения лучевого лечения. Комплексный алгоритм был связан с уменьшением доли тяжёлых форм мукозита, более редким кандидозным поражением, улучшением характеристик ротовой жидкости и существенным снижением частоты вынужденных перерывов. При этом наиболее убедительными оказались различия по клинически значимой конечной точке - частоте III–IV степени мукозита.

Наблюдаемая согласованность клинических и функциональных изменений имеет патогенетическое объяснение. Улучшение саливации и снижение вязкости ротовой жидкости способствуют более эффективному самоочищению полости рта и уменьшению механического раздражения повреждённой слизистой оболочки. Восстановление физиологического pH потенциально создаёт более благоприятные условия для эпителизации и стабильности микробиоценоза. Одновременно санация полости рта и обучение пациента гигиене уменьшают исходную инфекционно-воспалительную нагрузку [2, 5, 6].

Снижение частоты кандидозного поражения в основной группе имеет отдельное клиническое значение. На фоне нарушения эпителиального барьера, ксеростомии и изменения свойств слюны грибковая колонизация может поддерживать местное воспаление и усиливать симптоматику. Поэтому противогрибковое лечение должно назначаться по клинико-лабораторным показаниям, тогда как базовые меры должны быть направлены на сохранение барьерной функции и контроль факторов риска [4, 7].

Для онкологической практики особенно важным является уменьшение незапланированных перерывов в облучении. Тяжёлая боль, дисфагия, невозможность адекватного питания, обезвоживание и инфекционные осложнения могут приобретать дозолимитирующий характер. В рассматриваемой выборке частота вынужденных перерывов при комплексном сопровождении была существенно ниже, что косвенно указывает на улучшение переносимости противоопухолевой терапии.

При интерпретации результатов необходимо учитывать ограничения. Исследование имеет одноцентровый и нерандомизированный характер, а комплекс включает несколько взаимодополняющих компонентов, поэтому выделить самостоятельный вклад каждого средства невозможно. Кроме того, вариант на 86

пациентов представляет адаптацию исходной структуры данных; перед подачей статьи в журнал абсолютные значения и производные статистические показатели должны быть сверены с индивидуальной базой именно этих 86 пациентов.

Заключение. Комплексное стоматологическое сопровождение пациентов с опухолями полости рта, получающих лучевую или сочетанную химиолучевую терапию, ассоциировалось с более благоприятным течением радиационно-индуцированного орального мукозита. В адаптированной выборке из 86 пациентов тяжёлые формы III–IV степени встречались у 15,8% больных основной и у 41,4% пациентов сравнительной группы; кандидозное поражение - у 15,8 и 51,7%, а вынужденные перерывы лучевой терапии - у 7,0 и 41,4% соответственно. Совокупность клинических и функциональных результатов поддерживает использование ранней санации, щадящей гигиены, защиты и увлажнения слизистой оболочки, коррекции ксеростомии, инфекционных осложнений и нутритивных нарушений как единого этапного алгоритма профилактики тяжёлого орального мукозита.

Практическая значимость. Профилактическое стоматологическое сопровождение целесообразно начинать до первого сеанса лучевой терапии и продолжать на протяжении всего курса лечения. У пациентов следует регулярно оценивать состояние слизистой оболочки, выраженность боли и ксеростомии, возможность полноценного питания, показатели гигиены и признаки кандидозного поражения. При нарастании дисфагии, сухости, язвенных дефектов и инфекционных осложнений объём поддерживающей терапии необходимо расширять до формирования дозолимитирующей токсичности.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li E., Zeng J., Hong F., Chen P., Yu X. The prevalence of oral mucositis after radiotherapy in patients with head and neck cancer and its associated factors: a meta-analysis. Clinical and Translational Oncology. 2025;27(4):1767–1778. doi:10.1007/s12094-024-03706-y.
2. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V., Yarom N., Hong C.H.L., Logan R.M., et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19):4423–4431. doi:10.1002/cncr.33100.
3. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. Nature Reviews Cancer. 2004;4:277–284. doi:10.1038/nrc1318.
4. Zagury-Orly I., Khaouam N., Noujaim J., Desrosiers M.Y., Maniakas A. The effect of radiation and chemoradiation therapy on the head and neck mucosal microbiome: a review. Frontiers in Oncology. 2021;11:784457. doi:10.3389/fonc.2021.784457.
5. Hong C.H.L., Gueiros L.A., Fulton J.S., Cheng K.K.F., Kandwal A., Galiti D., et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Supportive Care in Cancer. 2019;27(10):3949–3967. doi:10.1007/s00520-019-04848-4.
6. Mercadante V., Jensen S.B., Smith D.K., Bohlke K., Bauman J., Brennan M.T., et al. Salivary gland hypofunction and/or xerostomia induced by nonsurgical cancer therapies: ISOO/MASCC/ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(25):2825–2843. doi:10.1200/JCO.21.01208.
7. Saunders D.P., Rouleau T., Cheng K., Yarom N., Kandwal A., Joy J., et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Supportive Care in Cancer. 2020;28(5):2473–2484. doi:10.1007/s00520-019-05181-6.

УДК:616.22-002-616.231-002-08.053.4

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГОРТАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ЛАРИНГИТЕ

Самиева Гульноза Уткуровна *- д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии*
Бахранова Малика Шавкатовна *- базовый докторант кафедры патологической физиологии*
Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация: В работе представлены результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования состояния иммунных компонентов и пролиферативной активности слизистой оболочки гортани при экспериментальном хроническом ларингите у кроликов. Изучена экспрессия маркера Т-лимфоцитов CD3, маркера В-лимфоцитов CD20 и функционального маркера клеточной подвижности, пролиферации и ремоделирования тканей CD168 (RHAMM) в различные сроки эксперимента (2, 3, 4 и 6 месяцев).

Установлено, что во всех сроках наблюдения экспрессия исследуемых маркеров в группе хронического ларингита была статистически достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05–0,001$). Максимальные значения экспрессии CD3 (71,3±5,35‰), CD20 (44,3±3,19‰) и CD168 (65,6±4,0‰) зафиксированы на 3-м месяце эксперимента, после чего отмечалось умеренное снижение показателей к 4-му и 6-му месяцам при сохранении их значительного превышения над контрольными значениями.

Полученные данные подтверждают активацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также усиление репаративно-пролиферативных процессов в слизистой оболочке гортани на фоне хронического воспаления.

Ключевые слова: хронический ларингит, гортань, иммуногистохимия, CD3, CD20, CD168, RHAMM, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, ремоделирование.

Annotatsiya: Tadqiqot ishida quyonlarda eksperimental surunkali laringitda hiqildoq shilliq qavatining proliferativ faolligi va immun komponentlar holatini immunogistokimyoviy (IGK) tekshirish natijalari keltirilgan. Tajribaning turli muddatlarida (2, 3, 4 va 6 oy) T-limfotsitlar markeri CD3, V-limfotsitlar markeri CD20 va hujayra harakatchanligi, to‘qimalar proliferatsiyasi va remodellanishining funksional markeri CD168 (RHAMM) ekspressiyasi o‘rganildi.

Kuzatuvning barcha muddatlarida surunkali laringit guruhida o‘rganilayotgan markerlarning ekspressiyasi nazorat guruhiga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlandi ($r<0,05–0,001$). CD3 (71,3±5,35‰), CD20 (44,3±3,19‰) va CD168 (65,6±4,0‰) ekspressiyasining maksimal qiymatlari tajribaning 3-oyida qayd etildi, shundan so‘ng 4- va 6-oylarga kelib ko‘rsatkichlarning o‘rtacha pasayishi kuzatildi, ularning nazorat qiymatlaridan sezilarli darajada yuqoriligi saqlanib qoldi.

Olingan ma’lumotlar immunitetning hujayraviy va gumoral bo‘g‘inlarining faollashuvini, shuningdek, surunkali yallig‘lanish fonida hiqildoq shilliq qavatida reparativ-proliferativ jarayonlarning kuchayishini tasdiqlaydi.

Kalit so’zlar: surunkali laringit, hiqildoq, immunogistokimyo, CD3, CD20, CD168, RHAMM, T-limfotsitlar, B-limfotsitlar, remodellanish.

Abstract: The paper presents the results of an immunohistochemical (IHC) study of the state of immune components and proliferative activity of the laryngeal mucosa in experimental chronic laryngitis in rabbits. The expression of the T-lymphocyte marker CD3, the B-lymphocyte

marker CD20, and the functional marker of cellular motility, proliferation, and tissue remodeling CD168 (RHAMM) was studied at various stages of the experiment (2, 3, 4, and 6 months).

It was found that at all observation periods, the expression of the studied markers in the chronic laryngitis group was statistically significantly higher than in the control group ($p < 0.05–0.001$). Maximum expression values for CD3 (71.3±5.35‰), CD20 (44.3±3.19‰), and CD168 (65.6±4.0‰) were recorded in the third month of the experiment, followed by a moderate decrease in these values by the fourth and sixth months, while maintaining a significant excess over control values.

The data obtained confirm the activation of cellular and humoral immunity, as well as enhanced reparative and proliferative processes in the laryngeal mucosa against the background of chronic inflammation.

Key words: chronic laryngitis, larynx, immunohistochemistry, CD3, CD20, CD168, RHAMM, T-lymphocytes, B-lymphocytes, remodeling.

Введение. Хронический ларингит является полиэтиологическим воспалительным заболеванием, при котором длительно сохраняющийся патологический стимул приводит к нарушению гомеостаза слизистой оболочки гортани [14,15]. Патогенез включает взаимодействие эпителиального барьера, местных иммунных механизмов, сосудистого компонента и внеклеточного матрикса. Современные представления рассматривают хроническое воспаление гортани как динамический процесс, в котором повреждение и репарация одновременно поддерживают структурную перестройку ткани [1,2,4].

Иммуногистохимические исследования показывают, что при хронических поражениях голосовых складок изменяется плотность иммунокомпетентных клеток. Ранние исследования хронического ларингита с использованием CD3 и CD20 продемонстрировали увеличение Т- и В-клеточного компонента при прогрессировании эпителиальной гиперплазии, что подтверждает участие локального иммунного ответа в морфологической перестройке слизистой оболочки [11,12,13].

Важным дополнительным направлением является изучение рецептора гиалуронана RHAMM, или CD168/HMMR. Он участвует в регуляции клеточной миграции и клеточного цикла и способен связывать сигналы внеклеточного матрикса с внутриклеточными механизмами пролиферации. Современные исследования подчёркивают его функциональную связь с миграцией, пролиферацией и ответом ткани на повреждение [3,5].

Гиалуронан и его рецепторы CD44 и RHAMM участвуют в регуляции воспаления, заживления и миграции клеток; биологический эффект зависит от молекулярной массы гиалуронана и характера рецепторной сигнализации [6,7].

Для экспериментального ларингита также показано, что хроническое повреждение слизистой оболочки сопровождается эпителиальной метаплазией, изменениями COX-2 и цитокинового профиля, что подтверждает сложную взаимосвязь воспаления и тканевого ремоделирования [10].

В связи с этим комплексное изучение CD3, CD20 и CD168/RHAMM представляет интерес для оценки сопряжённой динамики иммунной инфильтрации и морфофункционального ремоделирования слизистой оболочки гортани [8].

Цель исследования. Изучить особенности экспрессии CD3, CD20 и CD168/RHAMM в слизистой оболочке гортани при экспериментальном хроническом ларингите в различные сроки наблюдения и оценить их значение в формировании воспалительного и ремоделирующего ответа.

Материалы и методы

Объект и общая схема иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 4–5 мкм. Для монтажа срезов использовали предметные стеклянные пластинки с вязким покрытием (Polylisin Slides, Menzel GmbH & Co KG; Германия).

Пробоподготовка срезов. Срезы сушили при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего дополнительно закрепляли в термостате при температуре 55–60 °C в течение 60 минут. Депарафинизацию проводили в ортоксилоле трижды по 10 минут, обезвоживание — трижды в 96 % этаноле по 3 минуты. Регидратацию осуществляли путём промывания в дистиллированной воде в течение 10 минут с последующей демаскировкой антигена в демаскирующем буфере при температуре 98 °C в течение 30–40 минут. Далее срезы промывали в трис-буфере (pH = 7,5) в течение 5 минут.

Блокировку эндогенной пероксидазы проводили 3 % раствором N_2O_2 в течение 5 минут с последующей отмывкой дистиллированной водой в течение 3 минут.

Инкубация с антителами и визуализация реакции

Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 20–30 минут, после чего срезы промывали в трис-буфере (pH = 7,5) в течение 5 минут. Инкубацию с вторичными антителами (визуализирующими средствами) осуществляли в течение 20–30 минут, повторно промывали в трис-буфере (pH = 7,5) в течение 5 минут и обрабатывали диаминобензидином (хромоген ДАБ) в течение 5 минут. Далее срезы промывали в дистиллированной воде в течение 3 минут, ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 5 минут, после чего промывали проточной водой в течение 1 минуты.

Финишную обработку срезов проводили путём двукратного обезвоживания в 96 % этаноле по 5 минут и двукратной депарафинизации в ортоксилоле по 5 минут. Срезы заключали под покровное стекло с использованием бальзама.

В отдельной серии парафиновые срезы обрабатывали при высокой температуре в условиях pH 6,0 или 9,0 в цитратном буфере (согласно протоколу, рекомендованному для каждого антитела) в микроволновой печи (мощность 690 Вт, дважды по 5 минут с перерывом 2 минуты). Инкубацию с первичным антителом проводили при комнатной температуре в течение 40–60 минут. В качестве системы вторичных антител использовали EnVision (DAKO Cytomation, Дания), время инкубации 20–40 минут. Для визуализации ИГХ-реакции применяли систему ДАБ+ (DAKO Cytomation, Дания). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Каждая серия исследования включала соответствующий позитивный и негативный контроль. На параллельных срезах того же блока в качестве негативного контроля вместо антител использовали буферную смесь. Для каждого маркера учитывалась топография положительной экспрессии: ядерная, цитоплазматическая или мембранная.

Моноклональные антитела

Маркер	Клон	Разведение
CD3	UCHT1 Mouse Anti-Human	1:100
CD20	L26, mouse	1:100
CD168	2D6, NCL-CD168; mouse	1:50

Изучение экспрессии CD3 и CD20 проводили с использованием антител CD3 (UCHT1 Mouse Anti-Human) и CD20 (L26, mouse) с применением системы обнаружения Opti View DAB IHC Detection Kit с усилителем сигнала (Thermo Fisher Scientific). В качестве вторичных антител использовалась универсальная система обнаружения, содержащая антитела к биотинилированным мышиным иммуноглобулинам. Окрашивание проводили через формирование авидинового комплекса с биотинилированной

пероксидазой с последующей визуализацией пероксидазной активности диаминобензидином. Количество иммунопозитивных клеток автоматически подсчитывали в 10–15 полях зрения на каждом микрослайде с определением среднего процента иммунопозитивных клеток.

Обработку срезов в микроволновом режиме для данной серии проводили дважды по 5 минут с интервалом 2 минуты при мощности 650 Вт, после чего проводили инкубацию первичными антителами. Для визуализации использовали диаминобензидиновый хромоген (EnVision, Mouse/Rabbit, DAKO), ядра докрашивали гематоксилином Майера.

Экспрессию маркеров CD3 и CD20 оценивали по количеству иммунопозитивных клеток на 1000 клеток на репрезентативных участках при увеличении ×400, в промилле (‰). Реакция считалась положительной при окрашивании >50 ‰ клеток слизистой оболочки гортани либо при выявлении единичных CD20-позитивных клеток.

Для определения экспрессии CD168 (RHAMM) использовали моноклональные мышиные антитела (клон 2D6, NCL-CD168; Leica Biosystems Ltd., Ньюкасл, Великобритания) в разведении 1:50. Иммуногистохимическое окрашивание проводили с использованием системы автоматического иммуноокрашивания BondMax™ (Leica Biosystems Ltd.) в соответствии с рекомендованными производителем протоколами демаскировки и визуализации антигена. Для визуализации иммунореакции применяли Bond Polymer Refine DAB Detection Kit (Leica Biosystems Ltd.). В зависимости от размера образца в каждом препарате оценивали 100–250 экспрессированных клеток; долю CD168-позитивных клеток выражали в процентах от общего числа положительных и отрицательных клеток, отдельно оценивая интенсивность окрашивания.

Для подтверждения того, что экспрессия CD168 локализуется именно в клетках слизистой оболочки гортани, а не в иммунных клетках, применяли метод двойного иммуногистохимического окрашивания согласно протоколу производителя системы BondMax™; экспрессию CD168 визуализировали с помощью Bond Polymer Refine DAB Detection Kit, положительная реакция проявлялась коричневым окрашиванием.

Полуколичественная оценка интенсивности ИГХ-реакции

Интенсивность ИГХ-реакции оценивали в модификации J. Rajcani с соавт. (2013) по следующей шкале: отрицательная — 0 баллов (<0,1 % окрашенных клеток); слабо положительная — 1 балл (≤10 % окрашенных клеток); средне положительная — 2 балла (11–49 % окрашенных клеток); сильно положительная — 3 балла (50–89 % окрашенных клеток); резко положительная — 4 балла (≥90 % окрашенных клеток).

Таблица 1. Оценка интенсивности иммуногистохимической реакции (Rajcani J. et al., 2013)

Балл	Диапазон положительных клеток (%)	Вербальная оценка
4	≥90 %	Выраженная позитивная экспрессия
3	50–89 %	Сильная позитивная экспрессия
2	11–49 %	Средняя положительная экспрессия
1	≤10 %	Слабая позитивная экспрессия
0	<0,1 %	Негативная экспрессия

Дополнительно применяли качественную шкалу интенсивности насыщения ИГХ-окрашивания: «–» — нет ответа; «+» — низкая экспрессия; «++» — слабая экспрессия; «+++» — высокая экспрессия. Данный показатель отражает степень насыщенности цвета

при формировании комплекса антиген–антитело; чем темнее окраска, тем выше степень чувствительности к маркеру.

Коэффициент выражения для каждого наблюдения рассчитывали по формуле:

$K = \Sigma(V \times P) / 100$,

где V — интенсивность окрашивания в баллах (от 0 до 3); P — доля окрашенных клеток при каждом значении V (от 0 до 100 %).

Оценка плотности иммунокомпетентных клеток в стенке гортани

Плотность клеток для каждого маркера определяли методом подсчёта точек. Не менее двенадцати областей стенки гортани оценивали случайным и систематическим образом с использованием сетки, прикреплённой к окуляру микроскопа. Количество точек, приходящихся на эпителий гортани, соединительную ткань подслизистого слоя и гладкую мышцу, пересчитывали с использованием обратного коэффициента увеличения и переводили в квадратные миллиметры. Количество клеток в каждой области подсчитывали по профилям клеток, не пересекавшимся с сосудами и не затронутым линиями исключения. Для оценки пространственной связи лимфоцитов с повреждённой тканью проводили подсчёт клеток, экспрессирующих CD3 и CD20, в альвеолярной интерстициальной ткани и площади перифиброзных очагов в проксимальной паренхиме.

Результаты

Экспрессия CD3 (Т-лимфоциты). В ходе эксперимента наблюдался последовательный и значимый рост экспрессии маркера CD3, что свидетельствует об активации клеточного иммунитета на протяжении всего периода наблюдения. На 2-м месяце эксперимента доля CD3-позитивных клеток составила 37,1 ± 2,65 ‰, что достоверно ($p<0,001$) превышало показатель контрольной группы (4,8 ± 0,41 ‰) в 7,73 раза. К 3-му месяцу показатель CD3-позитивных клеток достиг максимального значения — 71,3 ± 5,35 ‰, что в 13,7 раза выше контроля (5,2 ± 0,53 ‰; $p<0,001$), и в 1,92 раза выше показателя 2-го месяца. На 4-м месяце уровень CD3-позитивных клеток составил 56,9 ± 4,72 ‰ (в 10,16 раза выше контроля — 5,6 ± 0,56 ‰; $p<0,001$), что в 1,53 раза выше показателя 2-го месяца. К 6-му месяцу показатель составил 41,5 ± 4,08 ‰, что в 7,03 раза превышало контроль (5,9 ± 0,60 ‰; $p<0,001$) и в 1,12 раза — показатель 2-го месяца.

Таким образом, экспрессия CD3 достигала максимума к 3-му месяцу эксперимента, после чего к 4-му и 6-му месяцам отмечалось её постепенное снижение при сохранении значительного превышения над контрольными значениями.

Экспрессия CD20 (В-лимфоциты). Экспрессия маркера CD20 также последовательно и значимо возрастала на протяжении эксперимента. На 2-м месяце доля CD20-позитивных клеток составила 17,6 ± 1,49 ‰, что статистически значимо ($p<0,01$) превышало контроль (2,3 ± 0,29 ‰) в 7,65 раза. На 3-м месяце экспрессия CD20 достигла максимума — 44,3 ± 3,19 ‰, что в 17,03 раза выше контроля (2,6 ± 0,31 ‰; $p<0,001$) и в 2,51 раза выше показателя 2-го месяца. К 4-му месяцу показатель составил 36,2 ± 2,39 ‰ (в 12,50 раза выше контроля — 2,9 ± 0,50 ‰; $p<0,001$), что в 2,05 раза выше показателя 2-го месяца. На 6-м месяце уровень CD20-позитивных клеток составил 28,5 ± 1,88 ‰, что в 8,9 раза превышало контроль (3,2 ± 0,50 ‰; $p<0,001$) и в 1,62 раза — показатель 2-го месяца.

Высокий уровень окрашивания маркерами CD3 и CD20 в эпителии, базальной мембране гортани и эндотелии сосудов подслизистой оболочки регистрировался к 3-му месяцу эксперимента, что свидетельствует об активации иммунного ответа в структурах слизистой оболочки гортани в этот срок.

Экспрессия CD168 (RHAMM)

Экспрессия маркера CD168 также демонстрировала последовательное и значительное повышение, отражающее активацию эпителиоцитов слизистой оболочки гортани на протяжении всего периода наблюдения. На раннем сроке эксперимента экспрессия CD168 составила 28,2 ± 2,2 %, что статистически значимо превышало контроль (2,9 ± 3,01 %) в 9,72 раза. К 3-му месяцу показатель достиг максимума — 65,6 ± 4,0 %, что в 19,9 раза выше контроля (3,3 ± 0,40 %; p<0,001) и в 2,33 раза выше более раннего показателя. На 4-м месяце уровень CD168 составил 63,4 ± 3,8 % (в 17,6 раза выше контроля — 3,6 ± 0,43 %; p<0,001), что в 2,48 раза выше показателя раннего срока. К 6-му месяцу показатель составил 54,9 ± 3,21 %, что в 14,45 раза превышало контроль (3,8 ± 0,50 %; p<0,001) и в 1,95 раза — показатель раннего срока.

Морфологические изменения слизистой оболочки гортани экспериментальных животных — гиперплазия и метаплазия клеток слизистой оболочки — были ассоциированы с высокой экспрессией CD168-позитивных клеток.

Сводные данные

Таблица 2. Сравнительный анализ экспрессии ИГХ-маркеров

ИГХ-маркеры	цы	2 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.
CD3 (Т-лимфоциты)	Контроль	4,8 ± 0,41	5,2 ± 0,53	5,6 ± 0,56	5,9 ± 0,60
CD3 (Т-лимфоциты)	Хр. ларингит	37,1 ± 2,65***↑	71,3 ± 5,35***↑	56,9 ± 4,72***↑	41,5 ± 4,08***↑
CD20 (В-лимфоциты)	Контроль	2,3 ± 0,29	2,6 ± 0,31	2,9 ± 0,50	3,2 ± 0,50
CD20 (В-лимфоциты)	Хр. ларингит	17,6 ± 1,49**↑	44,3 ± 3,19***↑	36,2 ± 2,39***↑	28,5 ± 1,88***↑
CD168 (RHAMM)	Контроль	2,9 ± 3,01	3,3 ± 0,40	3,6 ± 0,43	3,8 ± 0,50
CD168 (RHAMM)	Хр. ларингит	28,2 ± 2,2***↑	65,6 ± 4,0***↑	63,4 ± 3,8***↑	54,9 ± 3,21***↑

*Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.*

Обсуждение. Сравнительный анализ экспрессии иммуногистохимических маркеров CD3, CD20 и CD168 при экспериментальном хроническом ларингите по срокам эксперимента показал, что в группе хронического ларингита экспрессия CD3 (Т-лимфоцитов) во все сроки наблюдения была достоверно выше, чем в контрольной группе (p<0,001). Наивысший показатель зафиксирован у животных на 3-м месяце эксперимента (71,3 ± 5,35), и, несмотря на некоторое снижение в последующие месяцы, он оставался значительно выше контрольных значений.

Экспрессия CD20 (В-лимфоцитов) также была достоверно повышена при хроническом ларингите по сравнению с контрольной группой, с максимумом в 3-месячный срок эксперимента (44,3 ± 3,19; p<0,001); несмотря на снижение показателя на 4-м и 6-м месяцах, он оставался значительно выше контрольного уровня.

Экспрессия маркера CD168 также достоверно повышалась во все сроки хронического ларингита, максимальный показатель выявлен на 3-м месяце (65,6 ± 4,0; p<0,001); в последующие сроки экспрессия несколько снижалась, однако сохранялась на статистически значимом уровне выше контрольного.

Совпадение сроков максимальной экспрессии всех трёх маркеров (3-й месяц эксперимента) указывает на этот период как на пик комбинированной активации клеточного, гуморального иммунитета и пролиферативно-репаративных процессов в

слизистой оболочке гортани при хроническом воспалении. Последующее снижение показателей к 4-му и 6-му месяцам при сохранении их значительного превышения над контролем может отражать адаптацию иммунной системы к длительному воспалительному процессу, что подчёркивает значение Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и CD168-позитивных клеток в поддержании и регуляции хронического иммунного ответа при данной патологии.

Ассоциация высокой экспрессии CD168 с морфологическими признаками гиперплазии и метаплазии эпителия слизистой оболочки гортани согласуется с представлением о CD168 (RHAMM) как о функциональном маркере клеточной подвижности, пролиферации и ремоделирования тканей, участвующем в процессах заживления, фиброза и эпителиально-мезенхимальной трансформации, а также о его роли в качестве рецептора гиалуронана, взаимодействующего с CD44 и активирующего сигнальный путь MAPK/ERK1/2.

Выводы

1. При экспериментальном хроническом ларингите отмечается статистически достоверное ($p<0,05–0,001$) повышение экспрессии маркеров CD3, CD20 и CD168 в слизистой оболочке гортани во все сроки наблюдения (2, 3, 4 и 6 месяцев) по сравнению с контрольной группой.

2. Максимальные значения экспрессии всех трёх исследованных маркеров — CD3 (71,3 ± 5,35 ‰), CD20 (44,3 ± 3,19 ‰) и CD168 (65,6 ± 4,0 %) — регистрируются на 3-м месяце эксперимента, что свидетельствует о совпадении по времени пика клеточного, гуморального иммунного ответа и пролиферативно-репаративной активности эпителия гортани.

3. В последующие сроки (4-й и 6-й месяцы) наблюдается умеренное снижение экспрессии всех маркеров при сохранении их статистически значимого превышения над контрольными показателями, что может отражать адаптацию иммунной системы к хроническому воспалительному процессу.

4. Высокий уровень экспрессии CD168 ассоциирован с морфологическими признаками гиперплазии и метаплазии клеток слизистой оболочки гортани, что подтверждает роль данного маркера в оценке репаративно-пролиферативных процессов при хроническом ларингите.

5. Полученные результаты подтверждают важную роль Т- и В-лимфоцитов, а также CD168-позитивных клеток в развитии и поддержании хронического воспаления слизистой оболочки гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самиева Г. У., Бахранова М. Ш. Морфофункциональный полиморфизм слизистой оболочки при хроническом ларингите // Проблемы биологии и медицины (Biologiya va tibbiyot muammolari). – 2024. – № 2 (152). – С. 360–363.
2. Самиева Г. У., Бахранова М. Ш., Исомадинова Л. К., Собирова Ш. Б. Морфофункциональные особенности изменения слизистой оболочки гортани при хроническом ларингите // O‘zbekiston tibbiyot jurnali. – 2025. – № 2. – С. 41–47.
3. Assmann V., Gillett C. E., Poulsom R. et al. The pattern of expression of the microtubule-binding protein RHAMM/IHABP in mammary carcinoma suggests a role in the invasive behaviour of tumour cells // Journal of Pathology. – 2001. – Vol. 195. – P. 191–196.
4. Bakhranova M. Sh. Pathophysiological Mechanisms of Morphofunctional Polymorphism of the Laryngeal Mucosa in Chronic Laryngitis // International Journal of Medical Sciences. – 2025. – Vol. 5, No. 12.

5. Berdiaki A., Thrapsanioti L.-N., Giatagana E.-M. et al. RHAMM/hyaluronan inhibit β-catenin degradation, enhance downstream signaling, and facilitate fibrosarcoma cell growth // Molecular Biology Reports. – 2023. – Vol. 50. – P. 8937–8947.
6. Fujisawa S., Takagi K., Yamaguchi-Tanaka M. et al. Receptor for Hyaluronan Mediated Motility (RHAMM)/Hyaluronan Axis in Breast Cancer Chemoresistance // Cancers. – 2024. – Vol. 16, No. 21. – P. 3600.
7. Gao S., Li M., Kang M. et al. Identification and validation of Osteopontin and receptor for hyaluronan-mediated motility (RHAMM, CD168) for potential immunotherapeutic significance in lung squamous cell carcinoma // International Immunopharmacology. – 2022. – Vol. 107. – 108715.
8. Jetté M. E. et al. Toward an Understanding of the Pathophysiology of Chronic Laryngitis // PubMed-indexed review.
9. Karamitopoulou E., Zlobec I., Panayiotides I. et al. Systematic analysis of proteins from different signaling pathways in the tumor center and the invasive front of colorectal cancer // Human Pathology. – 2011. – Vol. 42. – P. 1888–1896.
10. Rajcani J., Kajo K., Adamkov M. et al. Immunohistochemical characterization of urothelial carcinoma // Bratislavské lekárske listy. – 2013. – Vol. 114, No. 8. – P. 431–438.
11. Samieva G. U., Bakhranova M. Sh., Bakiev Sh. Sh. Morphofunctional Polymorphism of the Mucosa in Chronic Laringitis // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2024. – Vol. 6, Issue 2. – P. 83–87.
12. Samieva G. U., Sobirova Sh. B., Bakhranova M. Sh. Structural Remodulation and Morphometric Analysis of Tracheal Wall Elements in Its Aseptic Inflammation // Проблемы биологии и медицины (Biologiya va tibbiyot muammolari). – 2025. – № 1 (158). – P. 244–249.
13. Shigeishi H., Biddle A., Gammon L. et al. Maintenance of stem cell self-renewal in head and neck cancers requires actions of GSK3β influenced by CD44 and RHAMM // Stem Cells. – 2013. – Vol. 31. – P. 2073–2083.
14. Telmer P. G., Tolg C., McCarthy J. B., Turley E. A. How does a protein with dual mitotic spindle and extracellular matrix receptor functions affect tumor susceptibility and progression? // Communicative & Integrative Biology. – 2011. – Vol. 4. – P. 182–185.
15. Verma S. P. et al. Identification and Management of Chronic Laryngitis // Otolaryngologic Clinics of North America. – 2019.

УДК 616.36-008.5-053.31:618.3-056.52

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МАТЕРИНСКОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ БИЛИРУБИНОВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ЗАТЯЖНОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Шарипова Сарвиноз Максудовна *- ассистент кафедры Педиатрии и неонатологии Ургенчского государственного медицинского института.*
E-mail: s.maqsudonva3636@mail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0007-6982-5923
Худайбурганов Мунис Рузибаевич *- DSc,доцент зав. кафедры Педиатрии и неонатологии Ургенчского государственного медицинского института.*
E-mail: munisxudayberganov58@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0009-0000-3282-3894
Ургенч, Республика Узбекистан

Резюме. Цель. Оценить направленность и силу взаимосвязей между индексом массы тела, липидными и иммуно-биохимическими показателями матерей и лабораторными показателями их доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой.

Материал и методы. В одномоментное аналитическое исследование включены 140 пар «мать–ребенок» (280 обследованных). Все дети были доношенными и имели затяжную желтуху. В зависимости от индекса массы тела матери до беременности сформированы четыре группы: избыточная масса тела — 57 пар, ожирение I–II степени — 21, дефицит массы тела — 25, нормальная масса тела — 37. У матерей оценивали индекс массы тела, показатели липидного обмена, прокальцитонин и VEGF-A; у детей — общий, прямой и непрямой билирубин, глюкозу, аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу. Использовали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. В настоящей статье представлены доступные в исходной базе коэффициенты без индивидуальных p-значений и доверительных интервалов; поэтому анализ рассматривается как разведочный.

Результаты. В группе ожирения общий билирубин ребенка прямо коррелировал с общим холестерином (r=0,49) и индексом атерогенности матери (r=0,45), а прямой билирубин — с материнским холестерином липопротеинов низкой плотности (r=0,52). Индекс массы тела матери обратно коррелировал с глюкозой ребенка (r=−0,40). В группе избыточной массы тела прокальцитонин матери обратно коррелировал с общим (r=−0,33) и непрямым билирубином ребенка (r=−0,32). При дефиците массы тела общий холестерин матери обратно коррелировал с непрямым билирубином ребенка (r=−0,42).

Заключение. Выявленные взаимосвязи указывают на возможное участие материнского липидного и воспалительного статуса в вариабельности билирубинового обмена у детей с затяжной желтухой. Наиболее выраженная связь обнаружена между материнским холестерином липопротеинов низкой плотности и прямым билирубином ребенка в группе ожирения. Результаты не доказывают причинность и требуют подтверждения в многофакторном анализе с поправкой на множественные сравнения.

Ключевые слова: затяжная неонатальная желтуха; гипербилирубинемия; индекс массы тела матери; ожирение; липидный обмен; прокальцитонин; VEGF-A; корреляционный анализ.

Rezyume. Maqsad. Onalarning tana vazni indeksi, lipid va immun-biokimyoviy ko‘rsatkichlari bilan cho‘zilgan neonatal sariqligi bo‘lgan muddatida tug‘ilgan bolalarning laborator ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi bog‘lanish yo‘nalishi va kuchini baholash. Material va usullar. Tadqiqotga 140 ta “ona–bola” juftligi kiritildi. Onaning homiladorlikdan oldingi tana vazni indeksiga ko‘ra ortiqcha vazn (n=57), I–II darajali semizlik (n=21), vazn yetishmovchiligi

(n=25) va me'yoriy vazn (n=37) guruhlari tuzildi. Pearson va Spearman korrelyatsiya koeffitsiyentlari qo'llanildi. Natijalar. Semizlik guruhida bolaning umumiy bilirubini onaning umumiy xolesterini (r=0,49) va aterogenlik indeksi (r=0,45) bilan, to'g'ri bilirubin esa onaning past zichlikdagi lipoprotein xolesterini bilan (r=0,52) musbat bog'landi. Ona tana vazni indeksi bolaning glyukozasi bilan teskari bog'landi (r=−0,40). Xulosa. Ona metabolik holati va boladagi bilirubin almashinuvi o'rtasida o'rtacha kuchdagi bog'lanishlar aniqlandi. Natijalar sababiylikni isbotlamaydi va ko'p omilli tahlilda tasdiqlanishi lozim.

Kalit so'zlar: neonatal sariqlik; giperbilirubinemiya; ona tana vazni indeksi; semizlik; lipid almashinuvi; korrelyatsiya.

Abstract. Objective. To assess the direction and strength of associations between maternal body mass index, lipid and immunobiochemical markers and laboratory parameters in term infants with prolonged neonatal jaundice. Materials and methods. This cross-sectional analytical study included 140 mother–infant pairs. According to pre-pregnancy maternal body mass index, four groups were formed: overweight (n=57), class I–II obesity (n=21), underweight (n=25), and normal weight (n=37). Pearson and Spearman correlation coefficients were used. Results. In the obesity group, infant total bilirubin correlated positively with maternal total cholesterol (r=0.49) and atherogenic index (r=0.45); direct bilirubin correlated with maternal low-density lipoprotein cholesterol (r=0.52). Maternal body mass index correlated inversely with infant glucose (r=−0.40). Conclusion. Moderate associations were found between maternal metabolic status and infant bilirubin metabolism. These exploratory findings do not establish causality and require confirmation in multivariable analyses.

Keywords: neonatal jaundice; hyperbilirubinemia; maternal body mass index; obesity; lipid metabolism; correlation.

Введение. Желтуха наблюдается более чем у 80% новорожденных, однако персистирующее повышение билирубина требует разграничения доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии и патологического холестаза [1]. Для детей на грудном вскармливании, сохраняющих желтушность в возрасте 3–4 недель, рекомендуется определение общего и прямого (или конъюгированного) билирубина [1]. Этим подчеркивается клиническая значимость оценки не только общего билирубина, но и его фракций.

Материнское ожирение сопровождается изменениями углеводного и липидного обмена, хроническим низкоинтенсивным воспалением и метаболическим программированием потомства [2, 3]. Вместе с тем сведения о связи послеродовых метаболических и воспалительных показателей матери с затяжной неонатальной желтухой ограничены. Большинство публикаций посвящено ранней гипербилирубинемии, грудному вскармливанию, генетическим вариантам билирубинового обмена или диагностике холестаза [4–8].

Научная новизна настоящей работы состоит в одновременной оценке связей в системе «мать–ребенок» с учетом различных категорий материнского нутритивного статуса и включением липидных, воспалительных и ангиогенных маркеров матери. Такой подход позволяет сформировать проверяемые гипотезы о потенциальных межпоколенческих метаболических механизмах затяжной желтухи.

Цель исследования — оценить направленность и силу взаимосвязей между индексом массы тела, липидными и иммуно-биохимическими показателями матерей и лабораторными показателями их доношенных детей с затяжной неонатальной желтухой.

Материал и методы. Дизайн и участники. Выполнено одномоментное аналитическое исследование 140 пар «мать–ребенок» (280 обследованных). В анализ включены 100 мальчиков (71,4%) и 40 девочек (28,6%); все дети были доношенными и имели затяжную желтуху. В исходной работе затяжной характер желтухи определялся по клинико-лабораторной документации. Перед подачей статьи автору необходимо дополнить данный раздел точным возрастным критерием желтухи, периодом набора и перечнем критериев включения/исключения.

Группирование. Индекс массы тела (ИМТ) матери рассчитывали по массе тела до беременности: масса (кг)/рост^2 (м^2). Сформированы группы: 1-я — избыточная масса тела, ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2 (n=57); 2-я — ожирение I–II степени, ИМТ 30,0–39,9 кг/м^2 (n=21); 3-я — дефицит массы тела, ИМТ <18,5 кг/м^2 (n=25); 4-я — нормальная масса тела, ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2 (n=37).

Лабораторные методы. В крови матерей определяли глюкозу глюкозооксидазным методом; общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ) — стандартными наборами; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — турбидиметрическим методом. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали как (ОХ–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Прокальцитонин (ПКТ) и VEGF-A исследовали в сыворотке крови матерей в первые 7 суток после родов методом твердофазного иммуноферментного анализа. У детей оценивали общий, прямой и непрямой билирубин, глюкозу, общий белок, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) и показатели общего анализа крови. Активность АЛТ и АСТ определяли кинетическим методом в соответствии с рекомендациями IFCC.

Статистический анализ. В исходном исследовании применяли коэффициенты корреляции Пирсона (r) и Спирмена (Rs). Силу связи интерпретировали по модулю коэффициента: <0,30 — слабая, 0,30–0,49 — умеренная, 0,50–0,69 — заметная, 0,70–0,89 — высокая, ≥0,90 — очень высокая. Порог статистической значимости был установлен на уровне p<0,05. Поскольку в предоставленном фрагменте отсутствовали p-значения, доверительные интервалы и указание конкретного коэффициента для каждой пары, ниже сохранено единое обозначение r, а результаты представлены как разведочные. Для окончательной публикации расчеты следует повторить по первичной базе с проверкой распределений и поправкой на множественные сравнения.

Результаты. Распределение пар «мать–ребенок» по категориям ИМТ представлено в таблице 1. Наибольшую долю составляла группа избыточной массы тела — 40,7%; суммарно избыточная масса тела и ожирение отмечены у 55,7% матерей.

Таблица 1. Распределение обследованных пар по ИМТ матери

Группа	Категория ИМТ матери	n	%
1	Избыточная масса тела	57	40,7
2	Ожирение I–II степени	21	15,0
3	Дефицит массы тела	25	17,8
4	Нормальная масса тела	37	26,4
Всего	—	140	100,0

В 1-й группе ПКТ матери имел обратную связь с общим и непрямым билирубином ребенка. VEGF-A матери умеренно прямо коррелировал с АЛТ ребенка. В 2-й группе наиболее выраженная межсистемная связь отмечена между ХС ЛПНП матери и прямым билирубином ребенка (r=0,52))(рис.1,2).

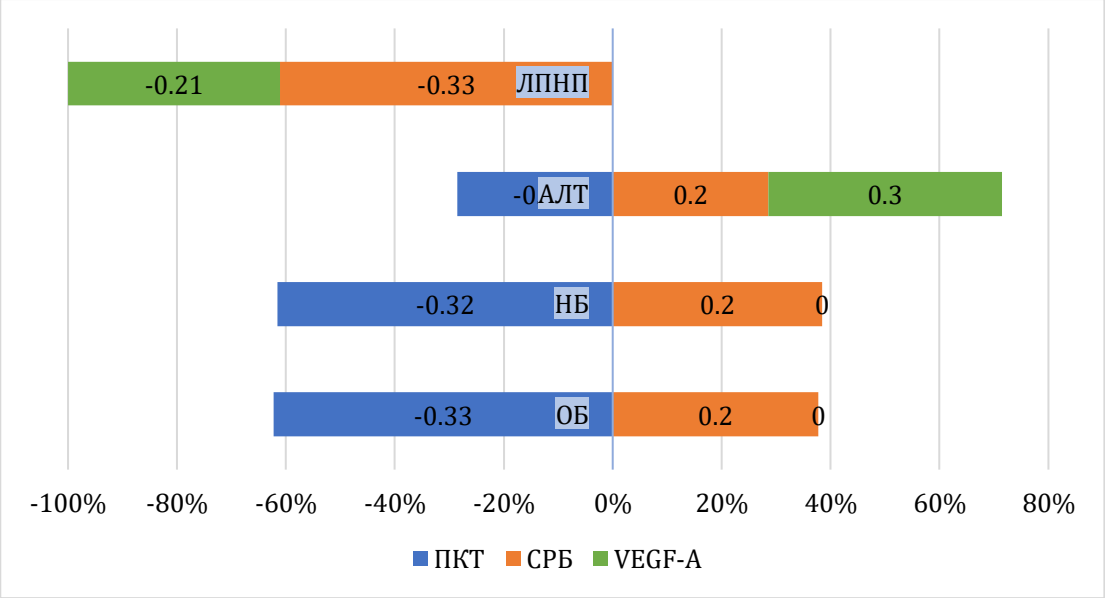


Рис. 1. Взаимосвязи иммуно-биохимических показателей крови матери с показателями обмена билирубина детей при затяжной желтухе

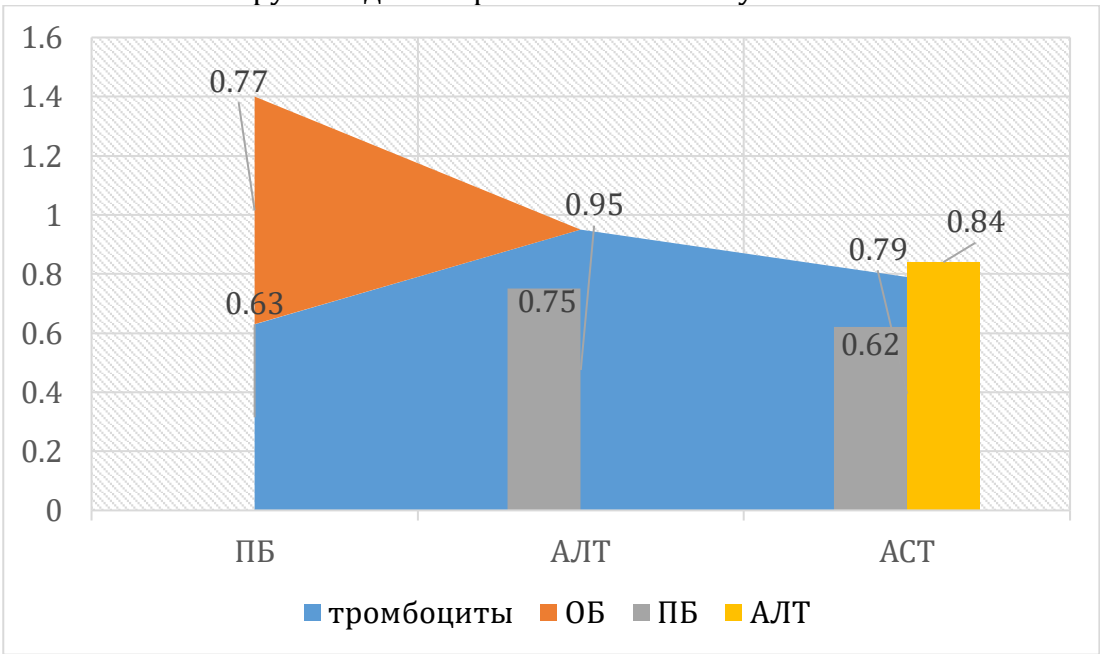


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи показателей крови детей 1-й группы исследования

Результаты показывают, что у детей 1-й группы при повышении уровня ПБ, АЛТ и АСТ отмечается тромбоцитоз, что может быть временной реакцией печени в неонатальном периоде адаптации. Данное состояние требует дальнейшего обследования детей 1-группы для исключения других причин тромбоцитоза.

Общий билирубин ребенка прямо коррелировал с ОХ и ИА матери. Отрицательные коэффициенты для VEGF-A с ИМТ и ТГ, а также для материнского ИМТ с глюкозой ребенка трактовались как обратные связи, несмотря на ошибочное обозначение их как положительных в тексте исходной главы (таблица 2).

Таблица 2. Корреляции материнских показателей с лабораторными показателями ребенка

Группа	Показатель матери	Показатель ребенка	r	Направление / сила
Избыточная масса	ПКТ	Общий билирубин	−0,33	обратная, умеренная
Избыточная масса	ПКТ	Непрямой билирубин	−0,32	обратная, умеренная
Избыточная масса	VEGF-A	АЛТ	0,30	прямая, умеренная
Ожирение I–II	ИМТ	Глюкоза	−0,40	обратная, умеренная
Ожирение I–II	ХС ЛПНП	Глюкоза	−0,33	обратная, умеренная
Ожирение I–II	ОХ	Общий билирубин	0,49	прямая, умеренная
Ожирение I–II	ИА	Общий билирубин	0,45	прямая, умеренная
Ожирение I–II	ХС ЛПНП	Прямой билирубин	0,52	прямая, заметная
Ожирение I–II	ТГ	АЛТ	0,33	прямая, умеренная
Ожирение I–II	ТГ	АСТ	0,32	прямая, умеренная
Ожирение I–II	ПКТ	АЛТ	0,42	прямая, умеренная
Ожирение I–II	ИА	АСТ	−0,44	обратная, умеренная
Ожирение I–II	ПКТ	АСТ	0,44	прямая, умеренная
Ожирение I–II	VEGF-A	АСТ	0,30	прямая, умеренная
Дефицит массы	ОХ	Непрямой билирубин	−0,42	обратная, умеренная
Дефицит массы	ИМТ	Непрямой билирубин	0,34	прямая, умеренная

Примечание. ПКТ — прокальцитонин; VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов А; ИМТ — индекс массы тела; ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИА — индекс атерогенности; ТГ — триглицериды; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза. Индивидуальные p-значения и 95% доверительные интервалы в предоставленном фрагменте отсутствовали.

Внутри 2-й группы материнские показатели также образовали взаимосвязи: VEGF-A обратно коррелировал с ИМТ (r=−0,40) и ТГ (r=−0,40), тогда как ТГ прямо коррелировали с VEGF-A (r=0,33) в другом фрагменте исходного описания. Эти разнонаправленные значения для одной пары являются внутренним противоречием исходных материалов. До сверки с первичной статистической таблицей связь ТГ–VEGF-A не следует использовать как подтвержденный результат.

У рожениц 2-группы с ожирением 1-2 степени выявили заметные положительные связи между VEGF-A и ИМТ- r=-0,4, VEGF-A и ТГ- r=-0,4. При этом также установлена заметная положительная связь ИМТ матери с уровнем глюкозы ребенка- r=-0,4. Глюкоза ребенка имеет заметную отрицательную зависимость от уровня ЛПНП матери-r=-0,33, рис. 3.

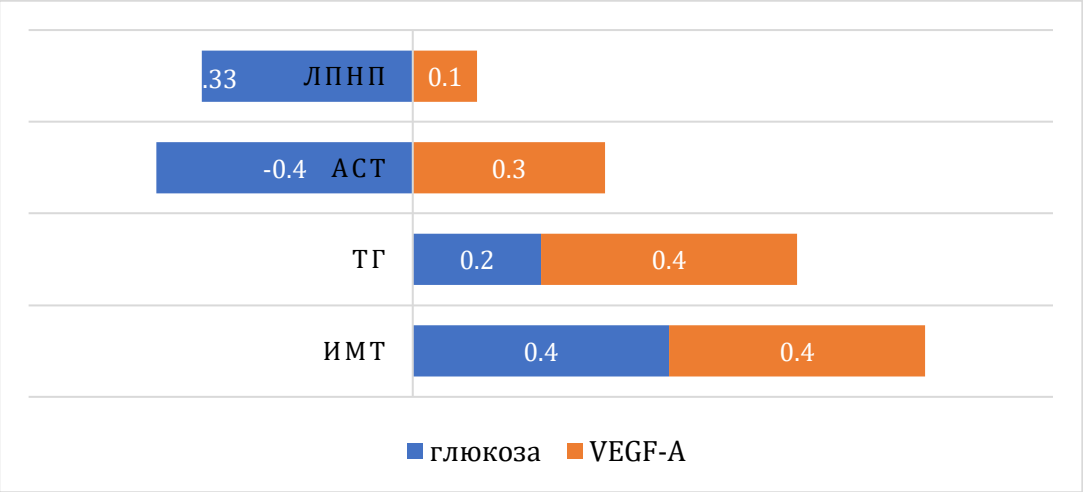


Рис. 3. Биохимические взаимосвязи при затяжной желтухе у детей, родившихся от матери с ожирением 1-2 степени

Корреляционный анализ взаимосвязи показателей обмена билирубина ребенка с показателями липидного обмена при этом позволил установить высокие положительные связи общего билирубина ребенка с уровнем общего холестерина -r=0,49 и ИА r=0,45.

АЛТ ребенка имеет высокую связь с ПКТ матери (r=0,42), АСТ ребенка имеет высокую отрицательную связь с ИА матери (r=-0,44) при высокой положительной связи с ПКТ матери (r=0,44 и заметной положительной связи с VEGF-A-r=0,30, рис. 4.

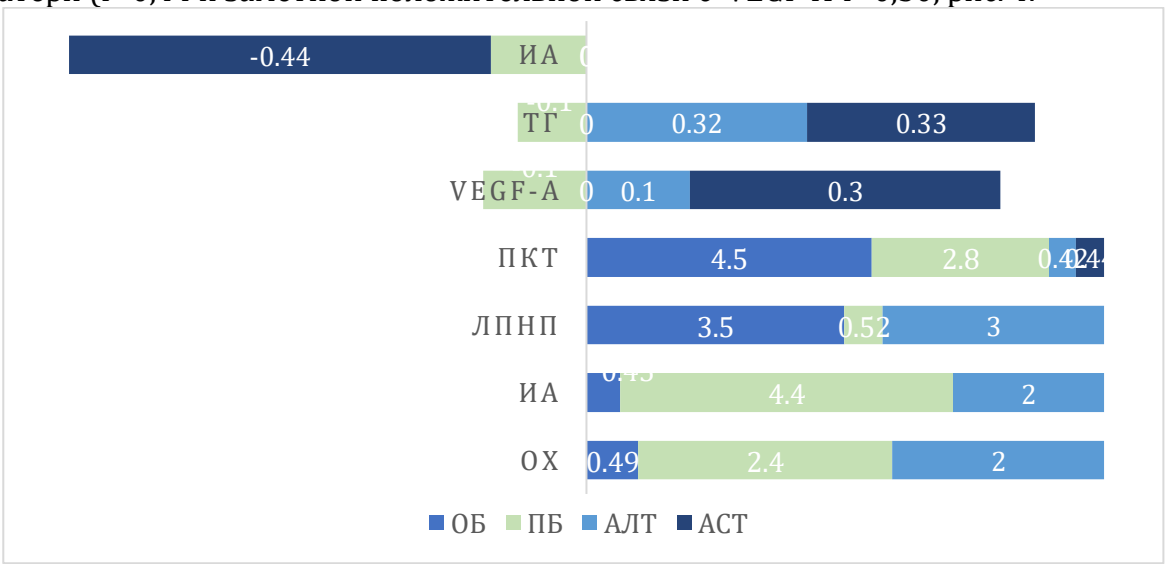


Рис. 4. Иммуно- биохимические связи при затяжной желтухи у детей, родившихся от матери с ожирением 1-2 степени

Полученные результаты анализа показывают влияние состояния метаболизма матери на течение затяжной желтухи у детей.

Обсуждение. Основной результат исследования — наличие умеренных и одной заметной корреляционной связи между материнским липидным профилем и показателями билирубинового обмена ребенка в группе ожирения. Прямая корреляция

ХС ЛПНП матери с прямым билирубином ребенка может отражать общий метаболический фон, однако сама по себе не свидетельствует о том, что материнские липиды вызывают холестаз. Для клинической интерпретации необходимы данные о возрасте ребенка, абсолютной концентрации прямого билирубина, динамике показателей и исключении инфекционных, эндокринных, гемолитических и анатомических причин желтухи [1, 5].

Связи общего билирубина с ОХ и ИА матери согласуются с представлениями о межпоколенческом метаболическом программировании при ожирении [2, 3], но прямых сопоставимых исследований затяжной желтухи немного. В крупном исследовании причин длительной неонатальной желтухи большинство исходов было благоприятным, при этом этиологическая структура различалась для неконъюгированной и конъюгированной гипербилирубинемии [6]. Систематический обзор состава грудного молока также показывает многофакторность желтухи грудного молока и неоднородность доказательств [4].

Обратная связь ПКТ матери с билирубином ребенка в группе избыточной массы тела и прямые связи ПКТ с АЛТ/АСТ в группе ожирения не образуют единого линейного паттерна. ПКТ является неспецифическим маркером системного воспалительного ответа, а его послеродовой уровень зависит от инфекционных и неинфекционных факторов. Поэтому эти результаты следует рассматривать как гипотезообразующие. Аналогично, VEGF-A отражает ангиогенные и воспалительные процессы, но его самостоятельная диагностическая ценность при затяжной желтухе в данном исследовании не установлена.

Практическое значение работы состоит в обосновании комплексного сбора материнского анамнеза и оценки нутритивно-метаболического статуса при обследовании ребенка с затяжной желтухой. Вместе с тем диагностические решения должны опираться на фракционирование билирубина и действующие клинические рекомендации, а не на выявленные корреляции [1, 5, 9].

Сильные стороны и ограничения. К сильным сторонам относятся анализ 140 пар «мать–ребенок», единая доношенная когорта, стратификация по четырем категориям ИМТ матери и одновременная оценка липидных, воспалительных, ангиогенных и печеночных показателей. Оригинальным является парный межсистемный анализ при затяжной желтухе, для которой данные о материнском метаболическом фоне ограничены.

Ограничения: одномоментный дизайн исключает причинные выводы; группа ожирения относительно мала (n=21); отсутствуют индивидуальные p-значения и доверительные интервалы; не описана поправка на множественные сравнения; не выполнена коррекция по потенциальным смешивающим факторам (возраст ребенка, тип вскармливания, потеря массы, гестационный возраст, пол, способ родоразрешения, диабет матери, инфекция и лечение); в исходном тексте имеются противоречия в знаках и словесной трактовке отдельных коэффициентов. Эти обстоятельства повышают риск случайных и нестабильных ассоциаций.

Выводы

1. У детей с затяжной желтухой, рожденных матерями с ожирением I–II степени, общий билирубин умеренно прямо коррелировал с общим холестерином (r=0,49) и индексом атерогенности матери (r=0,45).

2. Наиболее выраженной была прямая связь прямого билирубина ребенка с ХС ЛПНП матери в группе ожирения (r=0,52).

3. При избыточной массе тела матери ПКТ обратно коррелировал с общим (r=−0,33) и непрямым билирубином ребенка (r=−0,32); при дефиците массы тела ОХ матери обратно коррелировал с непрямым билирубином ребенка (r=−0,42).

4. Выявленные ассоциации следует использовать для планирования подтверждающего многофакторного исследования, но не как самостоятельные предикторы или доказательство причинного влияния материнского метаболизма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kemper A.R., Newman T.B., Slaughter J.L. et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics. 2022;150(3):e2022058859. doi:10.1542/peds.2022-058859.

2. Scheidl T.B., Brightwell A.L., Easson S.H., Thompson J.A. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. BMC Med. 2023;21(1):50. doi:10.1186/s12916-023-02730-z.

3. Godfrey K.M., Reynolds R.M., Prescott S.L. et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(1):53–64. doi:10.1016/S2213-8587(16)30107-3.

4. Gao C., Guo Y., Huang M., He J., Qiu X. Breast Milk Constituents and the Development of Breast Milk Jaundice in Neonates: A Systematic Review. Nutrients. 2023;15(10):2261. doi:10.3390/nu15102261.

5. Fawaz R., Baumann U., Ekong U. et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(1):154–168. doi:10.1097/MPG.0000000000001334.

6. Xiao T., Wang J., Wang H. et al. Aetiology and outcomes of prolonged neonatal jaundice in tertiary centres: data from the China Neonatal Genome Project. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023;108(2):188–195. doi:10.1136/archdischild-2021-323413.

7. Fujiwara R., Maruo Y., Chen S., Tukey R.H. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;289(1):124–132. doi:10.1016/j.taap.2015.08.018.

8. Memon N., Weinberger B.I., Hegyi T., Aleksunes L.M. Inherited disorders of bilirubin clearance. Pediatr Res. 2016;79(3):378–386. doi:10.1038/pr.2015.247.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Jaundice in newborn babies under 28 days. Clinical guideline CG98. London: NICE; 2010 (updated 2023). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg98 (accessed 20.08.2026).

10. Olusanya B.O., Kaplan M., Hansen T.W.R. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(8):610–620. doi:10.1016/S2352-4642(18)30139-1.

11. Watchko J.F., Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. N Engl J Med. 2013;369(21):2021–2030. doi:10.1056/NEJMra1308124.

12. Hakan N., Aydin M., Ceylaner S., Dilli D., Zenciroğlu A., Okumuş N. Do gene polymorphisms play a role in newborn hyperbilirubinemia? Balkan J Med Genet. 2023;26(2):51–58. doi:10.2478/bjmg-2023-0021.

УДК: 616.13-007.64-136-089-06-084

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СОСУДИСТО-МОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫМ РИСКОМ

Каримов Шавкат Ибрагимович *- заслуженный деятель науки, академик АНРУз и РАН, DSc, профессор, директор Республиканского специализированного центра хирургической ангионеврологии; профессор кафедры факультетской и госпитальной хирургии №1 Ташкентского Государственного Медицинского Университета*

Юлбарисов Абдурасул Абдужалилович *- DSc, заместитель директора Республиканского специализированного центра хирургической ангионеврологии; доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии №1 Ташкентского Государственного Медицинского Университета*

Алиджанов Ходжиакбар Кашипович *- DSc, заместитель директора по региональным филиалам Республиканского специализированного центра хирургической ангионеврологии; доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии №1 Ташкентского Государственного Медицинского Университета*

Абдурахмонов Сарвар Шахриддинович *- PhD, заведующий отделения сосудистой хирургии Кашкадарьинской областной многопрофильной больницы*

Ризаев Алижон Тиркашалиевич *- заведующий отделения неврологии клиники инновационных медицинских услуг города Фергана*

Косимов Носиржон Голибжон угли *- магистр 3 года обучения кафедры факультетской и госпитальной хирургии №1 Ташкентского Государственного Медицинского Университета*

Цель исследования. Анализ и систематизация собственного опыта лечения больных с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью на фоне высокого хирургического риска.

Материал и методы. В исследование были включены 270 пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью, относящихся к группе высокого риска развития периоперационных осложнений. Среди них 156 больных имели сочетанное атеросклеротическое поражение сонных и коронарных артерий, а у 114 пациентов диагностирована низкая или критическая толерантность головного мозга к ишемии. Проведен анализ результатов комплексного обследования, хирургического лечения и послеоперационных исходов.

Результаты. Среди пациентов с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий (n=156) в ближайшем послеоперационном периоде ишемический инсульт развился в 6 (3,8%) случаях, тогда как случаев острого инфаркта миокарда зарегистрировано не было. При оценке результатов лечения пациентов с низкой и критической толерантностью головного мозга к ишемии (n=114) каждое хирургическое вмешательство рассматривалось как самостоятельный клинический случай, что составило 228 наблюдений. В ближайшем послеоперационном периоде благоприятное течение отмечено в 216 (94,7%) случаях. Послеоперационные осложнения развились у 12 (5,3%) пациентов. Летальных исходов в исследуемой группе не зарегистрировано.

Заключение. При определении оптимальной хирургической стратегии у пациентов с низкой и критической толерантностью головного мозга к ишемии целесообразно учитывать результаты церебральной оксиметрии. Больным, у которых несмотря на проводимую медикаментозную терапию сохраняются признаки прогнозируемой критической толерантности головного мозга к ишемии, в качестве

предпочтительного метода реваскуляризации рекомендуется каротидное стентирование.

Ключевые слова: хроническая сосудисто-мозговая недостаточность, каротидная эндартерэктомия, каротидное стентирование, церебральная оксиметрия.

Aim of the study: Analysis and systematization of own experience in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency against the background of high surgical risk.

Materials and Methods. The study included 270 patients with chronic cerebrovascular insufficiency who were classified as being at high risk for perioperative complications. Of these, 156 patients had concomitant atherosclerotic lesions of the carotid and coronary arteries, while 114 patients were diagnosed with low or critical cerebral ischemic tolerance. The results of comprehensive diagnostic evaluation, surgical treatment, and postoperative outcomes were analyzed.

Results. Among patients with concomitant carotid and coronary artery disease (n=156), ischemic stroke occurred in 6 (3.8%) cases during the early postoperative period, whereas no cases of acute myocardial infarction were recorded. In the group of patients with low and critical cerebral ischemic tolerance (n=114), each surgical procedure was considered an independent clinical case, resulting in a total of 228 interventions analyzed. An uncomplicated postoperative course was observed in 216 (94.7%) cases. Postoperative complications occurred in 12 (5.3%) cases. No mortality was recorded in this cohort.

Conclusion. When determining the optimal surgical strategy for patients with low and critical cerebral ischemic tolerance, the results of cerebral oximetry should be taken into consideration. For patients in whom critical cerebral ischemic tolerance is predicted despite ongoing medical therapy, carotid artery stenting is recommended as the preferred method of revascularization.

Keywords: chronic cerebrovascular insufficiency; carotid endarterectomy; carotid artery stenting; cerebral oximetry.

Тадқиқот мақсади. Юқори хирургик ҳавф шароитида кечувчи сурункали бош мия қон айланиши етишмовчилиги бўлган беморларни даволаш бўйича тўпланган шахсий тажрибани таҳлил қилиш ва тизимлаштириш.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқотга периоперацион асоратлар ривожланиши юқори ҳавфига эга бўлган сурункали бош мия қон айланиши етишмовчилиги билан оғриган 270 нафар бемор киритилди. Уларнинг 156 нафарида уйқу ва коронар артерияларнинг қўшма атеросклеротик зарарланиши аниқланган бўлса, 114 нафар беморда бош миянинг ишемияга нисбатан паст ёки критик толерантлиги ташхис қилинган. Барча беморларда комплекс текширув, хирургик даволаш ва операциядан кейинги натижалар таҳлил қилинди.

Натижалар. Уйқу ва коронар артерияларнинг қўшма зарарланиши мавжуд беморлар гуруҳида (n=156) яқин операциядан кейинги даврда 6 (3,8%) ҳолатда ишемик инсульт ривожланган бўлиб, ўткир миокард инфаркти ҳолатлари кузатилмади. Бош миянинг ишемияга нисбатан паст ва критик толерантлиги бўлган беморлар (n=114) даволаш натижалари таҳлил қилинганда, ҳар бир хирургик аралашув мустақил клиник ҳолат сифатида баҳоланди ва жами 228 та аралашув ўтказилди. Яқин операциядан кейинги даврда 216 (94,7%) ҳолатда операциядан кейинги давр асоратларсиз кечган. 12 (5,3%) ҳолатда турли хил асоратлар кузатилган. Ўлим ҳолатлари қайд этилмади.

Хулоса. Бош миянинг ишемияга нисбатан паст ва критик толерантлиги мавжуд беморларда оптимал хирургик тактикани белгилашда церебрал оксиметрия натижаларини инобатга олиш мақсадга мувофиқдир. Ўтказилган медикаментоз терапияга қарамасдан бош миянинг ишемияга нисбатан критик толерантлиги прогноз

қилинаётган беморларга реваскуляризациянинг афзал усули сифатида уйқу артерияларини стентлаш тавсия этилади.

Калит сўзлар: сурункали бош мия қон айланиши етишмовчилиги, каротид эндартерэктомия, уйқу артерияларини стентлаш, церебрал оксиметрия.

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований, цереброваскулярные заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре общей смертности населения. По уровню летальности они уступают лишь заболеваниям сердца, составляя в экономически развитых странах около 11-12% всех случаев смерти [1]. По информации ВОЗ, в 2020 году сердечно-сосудистые заболевания стали причиной смерти 17,9 млн человек во всем мире, из которых 8,9 млн случаев были обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС), а 6,2 млн – инсультом.

На современном этапе атеросклероз рассматривается как ведущий патогенетический фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. Особенностью данного процесса является его системный характер, вследствие чего атеросклеротическое поражение нередко одновременно затрагивает несколько сосудистых бассейнов. По данным различных исследований, распространенность мультифокального атеросклероза с вовлечением двух и более сосудистых регионов варьирует от 36,8 до 64% [14].

Особое клиническое значение имеет сочетанное поражение каротидного и коронарного бассейнов, существенно увеличивающее риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Согласно данным зарубежных исследований, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий (СА) более 50% в 66% случаев выявляются атеросклеротические изменения по меньшей мере одной коронарной артерии (КА) [13]. Данный факт свидетельствует о высокой распространенности сочетанного поражения артериального русла и подчеркивает необходимость комплексного обследования пациентов с целью своевременной диагностики и выбора оптимальной лечебной тактики.

В соответствии с данными современных международных исследований, до 90% случаев инсульта потенциально поддаются профилактике, что обусловливает приоритетное значение превентивных стратегий в структуре борьбы с цереброваскулярными заболеваниями [11]. В настоящее время профилактика инсульта рассматривается как одно из ключевых направлений современной сосудистой медицины.

Учитывая, что стенозирующие поражения СА являются причиной приблизительно 25-60% всех случаев ишемического инсульта (ИИ), важное место в лечении пациентов с симптомными каротидными стенозами занимает каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ), которая на протяжении многих лет остается одним из основных методов профилактики цереброваскулярных осложнений. Наряду с открытыми хирургическими вмешательствами значительное развитие получили эндоваскулярные технологии. Впервые внедренные в клиническую практику в 1989 году [1], они в последующие годы получили широкое распространение как эффективный метод лечения и профилактики инсульта [17,16].

Дальнейшее совершенствование интервенционных технологий, включая разработку современных стентов, систем доставки и устройств церебральной защиты, способствовало существенному расширению возможностей каротидного стентирования (КАС). Первоначально рассматривавшееся преимущественно как альтернативный вариант лечения у пациентов с высоким хирургическим риском или противопоказаниями к открытым операциям, КАС постепенно эволюционировало в

самостоятельный высокоэффективный метод коррекции стенотических поражений СА [4]. Благодаря своей минимальной инвазивности данная процедура позволяет снизить частоту периоперационных осложнений, уменьшить хирургическую травматичность и облегчить течение послеоперационного периода, сохраняя при этом высокую клиническую эффективность в профилактике цереброваскулярных событий [9].

Результаты крупного многоцентрового исследования, выполненного T.G. Brott и соавторами [3], основанного на анализе лечения 2502 пациентов, перенесших КАС или КЭАЭ, продемонстрировали сопоставимую эффективность обоих методов реваскуляризации. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 10 лет с контрольными обследованиями каждые шесть месяцев. Частота комбинированных неблагоприятных событий в перипроцедуральном периоде, включавших инсульт, инфаркт миокарда и летальный исход, составила 11,8% в группе КАС и 9,9% в группе КЭАЭ, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было. Аналогично, долгосрочные результаты не продемонстрировали существенных различий по показателям риска в течение десятилетнего периода наблюдения.

Согласно обновленным рекомендациям American Heart Association и American Stroke Association [10], КАС рассматривается в качестве альтернативы КЭАЭ у пациентов с симптомными стенозами СА. Особое значение КАС приобретает у больных с анатомическими, техническими или физиологическими особенностями, ассоциированными с высоким риском открытого хирургического вмешательства. В данной категории пациентов эндоваскулярная реваскуляризация признана предпочтительным методом лечения.

Накопленные данные свидетельствуют о высокой эффективности КАС у пациентов высокого хирургического риска как при симптомных, так и при асимптомных поражениях СА. Вместе с тем вопрос выбора оптимальной стратегии лечения каротидных стенозов до настоящего времени остается предметом активных научных дискуссий [6].

Согласно результатам метаанализа, проведенного A. Naylor [8], выполнение каротидной реваскуляризации в качестве первого этапа лечения сопровождалось достоверным увеличением частоты развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), тогда как первичная реваскуляризация коронарного бассейна ассоциировалась с более высокой частотой нарушений мозгового кровообращения. Вместе с тем интегральный показатель неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включавший летальность, инфаркт миокарда и инсульт, при обеих стратегиях оставался сопоставимым и составлял 10-12%.

Следует отметить, что выполнение этапных операций сопряжено с риском ишемического повреждения сосудистого бассейна, реваскуляризация которого откладывается на последующий этап лечения. В то же время одномоментное выполнение каротидных и коронарных вмешательств также может сопровождаться увеличением частоты периоперационных осложнений и летальности вследствие значительного повышения хирургической нагрузки на пациента.

Таким образом, проблема выбора оптимальной хирургической тактики у пациентов высокого хирургического риска, особенно при сочетанном атеросклеротическом поражении сонных и коронарных артерий, остается окончательно не решенной. Отсутствие единой общепринятой стратегии лечения данной категории больных определяет необходимость дальнейших исследований, направленных на совершенствование диагностических алгоритмов и разработку наиболее эффективных подходов к хирургической реваскуляризации.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью и высоким хирургическим риском на основе

анализа собственного клинического опыта, совершенствования диагностических подходов и оптимизации лечебной тактики.

Материал и методы. Нами проанализированы результаты обследования и лечения 270 пациентов с высоким риском периоперационных осложнений. В данную группу больных были включены пациенты с сочетанными атеросклеротическими поражениями СА и КА (n=156), которым произведены эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях и вмешательства на СА, а также больные с низкой и критической толерантностью головного мозга (ГМ) к ишемии (n=114). Больные получали стационарное лечение в Республиканском специализированном центре хирургической ангионеврологии и Кашкадарьинском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии за период с 2019 по 2025 гг.

Среди пациентов превалировали лица мужского пола, которые составили 202 (74,8%) больных. Средний возраст пациентов составил 61,5±4,3 лет. У всех больных причиной поражения сосудистых бассейнов явился атеросклероз. Необходимо отметить, что больные нуждающиеся в открытой реваскуляризации коронарного русла в данном исследовании не рассматривались.

Диагностический алгоритм обследования включал в себя общепринятые лабораторные исследования; клиническое обследование больных с определением неврологического статуса; ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий (БЦА); транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС); компьютерная томография ГМ, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография (МСКТА) экстра- и интракраниальных сосудов.

У больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) оценивали объем движений, мышечную силу и темпа движений по общепринятым стандартным методикам (адаптированная шкала MRC в баллах). При этом легкий гемипарез соответствовал 4-5 баллам, умеренный – 3-4 баллам, тяжелый – 0-2 баллам.

Для определения толерантности ГМ к ишемии всем больным выполнялась церебральная оксиметрия (ЦО). ЦО осуществлялось аппаратом MNIR-P100 фирмы Chongqing Mingxi Medical Equipment Co. Ltd. (Китай). Исследования проводили в 2 основных этапа: дооперационном периоде (в день поступления больного) с оценкой насыщение ГМ кислородом (rSO_2) и системы коллатеральной компенсации, а также в послеоперационном периоде (на 1, 3 и 7- п/о сутки).

Для оценки регионарной оксигенации кортикальных отделов ГМ, т.е. насыщение ГМ кислородом (rSO_2) исследование проводили при дыхании атмосферным воздухом и кислородом, затем выполняли пробу с задержкой дыхания (для оценки вазодилятационного резерва). Исследование проводили после 10 ти минутного периода адаптации больного в положении лежа на спине. Дыхание осуществлялось через рот, носовые дыхательные пути были блокированы клипсой. До и в течение проведения пробы осуществляли мониторинг следующих показателей: насыщение ГМ кислородом (rSO_2), АД (непрямой метод), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), пульсоксиметрия (SpO_2).

Для оценки коллатерального кровотока, пациенту, находящемуся в состоянии покоя, в положении лежа на спине, с поворотом головы в контралатеральную сторону (для исключения вклада контралатеральной позвоночной артерии в кровоснабжении ГМ), в течение 1-3 минут выполняли компрессионную пробу (КП). Пробу проводили с учетом данных, предварительно проведенного УЗДС БЦА. Пробу выполняли с обеих сторон. Степень снижения уровня rSO_2 от исходного значения (ΔrSO_2) в % определяли по формуле: $\Delta rSO_2 = 100\% - (rSO_{2\ во\ время\ КП} / rSO_{2\ до\ КП}) \times 100\%$

Длительность пробы зависела от динамики rSO_2. Если стабилизация показателей rSO_2 достигалась раньше 3 минут – пробу прекращали. Изучение динамики rSO_2 в ответ на КП проводили как на стороне воздействия, так и на контралатеральном полушарии. Результаты исследования на здоровых испытуемых без внутричерепной патологии показали, что нормальные величины rSO_2 лежат в пределах 60-80% [15, 2,7].

Решение о тактике реваскуляризации рассматривали индивидуально для каждого пациента и принимали коллегиально в составе комиссии, в которую обязательно входили ангиохирург, кардиохирург, эндоваскулярный хирург, кардиолог, невролог. Каждый специалист руководствовался своим опытом и действующими рекомендациями крупнейших мировых врачебных сообществ. Исключением были пациенты с критическим поражением коронарного русла, со стенокардией IV ФК, которым в первую очередь выполняли аорто-коронарное шунтирование (АКШ), либо ЧТКА и ССА одномоментно [5].

Критерием исключения явились больные с нестабильной стенокардией (впервые возникшей стенокардией, прогрессирующей стенокардией, ранней постинфарктной стенокардией и др.), с перенесенным ОИМ не более чем 3 месяц, и пациенты с хронической сердечной недостаточности с III-IV функциональным классом по NYHA, больные со сложными нарушением ритма (фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии высокой градации), пациенты с пороками сердца.

При многососудистых поражений КА, для решения вопроса открытых или закрытых оперативных вмешательств на КА использовалась балловая шкала Syntax score. При этом, если значение шкалы было ≤22 баллов то проводилась эндоваскулярное вмешательство, при >22 баллов – открытое вмешательство**.** Открытые вмешательства на КА осуществлялись в специализированных центрах кардиохирургии (в данное исследование не включены).

Показаниями к выполнению каротидных вмешательств для симптомных поражений явились – все типы бляшек, суживающие просвет сосуда на 60% и более, изъязвленные бляшки со стенозом 50% и более. Для асимптомных поражений – гомогенные бляшки, суживающие просвет сосуда на 70% и более, гетерогенные и гипоэхогенные, изъязвленные бляшки со стенозом 60% и более.

Полученные результаты и обсуждение

Пациенты с сочетанными атеросклеротическими поражениями СА и КА (n=156) по тактике реваскуляризации были разделены на три группы: В 1-ю группу вошли больные, которым при этапном лечении в первую очередь выполняли стентирование коронарных артерии (КС). Следующим этапом выполняли КЭАЭ, при билатеральных стенозах – со стороны большего стеноза, исключая окклюзию внутренней сонной артерии (ВСА) – 94 больных. Во 2-ю группу вошли больные, которым при этапном лечении в первую очередь выполняли КАС, на втором этапе выполняли КС – 36 больных. В 3-ю группу вошли больные, которым в первую очередь выполняли КС, на втором этапе выполняли КАС – 26 больных. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Для оценки состояние КА производили селективную коронарографию, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) и при необходимости функциональные нагрузочные пробы (тредмил). При наличии стабильных бляшек (не эмбологенных) на СА вместе с коронарографией проводилась каротидная артериография (в 108 (69,2%) наблюдений), при наличии нестабильных эмбологенных бляшек до коронарографии производили МСКТА экстра- и интракраниальных сосудов ГМ (в 48 (30,8%) случаях).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с сочетанными атеросклеротическими поражениями СА и КА (n=156)

Характеристика	1-я группа (n=94)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=26)	p
Пол, мужчины	76 (80,8%)	30 (83,3%)	22 (84,6%)	>0,05
Средний возраст, годы	61,3±3,86	61,5±4,64	59,8±4,55	>0,05
ИМТ, кг/м^2	28 (26,0; 32,0)	27 (24,0; 29,0)	30 (25,0; 34,0)	>0,05
Артериальная гипертензия	94 (100%)	36 (100%)	26 (100%)	>0,05
Сахарный диабет	12 (12,8%)	6 (16,7%)	10 (38,4%)	<0,05
Холестерин, ммоль/л	5,59±0,46	5,23±0,29	5,35±0,44	>0,05
Курение	50 (53,2%)	20 (55,6%)	14 (53,8%)	>0,05
Степень стеноза СА, %	78,49±3,67	74,53±3,27	79,73±4,23	>0,05
Степень стеноза контралатеральной СА, %	71,38±4,53	68,18±5,41	73,55±6,74	>0,05
Ипсилатеральный инсульт в анамнезе	56 (59,6%)	20 (55,6%)	12 (46,2%)	<0,05
Поражение подвздошных артерий	18 (19,1%)	4 (11,1%)	4 (15,4%)	<0,05
Поражение коронарного русла	94 (100%)	36 (100%)	26 (100%)	>0,05
Стеноз ствола ЛКА >50%	32 (34,0%)	10 (27,8%)	6 (23,1%)	<0,05
Поражение ПНА:				
степень стеноза, %	70,0 (60; 90)	60,2 (50; 85)	70,5 (60; 95)	>0,05
наличие поражения	72 (76,6%)	24 (66,7%)	18 (69,2%)	<0,05
окклюзия	8 (8,5%)	4 (11,1%)	4 (15,3%)	>0,05
Поражение ОА:				
степень стеноза, %	65,5 (50; 90)	60,0 (40; 88)	63,8 (50; 90)	>0,05
наличие поражения	74 (78,7%)	28 (77,7%)	16 (61,5%)	<0,05
окклюзия	20 (21,2%)	6 (16,7%)	4 (15,4%)	>0,05
Поражение ПКА:				
степень стеноза, %	69,0 (50; 90)	57,5 (40; 80)	65,9 (50; 90)	>0,05
наличие поражения	68 (72,3%)	26 (72,2%)	20 (76,9%)	>0,05
окклюзия	28 (29,8%)	10 (27,8%)	6 (23,1%)	<0,05
Трехсосудистое поражение	38 (40,4%)	12 (33,3%)	10 (38,4%)	<0,05
ФВ, %	53 (46,0; 58,0)	55 (50,0; 61,0)	50 (45,0; 54,0)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе	66 (70,2%)	20 (55,6%)	16 (61,5%)	<0,05
Стенокардия III и IV ФК	76 (80,9%)	24 (66,7%)	18 (69,2%)	<0,05
ХСН III ФК по NYHA	50 (53,2%)	12 (33,3%)	10 (38,5%)	<0,05

Коронарографию у пациентов проводили лучевым (23,1%) или бедренным (76,9%) доступом. По результатам селективной коронарографии в 46 (29,5%) наблюдениях выявлено однососудистое поражение, в 50 (32,0%) – двухсосудистое поражение и трехсосудистое поражение было выявлено в 60 (38,5%) случаях.

В 1-группе больных (n=94) с сочетанным поражением СА и КА 1-этапом всем (100%) выполнены КС, а 2-этапом в 68 случаях выполнена классическая КЭАЭ и 26 случаях эверсионная КЭАЭ.

По результатам УЗДС, после реваскуляризации миокарда линейная скорость кровотока (ЛСК) по гемодинамически значимым стенозированным СА увеличилось на

30-44% от исходных показателей. Увеличение ЛСК по стенозированным СА является фактором риска артерио-артериальной эмболии и/или тромбоза критически стенозированного сосуда. В связи с этим во 2-группе больных (n=36) с повторными ТИА и с эмбологенными бляшками на фоне оптимальной медикаментозной терапии первым этапом произведены КАС, вторым этапом КС.

В 3-группе больных (n=26), первым этапом также выполнены КС, вторым этапом выполнены КАС учитывая критическую толерантность ГМ к ишемии.

Больным были имплантированы стенты с открытой ячейкой Acculink («Abbot») или Precise («Cordis»).

Таким образом, у 156 больных с сочетанными поражениями СА и КА в 94 (60,3%) случаях выполнены открытые каротидные реваскуляризации, в 62 (39,7%) – стентирование СА. Все открытые оперативные вмешательства на СА выполнены под регионарной анестезией. В 18 случаях интраоперационно был использован временный внутриартериальный каротидный шунт (ВВКШ).

Частота ангиографического успеха у пациентов с сочетанным поражением СА и КА (остаточный стеноз менее 20%, кровоток по коронарным артериям TIMI III) составила 100% (156 больных). Успех процедуры (отсутствие серьезных осложнений при достижении ангиографического успеха) составил 89,7% (140 больных). В ближайшем послеоперационном периоде у 6 (3,8%) больных развился ИИ, у 4 из них с летальным исходом (показатель “инсульт + летальность” – 2,6%), ОИМ не наблюдался. У 8 (5,1%) пациентов развилось гематома постпункционной области, у 2 из них она ликвидирована хирургическим путём. Клиническая эффективность (снижение ФК стенокардии на I-II класса) процедуры составила 96,2%. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в среднем увеличилась на 5,7%. До вмешательства средняя ФВ ЛЖ составляла 53,5±7,8%, а после эндоваскулярного вмешательства она составила 59,2±8,3% ($p>0,05$). При повторном УЗДС СА у этих больных отмечалось увеличение ЛСК с 102±14см/с до 133±24см/с.

Кроме 156 больных с сочетанным поражением СА и КА, также в основу работы были положены результаты обследования и хирургического лечения ещё 114 больных с низкой и критической толерантностью ГМ к ишемии без гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. Степень толерантности ГМ к ишемии диагностирована с помощью ЦО. У всех этих больных имелись множественные атеросклеротические поражения БЦА, которые во всех случаях были диагностированы методами УЗДС БЦА и МСКТА экстра- и интракраниальных сосудов ГМ. При этом, у 42 (36,8%) пациентов выявлен выраженный двухсторонний стеноз СА (50-69%), у 68 (59,7%) – двухсторонний критический стеноз СА (70-99%), у 4 (3,5%) – диагностирована окклюзия ВСА и стеноз контралатеральной СА.

В нашем исследовании больные с 1 степенью хронической сосудисто-мозговой недостаточности (ХСМН) не встречались (табл. 2).

По результатам МСКТА экстра- и интракраниальных артерий и рентгеноконтрастной ангиографии дуги аорты в 28 (10,4%) случаях выявлена отсутствие передней соединительной артерии (ПСА), а в 84 (31,1%) случаях – отсутствие одной и/или обеих задних соединительных артерий (ЗСА) (табл. 3).

По данным ЦО при проведение больным физиологических нагрузок определились несколько изменений rSO_2: для больных с монолатеральным стенозом СА менее 70% или 70% и более характерна межполушарная асимметрий rSO_2 ($p<0,05$). Необходимо подчеркнуть, что в условиях покоя даже при выраженном стенозе ВСА значения rSO_2 могут быть в пределах нормальных значений. Были так же больные, у которых при наличие стеноза ВСА от 50 до 70%, значения rSO_2 оставались в пределах нормальных

значений и при физиологических нагрузках. Основные показатели ЦО, выполненной в день поступления больных, приведены в таблице 4.

Таблица 2. Распределение больных в соответствии с классификацией ХСМН (А.В.Покровский, 1979)

Степень ХСМН	Больные с сочетанными поражениями СА и КА, n (%)	Больные с низкой и критической толерантностью ГМ к ишемии, n (%)	Всего
I степени	-	-	-
II степени	8 (5,1%)	12 (10,5%)	20 (7,4%)
III степени	60 (38,5%)	30 (26,3%)	90 (33,3%)
IV степени	88 (56,4%)	72 (63,2%)	160 (59,3%)
Итого	156 (100%)	114 (100%)	270 (100%)

Таблица 3. Распределение больных по характеру выявленных поражений интракраниальных артерий (n=270)

Локализация поражений	Одностороннее			Двухстороннее			Всего
	Стеноз (незначимый)	Стеноз (значимый)	Окклюзия	Стеноз (незначимый)	Стеноз (значимый)	Окклюзия	
Сифон ВСА	22	6	4	10	2	-	44
СМА (M_1 и/или M_2 – сегменты)	24	16	4	6	4	-	54
ПМА (A_1 и/или A_2 – сегменты)	28	18	12	10	2	-	70
ЗМА (P_1 и/или P_2 – сегменты)	34	22	18	10	6	2	92
ПСА	24	42	28	-	-	-	94
ЗСА	26	30	62	14	22	16	170

Таблица 4. Показатели церебральной оксиметрии у больных с низкой и критической толерантностью ГМ к ишемии (n=114)

Показатель	Результат
rSO_2 на стороне меньшего стеноза, %	60,8±6,5
rSO_2 на стороне большего стеноза, %	59,9±4,9
rSO_2 (при КП) на стороне меньшего стеноза, %	58,7±6,8
rSO_2 (при КП) на стороне большего стеноза, %	56,4±7,3
ΔrSO_2 на стороне меньшего стеноза	7,2±3,3
ΔrSO_2 на стороне большего стеноза	8,1±3,6
АД среднее, мм рт.ст.	101,6±17
ЧСС	62,6±24
ЧД	20±2
SpO_2, %	96±4

Для определения вида оперативного вмешательства во время 1-этапа лечения, по данным ЦО, все больные с низкой и критической толерантностью ГМ условно были разделены на 2 категории (рис. 1):

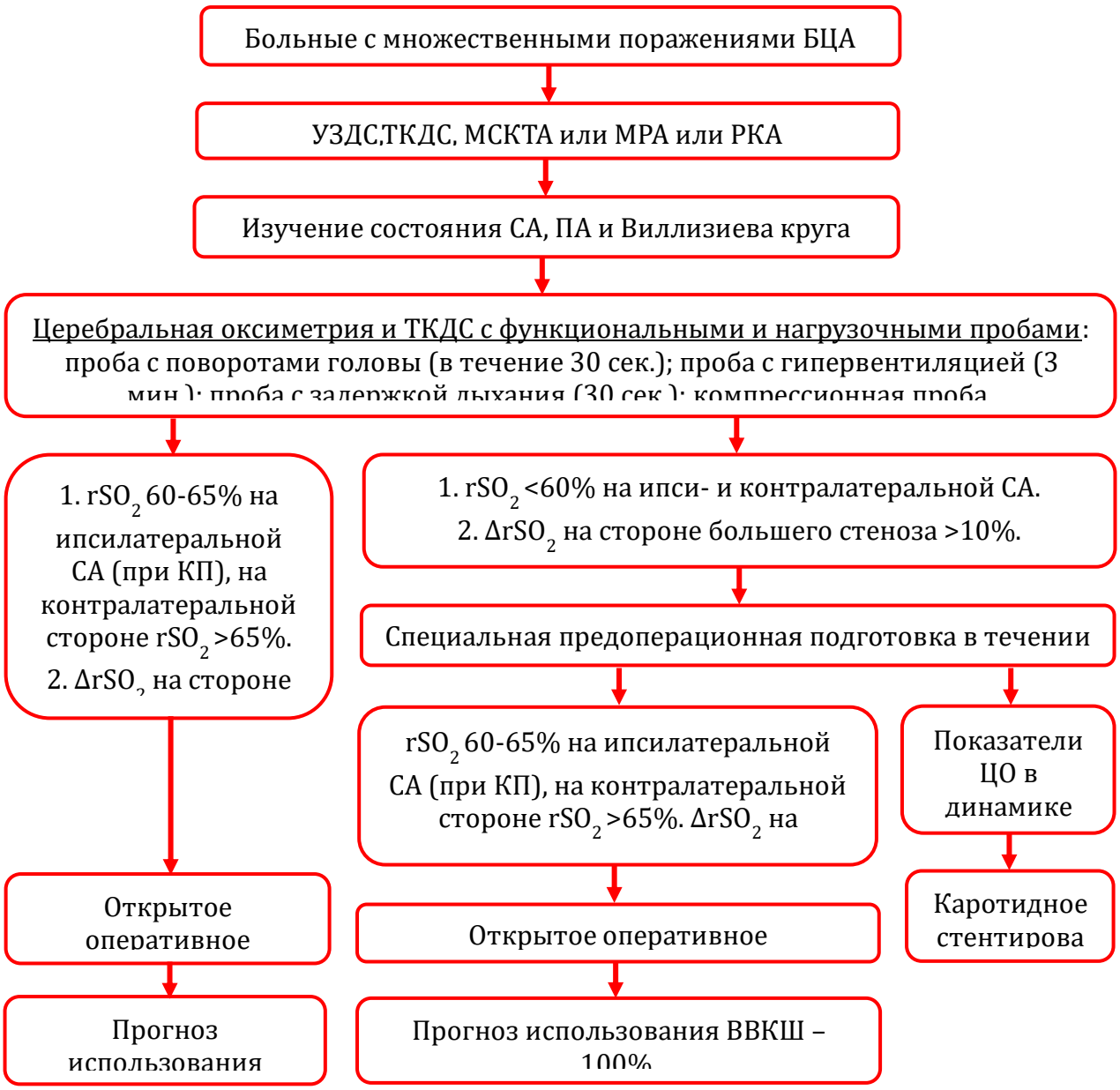


Рис. 1. Алгоритм тактики хирургического лечения пациентов с низкой и критической толерантностью ГМ к ишемии.

1-категория – это больные, у которых rSO_2 составило 60-65% на ипсилатеральной стороне при КП, а на контралатеральной стороне rSO_2 >65% (низкая толерантность ГМ к ишемии). Этим больным прогнозировалась возможное установка ВВКШ во время операции (вероятность более 50%). В данную категорию вошли 28 пациентов.

2-категория – это больные, у которых rSO_2 <60% на ипси- и контралатеральной стороне, в покое и при КП. Этим больным в дооперационном периоде прогнозируется критическая толерантность в ишемии во время выполнения КЭАЭ с установкой ВВКШ. В данную категорию вошли 86 пациентов. Им было проведена целенаправленная предоперационная подготовка. Этим больным предоперационном периоде была разработана оптимальная схема медикаментозного лечения, которая включала препараты, улучшающие мозговое кровообращение и реологию крови, антигипоксанты, церебропротекторы, антикоагулянты, метаболики. После полученной терапии в течении 7-10 дней больным повторно было произведено ЦО. При этом, у 26 из них удалось достичь нормализации показателей ЦО, которое подтверждалось во время выполнения КЭАЭ.

Остальным 60 пациентам, у которых после целенаправленной предоперационной подготовки показатели ЦО не изменились, выполнены КАС.

Всем 114 больных с низкой и критической толерантностью ГМ к ишемии выполнены различные каротидные вмешательства с обеих сторон, т.е. 228 открытых и закрытых хирургических вмешательств на СА: классическая КЭАЭ – 124, эверсионная КЭАЭ – 30, резекция и перевязка ВСА, эндартерэктомия из ОСА и НСА с наложением заплаты – 4, стентирование СА – 70 (10 пациентам была необходимость КАС и на 2-стороне).

Перед основным этапом открытой каротидной реваскуляризации (в 158 случаях) проводили 3 минутную пробу с пережатием СА (интраоперационная КП) на стороне операции для определения толерантности ГМ к ишемии. По результатам этой пробы, в 40 случаях во время 1-этапа каротидной реконструкции интраоперационно был использован ВВКШ (табл. 5).

Таблица 5. Распределение больных с низкой и критической толерантностью ГМ к ишемии по видам хирургического вмешательства, (n=114)

Этапы хирургического вмешательства	Виды хирургического вмешательства	Количество выполненных вмешательств	Количество использования ВВКШ
1-этап (n=114)	Классическая КЭАЭ	46	40
	Эверсионная КЭАЭ	8	-
	Стентирование СА	60	-
2-этап (n=114)	Классическая КЭАЭ	78	34
	Эверсионная КЭАЭ	22	-
	Стентирование СА	10	-
	Резекция и перевязка ВСА, ЭАЭ из ОСА и НСА с наложением заплаты	4	-

Все каротидные реконструкции выполнялись под регионарной анестезией. Для защиты ГМ мы использовали метод искусственной гипертензии и фармакологическую защиту независимо от исходной степени толерантности ГМ к ишемии с применением антигипоксантов и стабилизаторов клеточных мембран. Продолжительность пережатия ВСА составило от 13 до 44 минут, в среднем 21±4,3 минут.

По данным ЦО, первые послеоперационные сутки не происходит изменений rSO_2 как в оперированной стороне, так и в интактной. Вместе с тем отмечается снижение на 46% величины межполушарной асимметрии по сравнению с до операционными значениями. К третьему послеоперационному дню отмечено повышение на 11,5% rSO_2 на стороне операции по сравнению с до операционными значениями ($p<0,05$), в то время как насыщение гемоглобина кислородом крови коры ГМ в интактной сторон остается неизменным.

При анализе результатов больных с низкой и критической толерантностью ГМ к ишемии (n=114) каждое оперативное вмешательство рассматривалась ввиде отдельного клинического случая (228 вмешательств). Анализ результатов ближайшего послеоперационного периода показал, что в 216 (94,7%) случаях отмечено гладкое послеоперационное течение. Осложненное течение послеоперационного периода наблюдалось в 12 (5,3%) наблюдений, летальных исходов не отмечалось. В ближайшем послеоперационном периоде в 8 (3,5%) случаях развилось повторное ипсилатеральное ОНМК. Из них в 4 случаях причиной ОНМК был тромбоз ВСА. Произведена повторная операция, с дальнейшим регрессом неврологической симптоматики. Ещё в 4 случаях произошла эмболия атероматозными массами, наступившая в момент введения ВВКШ,

вследствие чего развилось интраоперационное ОНМК. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде в 4 (1,8%) наблюдений отмечено кровотечение и развитие гематомы послеоперационной раны, потребовавшее повторного вмешательства. Таким образом, в ближайшем послеоперационном периоде клиническое улучшение отмечено в 172 (75,4%) случаях, а в 44 (19,3%) наблюдений состояние больных оставалось без изменений. В этот период ухудшение отмечено в 12 (5,3%) случаях, из них в 8 случаях наблюдались неврологические осложнения. Отдаленный послеоперационных период до 36 месяцев удалось изучить в 162 (71,1%) случае (табл. 6).

Таблица 6. Показатели осложнений и летальности в отдаленном послеоперационном периоде (162 случаев)

Осложнения	Всего	
	абс.	%
Инсульт	4	2,5
Инсульт+летальность	2	1,2
ОИМ	6	3,7
ОИМ+летальность	2	1,2
Рестенозы и тромбоз сосудов	16	9,9

Таким образом, становится очевидным, что объективная оценка отдаленных результатов требует дальнейшего наблюдения. Однако полученные нами результаты показывают, что выживаемость больных в отдаленном периоде (до 36 месяцев) без развития осложнений составила 81,5% (132 наблюдений).

Заключение

1. Пациенты с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий, а также с низкой и критической толерантностью головного мозга к гипоксии входят в особую группу пациентов с высокой степенью риска хирургического вмешательства и требуют всестороннего предоперационного обследования с использованием разработанного нами диагностического алгоритма.

2. У пациентов с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий при наличии критического стеноза каротидных артерий, эмбологенно опасных атеросклеротических бляшек, а также продолжающихся или рецидивирующих транзиторных ишемических атак целесообразно в первую очередь выполнять реваскуляризацию каротидного бассейна с последующим проведением вмешательств на коронарных артериях. Это обусловлено тем, что первичная реваскуляризация коронарного русла способствует увеличению фракции выброса левого желудочка и, как следствие, повышению линейной скорости кровотока по стенозированным сонным артериям, что может увеличивать риск церебральной эмболии.

3. При преобладании клинических проявлений коронарной недостаточности, прогрессирующем течении стенокардии и наличии стабильных атеросклеротических бляшек сонных артерий первым этапом рекомендуется выполнять реваскуляризацию коронарного бассейна. Реконструктивные вмешательства на сонных артериях следует осуществлять в максимально короткие сроки после стабилизации состояния пациента. У больных с тяжелой сопутствующей патологией для снижения риска развития острого инфаркта миокарда каротидную реконструкцию предпочтительно выполнять под местной анестезией.

4. При выборе хирургической тактики у пациентов с низкой и критической толерантностью головного мозга к гипоксии ключевое значение приобретают результаты церебральной оксиметрии, позволяющие объективно оценить функциональные резервы церебрального кровообращения и риск развития ишемических осложнений.

5. Пациенты, у которых показатели регионарной церебральной оксигенации (rSO_2) составляют менее 60% на ипсилатеральной и контралатеральной сторонах как в покое, так и при проведении компрессионной пробы, относятся к группе риска по развитию церебральной ишемии и требуют проведения целенаправленной предоперационной подготовки продолжительностью 7-10 суток. Проведение данной терапии позволяет приблизительно в 1/3 случаев добиться значимого повышения толерантности головного мозга к гипоксии и улучшения показателей церебральной оксиметрии.

6. Пациентам, у которых несмотря на проведенную медикаментозную и предоперационную подготовку сохраняются признаки прогнозируемой критической толерантности головного мозга к гипоксии, в качестве оптимального метода реваскуляризации рекомендуется выполнение стентирования каротидных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Analeev A.I., Semitko S.P. Endovascular treatment of ischemic stroke: the history of development and first experience. Consilium Medicum. 2017; 19(1): 36-41.

2. Biedrzycka A., Lango R. Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care. Anaesthesiol Intensive Ther. 2016;48(1):41-48. doi:10.5603/AIT.2016.0005.

3. Brott T.G., Howard G., Roubin G.S., Meschia J.F., Mackey A., Brooks W., Moore W.S., Hill M.D., Mantese V.A., Clark W.M., Timaran C.H., Heck D., Leimgruber P.P., Sheffet A.J., Howard V.J., Chaturvedi S., Lal B.K., Voeks J.H., Hobson R.W. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. 2nd; CREST Investigators. N Engl J Med. 2016; 374(11): 1021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505215.

4. Cilingiroglu M., Marmagkiolis K., Wholey M.H. Carotid artery stenting update. Future Cardiol. 2013; 9(2): 193-7. doi: 10.2217/fca.12.84.

5. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2004; 110: 340-437.

6. Kavteladze Z.A., Bylov K.V., Drozdov S.A., Kartashov D.S. Carotid stenting or endarterectomy. International Journal of Interventional Cardioangiology. 2011; 24: 53-54.

7. Miao X., Nayak K.S., Wood J.C. In vivo validation of T2- and susceptibility-based S(v) O(2) measurements with jugular vein catheterization under hypoxia and hypercapnia. Magn Reson Med. 2019;82(6):2188-2198. doi:10.1002/mrm.27871.

8. Naylor A.R., Bown M.J. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014; 41:607-24.

9. Pan J., Li X., Peng Y.. Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: dawn in the darkness. Rev Neurosci. 2016; 27(5): 501-10. doi: 10.1515/revneuro-2015-0043.

10. Paraskevas K.I., Veith F.J. The indications of carotid artery stenting in symptomatic patients may need to be reconsidered. Ann Vasc Surg. 2015 Jan; 29(1): 154-9. doi: 10.1016/j.avsg.2014.08.010.

11. Prabhakaran S., Chong J.Y. Risk factor management for stroke prevention. Continuum (Minneap Minn). 2014; 20 (2 Cerebrovascular Disease): 296-308. doi: 10.1212/01.CON.0000446102.82420.64.

12. Thrift A.G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M., Feigin V.L., Norrving B., Donnan G.A., Cadilhac D.A. Global stroke statistics. Int J Stroke. 2017; 12(1): 13-32. doi: 10.1177/1747493016676285.

13. Timaran C.H., Rosero E.B., Smith S.T., et al. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. J Vasc Surg 2014; 48: 355-6.

14. Tomai F., Pesarini G., Castriota F., Livesay J.J., Hallman G.L., et al. Early and late results of coronary endarterectomy analysis of 3,369 patients. Cardiovasc Surg. 2014. A92. 649-660.

15. Tovedal T., Thelin S., Lennmyr F. Cerebral oxygen saturation during pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass in patients with carotid stenosis. Perfusion. 2016;31(1):72-77. doi:10.1177/0267659115586280.

16. Meschia J.F., Klaas J.P., Brown R.D. Jr., Brott T.G. Evaluation and Management of Atherosclerotic Carotid Stenosis. Mayo Clin Proc. 2017; 92(7): 1144-57. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.02.020.

17. Trenkwalder P., Rüchardt A. Primary and secondary prevention of stroke. Dtsch Med Wochenschr. 2015; 140(21): 1593-8. doi: 10.1055/s-0041-103118.

УДК: 616.36-003.826:616.441-008.64

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Таленова Васила Абдикаримовна *- PhD, студент Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова. E-mail: msbekzus@gmail.com*
Алиева Анна Валерьевна *- д.м.н, старший научный сотрудник, руководитель отдела РИЭИАТМ «Эпидемиология эндокринных заболеваний», Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент, Узбекистан*

Аннотация. Цель исследования: оценить наличие взаимосвязи между функцией щитовидной железы, антропометрических и метаболических показателей со степенью стеатоза и фиброза печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП).

Материалы и методы. Было обследовано 63 пациента с МАЖБП (58 женщин, 5 мужчин; 37,97±11,13 года), разделённых по функции щитовидной железы: с гипотиреозом (n=44) и эутиреозом (n=19). Проведены антропометрические измерения, лабораторное исследование и транзиентная эластография печени с определением CAP и жёсткости печени.

Заключение. Независимым предиктором стеатоза (CAP) и жёсткости печени являлись индекс массы тела и инсулинорезистентность (HOMA-IR), а не тиреоидный статус. Выявлено, что тиреотропный гормон (ТТГ), напротив, независимо связан с индексом фиброза FIB-4.

Ключевые слова. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гипотиреоз, стеатоз, фиброз печени, инсулинорезистентность.

Annotatsiya. Maqsad: metabolik assotsiatsiyalangan jigar yog'li kasalligi (MAJYK) mavjud bo'lgan bemorlarda qalqonsimon bez funksiyasi, antropometrik va metabolik ko'rsatkichlarning jigar steatozi va fibrozi darajasi bilan bog'liqligini baholash.

Materiallar va usullar. MAJYK mavjud 63 bemor (58 ayol, 5 erkak; 37,97±11,13 yosh) tekshirildi, shulardan: gipotireoz (n=44) va eutireoz (n=19) guruhlariga ajratildi. Antropometriya, laboratoriya tekshiruvlari va jigar elastografiyasi (CAP va jigar qattiqligi) amalga oshirildi.

Xulosa. Jigar steatozi (CAP) va fibrozi mustaqil prediktorlari sifatida tana vazni indeksi va insulinorezistentlik (HOMA-IR) aniqlandi, tireoid status ahamiyatga ega bo'lmadi. Tireotrop gormon (TTG), aksincha, FIB-4 fibroz indeksi bilan mustaqil bog'liqligini ko'rsatdi.

Kalit so'zlar. Metabolik assotsirlangan jigar yog'li kasalligi, gipotireoz, steatoz, jigar fibrozi, insulinorezistentlik.

Abstract. Purpose of the study: to evaluate the association between thyroid function, anthropometric and metabolic parameters with the degree of liver steatosis and fibrosis in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD).

Materials and methods. There were observed 63 MAFLD patients (58 women, 5 men; 37.97±11.13 years) who divided into hypothyroidism (n=44) and euthyroidism (n=19) groups. Anthropometric measurements, laboratory tests and transient elastography (CAP, liver stiffness) were performed.

Conclusion. Independent predictors of steatosis (CAP) and liver stiffness were BMI and insulin resistance (HOMA-IR), but not thyroid status. TSH, conversely, was an independent predictor of the FIB-4 fibrosis index.

Key words. metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, hypothyroidism, steatosis, liver fibrosis, insulin resistance.

Введение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени — это одно из хронических заболеваний печени, которая может привести к структурным и функциональным изменениям органа. Болезнь часто встречается у людей с лишним весом, сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. В последние годы внимание исследователей привлекает связь МАЖБП с патологией щитовидной железы: гипотиреоз оказывает системное влияние на липидный и углеводный обмен, а печень, в свою очередь, участвует в периферической конверсии тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) [11]. Метаанализ Mantovani и соавт. (2018, >44 000 пациентов) показал значимую ассоциацию гипотиреоза с наличием и тяжестью МАЖБП [10]. В Роттердамском исследовании (Bano и соавт., 2016) более высокий тиреотропный гормон (ТТГ) ассоциировался с повышенным риском фиброза печени [3]. Liu и соавт. на когорте эутиреоидных пациентов показали положительную связь ТТГ и свободного трийодтиронина (свТ3) с риском МАЖБП [9]; аналогичные данные получены Bi (2024) у пациентов с сахарным диабетом [4] и Zhou и соавт. (2025) на выборке 29 386 эутиреоидных взрослых, показавших роль не только уровня гормонов, но и тканевой чувствительности к ним [14]. Обсуждаются два механизма связи: системный (снижение основного обмена, дислипидемия и инсулинорезистентность при дефиците тиреоидных гормонов [11]; двунаправленный характер связи подчёркивают Буеверов и соавт. [1]) и локальный — «внутрипечёночный» гипотиреоз за счёт изменения экспрессии дейодиназ при повреждении печени [6, 7]. МАЖБП также ассоциирована с сердечно-сосудистыми фенотипами [5, 8, 13], что подчёркивает системность метаболически-эндокринных нарушений; возрастной аспект проблемы отмечают Сабиров и соавт. [2]. Остаётся неясным, какой показатель тиреоидного статуса наиболее информативен именно для стеатоза, а какой — для фиброза печени, и сохраняется ли эта связь после поправки на ожирение и инсулинорезистентность; данных по популяции Центральной Азии крайне мало.

Цель исследования: оценить взаимосвязь показателей функции щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4, свТ3), антропометрических и метаболических параметров с раздельно оцененной степенью стеатоза и фиброза печени у пациентов с МАЖБП в Узбекистане.

Материалы и методы. Данное поперечное исследование проведено в 2025–2026 гг. на базе РСНПМЦ эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова. Исследование одобрено Этическим комитетом центра, получено информированное согласие участников. Пациенты разделены на группы гипотиреоза (ТТГ>4,0 мМЕ/л; n=44; 69,8%) и эутиреоза (ТТГ 0,4–4,0 мМЕ/л; n=19; 30,2%). Включено 63 пациента с верифицированным (FibroScan) стеатозом печени; исключались лица моложе 18 и старше 75 лет, беременные, злоупотребляющие алкоголем, с вирусными гепатитами B/C, сахарным диабетом, острыми заболеваниями на момент осмотра. Определялись индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бёдер (ОБ) и их соотношение (ОТ/ОБ). Лабораторно (натощак, хемилюминесцентный иммуноанализ): ТТГ, свободный Т4 (свТ4), свободный трийодтиронин (свТ3), аланин- и аспартатаминотрансфераза (АЛТ, АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), липидный профиль, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (глюкоза×инсулин/22,5) и индекс фиброза FIB-4 (возраст×АСТ /

тромбоциты×√АЛТ). Транзиентная эластография (FibroScan) — параметр контролируемого затухания ультразвука (CAP, дБ/м) и жёсткость печени (кПа, шкала METAVIR). Статистика (SPSS 27, Python/scipy): нормальность — критерий Шапиро-Уилка; сравнение групп — t-критерий Стьюдента/Уэлча или Манна-Уитни; корреляции — метод Спирмена (95% ДИ, преобразование Фишера) для 20 заранее определённых пар с поправкой Бонферрони (α=0,0025); независимые предикторы — множественная линейная регрессия (ИМТ, возраст, ТТГ, HOMA-IR, наличие гипотиреоза; VIF<2 во всех моделях). Для FIB-4 возраст, АСТ, АЛТ и тромбоциты как компоненты его формулы из предикторов исключены; модель построена на log(ТТГ), ОТ/ОБ, HOMA-IR. Значимость — p<0,05.

Результаты. В исследование включено 63 пациента с верифицированным диагнозом МАЖБП: 58 женщин (92,1%) и 5 мужчин (7,9%). Средний возраст составил 37,97±11,13 года (диапазон 18–70 лет). Гипотиреоз диагностирован у 44 пациентов (69,8%), эутиреоз — у 19 (30,2%). Среди пациентов без гипотиреоза мужчины составили 5,3% (1/19), женщины — 94,7% (18/19); среди пациентов с гипотиреозом — 9,1% (4/44) и 90,9% (40/44) соответственно. Частота гипотиреоза среди мужчин составила 80,0% (4/5), среди женщин — 69,0% (40/58); ввиду малого числа мужчин (n=5) данное различие следует интерпретировать с осторожностью. Возрастное распределение пациентов с прослеживающейся тенденцией к нарастанию частоты гипотиреоза с возрастом (от 58,3% в группе 18–29 лет до 100% в группах старше 50 лет) представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Возрастное распределение пациентов в зависимости от наличия гипотиреоза.

Возрастная группа	**Без гипотиреоза (n=19)**		**С гипотиреозом (n=44)**	
	n	**%**	**n**	**%**
18–29 лет	5	26,3	7	15,9
30–39 лет	9	47,4	16	36,4
40–49 лет	5	26,3	10	22,7
50–59 лет	0	0,0	9	20,5
60–74 года	0	0,0	2	4,5
Всего	19	100	44	100

Примечание: проценты рассчитаны по столбцам (внутри каждой группы).

Сравнение клинико-лабораторных показателей между группами

Сравнение антропометрических, гормональных, биохимических и инструментальных показателей между группами с гипотиреозом и эутиреозом представлено в Таблице 2.

Таблица 2. Сравнение клинико-антропометрических и лабораторных показателей между группами.

Показатель	**Гипотиреоз (n=44)**	**Эутиреоз (n=19)**	**p**
Возраст, лет	40,05±11,89	33,16±7,35	0,023*
ИМТ, кг/м^2	33,42±5,36	36,75±5,26	0,026*
ОТ, см	102,50 (94,75–107,00)	104,00 (100,00–107,50)	0,213
ОТ/ОБ	0,85 (0,81–0,89)	0,85 (0,80–0,89)	0,834
ТТГ, мМЕ/л	9,01 (5,30–15,95)	1,47 (1,17–2,22)	<0,001*

свТ4, нг/дл	0,93 (0,75–1,14)	1,10 (1,00–1,21)	0,005*
свТ3, пг/мл	3,01±0,78	3,54±0,42	0,007*
свТ3/свТ4	3,19 (2,74–4,20)	3,30 (2,75–3,58)	0,397
HOMA-IR	3,20 (2,08–4,22)	3,70 (2,70–4,50)	0,246
ТГ, ммоль/л	1,38 (0,86–1,77)	1,28 (0,81–1,86)	0,516
ЛПВП, ммоль/л	1,40 (1,21–1,69)	1,32 (1,17–1,73)	0,598
апоА, г/л	1,15 (1,03–1,25)	1,04 (0,85–1,18)	0,134
апоВ, г/л	1,12±0,25	0,92±0,36	0,045*
АЛТ, Ед/л	23,00 (16,42–33,50)	23,00 (16,00–31,00)	1,000
АСТ, Ед/л	22,00 (18,00–26,00)	20,00 (16,35–21,65)	0,167
Гемоглобин, г/л	126,00 (120,00–132,00)	132,00 (122,00–137,00)	0,185
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	291,59±66,00	301,84±60,63	0,565
Объём ЩЖ, мл	14,60 (8,95–22,71)	10,60 (8,00–13,65)	0,078
САР, дБ/м	293,42±43,73	306,53±31,42	0,244
Жёсткость печени, кПа	6,00 (5,10–7,20)	5,60 (4,85–8,10)	0,686
FIB-4	0,69 (0,46–0,85)	0,50 (0,35–0,56)	0,009*

*Данные представлены как M±SD при нормальном распределении или Me (Q1–Q3) при распределении, отличном от нормального. * — p<0,05.*

Как и ожидалось при данном дизайне групп, ТТГ значимо различался между группами (p<0,001) — медиана 9,01 (5,30–15,95) мМЕ/л в группе гипотиреоза против 1,47 (1,17–2,22) мМЕ/л в группе эутиреоза; это служит внутренним контролем корректности разделения на группы (Рисунок 3). Также в группе гипотиреоза значимо ниже уровень свТ4 и свТ3, выше возраст, апоВ и индекс FIB-4. По ИМТ, окружности талии, HOMA-IR, липидному профилю (кроме апоВ), печёночным ферментам, САР и жёсткости печени статистически значимых различий между группами не выявлено (все p>0,05).

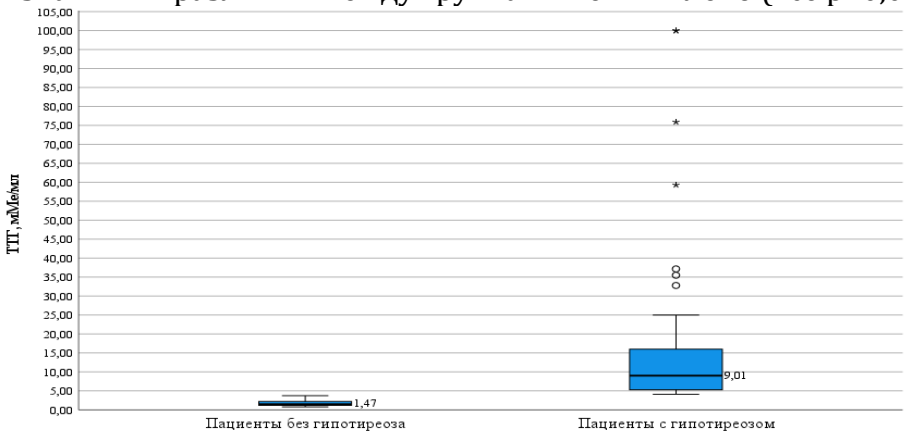


Рис. 3. Уровень ТТГ в группах сравнения.

Корреляционный анализ. Результаты корреляционного анализа Спирмена по 20 заранее определённым парам переменных (с поправкой Бонферрони, α=0,0025) представлены в Таблице 3.

Наиболее выраженная связь выявлена между ИМТ и САР (ρ=0,584; p<0,001; Рисунок 1) — значимость сохраняется после поправки на множественность сравнений. Сопоставимая по силе связь установлена между ОТ и САР (ρ=0,565; p<0,001; Рисунок 2), а также между HOMA-IR и САР (ρ=0,506; p<0,001). Связи ТТГ и возраста с САР не обнаружено.

Уровень ТТГ и свТ4 показали умеренную связь с индексом FIB-4 (ρ=0,352, p=0,005 и ρ=–0,375, p=0,003 соответственно), не достигшую строгого скорректированного порога значимости. Ожидаемая физиологическая обратная связь между ТТГ и свТ4 (ρ=–0,608; p<0,001) сохранила значимость после поправки и служит внутренним контролем качества измерений.

Таблица 3. Корреляционный анализ Спирмена ключевых показателей.

Пара переменных	n	ρ (Спирмен)	95% ДИ	p
ИМТ — САР	62	**0,584**	[0,392; 0,728]	**<0,001***
ОТ (объём талии) — САР	62	**0,565**	[0,368; 0,714]	**<0,001***
ОТ/ОБ — САР	62	**0,371**	[0,133; 0,568]	**0,003***
HOMA-IR — САР	62	**0,506**	[0,293; 0,671]	**<0,001***
ТТГ — САР	62	–0,135	[–0,372; 0,119]	0,295
Возраст — САР	62	–0,016	[–0,265; 0,234]	0,900
ТТГ — FIB-4	62	**0,352**	[0,112; 0,553]	**0,005***
свТ4 — FIB-4	62	**–0,375**	[–0,571; –0,138]	**0,003***
Возраст — свТ3	63	**–0,442**	[–0,622; –0,218]	**<0,001***
ИМТ — свТ3	63	**0,321**	[0,080; 0,527]	**0,010***
Возраст — апоВ	40	**0,386**	[0,085; 0,623]	**0,014***
HOMA-IR — жёсткость печени (кПа)	62	0,248	[–0,001; 0,469]	0,052
HOMA-IR — апоА	41	**–0,420**	[–0,644; –0,129]	**0,006***

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые связи (номинально или после поправки Бонферрони).

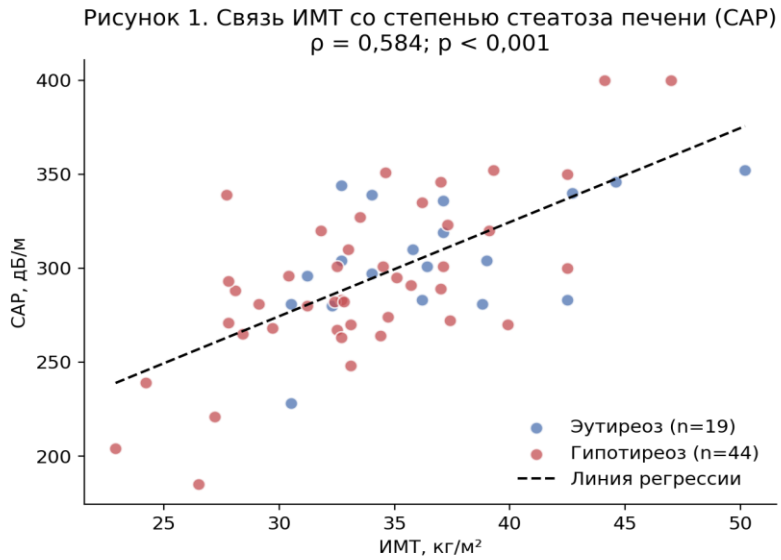


Рис. 1. Связь ИМТ с CAP. ρ=0,584; p<0,001.



Рис. 2. Связь ОТ с CAP. ρ=0,565; p<0,001.

Многофакторный анализ независимых предикторов CAP, METAVIR и FIB-4

Множественная линейная регрессия (n=62) с 5 предикторами (ИМТ, возраст, ТТГ, HOMA-IR, наличие гипотиреоза; VIF<2 для всех) статистически значима для CAP (F=13,02; p<0,001; R^2=0,538) и для METAVIR (F=8,34; p<0,001; R^2=0,427).

Таблица 4. Независимые предикторы CAP.

Переменная	B	95% ДИ	p
ИМТ, кг/м^2	4,031	2,348 — 5,714	<0,001*
Возраст, лет	0,766	0,063 — 1,469	0,033*
HOMA-IR	4,774	1,188 — 8,360	0,010*
Наличие гипотиреоза	–3,258	–21,409 — 14,894	0,721
ТТГ, мМЕ/л	–0,080	–0,469 — 0,310	0,684

** p<0,05. Зависимая переменная — CAP. n=62; R^2=0,538; F(5,56)=13,02; p<0,001.*

Таблица 5. Независимые предикторы METAVIR.

Переменная	B	95% ДИ	p
ИМТ, кг/м^2	0,262	0,102 — 0,422	0,0018*
Возраст, лет	0,021	–0,046 — 0,088	0,540
HOMA-IR	0,484	0,142 — 0,825	0,0063*
Наличие гипотиреоза	0,207	–1,522 — 1,936	0,811
ТТГ, мМЕ/л	–0,011	–0,048 — 0,026	0,541

** p<0,05. Зависимая переменная — METAVIR. n=62; R^2=0,427; F(5,56)=8,34; p<0,001.*

Для FIB-4 набор предикторов CAP/METAVIR неприменим: возраст, АСТ, АЛТ и число тромбоцитов — компоненты формулы FIB-4, их использование как «предикторов» было бы циркулярным. Модель для FIB-4 построена на log(ТТГ), ОТ/ОБ и HOMA-IR.

Таблица 6. Независимые предикторы FIB-4.

Переменная	B	95% ДИ	p
log(ТТГ)	0,102	0,041 — 0,163	0,0014*
ОТ/ОБ	1,526	0,406 — 2,647	0,0083*
HOMA-IR	–0,029	–0,059 — 0,002	0,067

** p<0,05. Зависимая переменная — FIB-4. n=62; R^2=0,273; F(3,58)=7,26; p=0,0003.*

Независимыми предикторами CAP явились ИМТ, возраст и HOMA-IR; для METAVIR — ИМТ и HOMA-IR. Наличие гипотиреоза и ТТГ независимого вклада в эти два показателя не показали. Для FIB-4, напротив, независимыми предикторами явились log(ТТГ) и ОТ/ОБ.

Обсуждение. В настоящем исследовании оценена взаимосвязь между тиреоидным статусом, антропометрическими и метаболическими показателями и выраженностью стеатоза и фиброза печени у пациентов с МАЖБП. Центральным результатом является выявление статистически значимой и устойчивой к поправке на множественность связи между общим (ИМТ) и абдоминальным (ОТ) ожирением, инсулинорезистентностью (HOMA-IR) и степенью стеатоза (CAP) и жёсткостью печени (METAVIR), тогда как тиреоидный статус самостоятельного независимого вклада в вариабельность этих двух показателей не показал. Ожирение и инсулинорезистентность как основные драйверы стеатоза Связь между ИМТ и CAP сильная (ρ=0,584; p<0,001). Это хорошо отражает современное понимание развития МАЖБП. Важно, что ОТ также значимо и сопоставимо по силе коррелировала с CAP (ρ=0,565; p<0,001) — абдоминальное ожирение вносит вклад в стеатоз наравне с общим. По данным множественной регрессии, ИМТ, возраст и HOMA-IR независимо друг от друга ассоциированы с CAP, а ИМТ и HOMA-IR — также независимо ассоциированы с METAVIR. Тиреоидный статус ассоциирован с фиброзом печени, но не вносит вклад в стеатоз. В отличие от метаанализа Mantovani и соавт. [10], показавшего значимую ассоциацию гипотиреоза с наличием и тяжестью МАЖБП, в нашей когорте наличие гипотиреоза как категориальная переменная не было независимо связано ни с CAP, ни с METAVIR (p=0,721 и p=0,811 соответственно после поправки на ИМТ, возраст и HOMA-IR). Это согласуется с данными о том, что ассоциация гипотиреоза с МАЖБП в значительной степени опосредуется сопутствующим ожирением и инсулинорезистентностью. Вместе с тем ТТГ и свТ4 показали умеренную, номинально значимую связь с FIB-4, не сохранившую значимость при строгой поправке Бонферрони в бивариантном анализе, однако log(ТТГ) сохранил статус независимого предиктора FIB-4 в многофакторной модели (p=0,0014). Направление этой связи совпадает с

результатами Роттердамского исследования, где более высокий ТТГ ассоциировался с повышенным риском клинически значимого фиброза печени (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,04–2,15) [3], и подтверждает биологическую правдоподобность гипотезы о вкладе тиреоидной дисфункции в фиброгенез — возможно, через механизм локального внутрипечёночного дефицита Т3 [6, 7]. Поскольку FIB-4 — расчётный индекс, результат носит предварительный характер и требует подтверждения при прямом измерении жёсткости печени. Возрастные изменения тиреоидного статуса Выявленная умеренная обратная корреляция возраста со свТ3 (ρ=–0,442; p<0,001) отражает описанный в литературе феномен снижения периферической конверсии Т4 в Т3 с возрастом («синдром низкого Т3»). Отсутствие прямой связи свТ3 с CAP указывает на то, что этот возрастной эффект не играет ведущей роли в развитии жировой болезни печени в изученной когорте. Сопоставление с данными литературы Наши результаты частично согласуются с данными Mantovani [10] и Liu [9] в отношении направления связи тиреоидного статуса с показателями печени, но в отличие от этих работ мы не обнаружили независимого вклада гипотиреоза в стеатоз после поправки на ожирение — что может объясняться меньшим размером выборки, кросс-секционным дизайном, более молодым возрастом когорты и выраженным преобладанием женщин.

Ограничения исследования. Малый и несбалансированный объём выборки (n=63; 44 vs 19) ограничивает статистическую мощность для выявления умеренных и слабых эффектов. Отсутствуют данные о приёме левотироксина, что не позволяет оценить возможное влияние терапии на изученные показатели. Кросс-секционный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи. Отсутствует гистологическая верификация стеатоза и фиброза. Выраженное преобладание женщин (92,1%) ограничивает экстраполяцию на мужскую популяцию. Исследование является одноцентровым.

Выводы

1. Независимыми предикторами степени стеатоза печени (CAP) у пациентов с МАЖБП являются индекс массы тела, возраст и уровень HOMA-IR (R^2=0,538; p<0,001); наличие гипотиреоза и уровень ТТГ независимыми предикторами CAP не являются.

2. Абдоминальное ожирение (ОТ) статистически значимо и сопоставимо с ИМТ связано со степенью стеатоза печени (ρ=0,565; p<0,001).

3. Независимыми предикторами жёсткости печени (METAVIR) являются ИМТ и HOMA-IR (R^2=0,427; p<0,001); тиреоидный статус независимого вклада не вносит.

4. В отличие от CAP и METAVIR, тиреоидный статус (log(ТТГ)) является независимым предиктором индекса фиброза FIB-4 (p=0,0014) наряду с ОТ/ОБ, что требует подтверждения на большей выборке и при прямом измерении жёсткости печени.

5. Коррекция массы тела и инсулинорезистентности должна оставаться приоритетной стратегией ведения пациентов с МАЖБП независимо от тиреоидного статуса; оценка функции щитовидной железы целесообразна прежде всего в контексте скрининга фиброза печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Нечаева О.А., Зилов А.В. Причинно-следственная связь патологии щитовидной железы и печени // Медицинский совет. — 2021. — № 15. — С. 88–94.

2. Сабиров И.С., Каршина О.О., Сабирова А.И., Халматов А.Н. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и пожилой возраст // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2024. — № 3. — С. 25–32.

3. Bano A., Chaker L., Plompen E.P.C. et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2016. — Vol. 101, № 8. — P. 3204–3211.

4. Bi T. Relationship between thyroid hormone levels and metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes // Medicine (Baltimore). — 2024. — Vol. 103, № 26. — e38643.

5. Bisaccia G., Ricci F., Mantini C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease phenotypes // SAGE Open Med. — 2020. — Vol. 8. — 2050312120933804.

6. Bohinc B.N., Michelotti G., Xie G. et al. Repair-related activation of hedgehog signaling in stromal cells promotes intrahepatic hypothyroidism // Endocrinology. — 2014. — Vol. 155, № 11. — P. 4591–4601.

7. Bruinstroop E., van der Spek A.H., Boelen A. Role of hepatic deiodinases in thyroid hormone homeostasis and liver metabolism, inflammation and fibrosis // Eur. Thyroid J. — 2023. — Vol. 12, № 3. — e220211.

8. Catena C., Brosolo G., Da Porto A. et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Left Ventricular Changes in Treatment-naive Patients with Uncomplicated Hypertension // Front. Cardiovasc. Med. — 2022. — Vol. 9. — 1030968.

9. Liu Y., Wang W., Yu X., Qi X. Thyroid function and risk of non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects // Ann. Hepatol. — 2018. — Vol. 17, № 5. — P. 779–788.

10. Mantovani A., Nascimbeni F., Lonardo A. et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Thyroid. — 2018. — Vol. 28, № 10. — P. 1270–1284.

11. Sinha R.A., Singh B.K., Yen P.M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism // Nat. Rev. Endocrinol. — 2018. — Vol. 14, № 5. — P. 259–269.

12. Tienhoven-Wind L.J.N. van, Dullaart R.P.F. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders // Eur. J. Clin. Invest. — 2015. — Vol. 45, № 5. — P. 494–503.

13. Yong J.N., Ng C.H., Lee C.W. et al. Non-alcoholic fatty liver disease association with structural heart, systolic and diastolic dysfunction: a meta-analysis // Hepatol. Int. — 2022. — Vol. 16, № 2. — P. 269–281.

14. Zhou L., Jiang L., An Y. et al. Association of Sensitivity to Thyroid Hormones and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Severity of Liver Fibrosis in Euthyroid Adults // Diabetes Metab. Syndr. Obes. — 2025. — Vol. 18. — P. 479–490.

УДК: УДК 616.31:616.33-008.1-089.87

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРАЦИДНЫМИ, ГИПОАЦИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Акбаров Авзал Нигматуллаевич *- д.м.н., профессор*
Зиядуллаева Нигора Саидуллаевна *- д.м.н., доцент*
Туляганов Жамшид Шовкатович *- PhD, доцент. Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан; ORCID: 0000-0002-2856-2211*

Аннотация. **Целью** проведённого исследования явилась оценка эффективности персонализированного лечебно-профилактического комплекса в отношении стоматологических индексов и функционального состояния ротовой жидкости у пациентов с тремя клинико-патогенетическими вариантами кислотозависимой патологии желудка.

Обследовано 180 человек: три группы по 50 пациентов (гиперацидные заболевания, гипоацидные заболевания, состояние после бариатрических операций), каждая группа была рандомизирована на подгруппу персонализированного (n=25) и подгруппу стандартного (n=25) стоматологического сопровождения. Контрольной группой явились 30 практически здоровых лиц. Оценивались индексы OHI-S, BOP, PD, CAL, ICDAS II, BEWE, а также скорость саливации, pH и буферная ёмкость ротовой жидкости в динамике на протяжении 12 месяцев. Во всех трёх группах персонализированный подход обеспечил более быстрое и полное восстановление изучаемых показателей по сравнению со стандартной тактикой; наиболее выраженные различия между подгруппами зафиксированы у пациентов с гипоацидной патологией, где стандартная схема лечения сопровождалась утратой достигнутого улучшения к 12 му месяцу после начала лечения.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания желудка, стоматологические индексы, ротовая жидкость, персонализированное гастроэнтерологическое лечение.

Annotatsiya. Tadqiqotning **maqsadi** kislotaga bog'liq oshqozon patologiyasining uchta klinik va patogenetik turi bo'lgan bemorlarda stomatologik ko'rsatkichlar va og'iz suyuqligining funktsional holatiga nisbatan individuallashtirilgan davolash va profilaktika kompleksining samaradorligini baholash edi.

Jami 180 kishi tekshirildi: 50 bemordan iborat uchta guruh (giperatsid kasalliklari, gipoatsid kasalliklari, bariatrik jarrohlikdan keyingi holat), har biri stomatologik yordamning shaxsiylashtirilgan kichik guruhiga (n = 25) va standart kichik guruhiga (n = 25) tasodifiy ravishda ajratilgan, shuningdek, nazorat guruhidagi 30 nafar deyarli sog'lom shaxslar. Quyidagi ko'rsatkichlar baholandi: OHI-S, BOP, PD, CAL, ICDAS II, BEWE, shuningdek, og'iz suyuqligining 12 oylik dinamikasidagi so'lak ajralish tezligi, pH va bufer sig'imi. Uchala guruhda ham individuallashtirilgan yondashuv standart taktikalarga nisbatan o'rganilgan parametrlarning tezroq va to'liq tiklanishini ta'minladi; Kichik guruhlar orasidagi eng aniq farqlar gipoatsid patologiyasi bo'lgan bemorlarda kuzatildi, bu yerda standart davolash rejimi 12 oyga erishilgan yaxshilanishning yo'qolishi bilan birga keldi.

Kalit so'zlar: kislota bilan bog'liq oshqozon kasalliklari, stomatologik indekslari, og'iz suyuqligi, shaxsiylashtirilgan gastroenterologik davolash

Abstract. **The aim** of the study was to evaluate the efficacy of a personalized treatment and prevention complex on dental indices and oral fluid function in patients with three clinical and pathogenetic variants of acid-dependent gastric pathology.

A total of 180 subjects were examined: three groups of 50 patients each (hyperacid disease, hypoacid disease, post-bariatric status), each group randomized into a personalized (n=25) and

a conventional (n=25) dental management subgroup, Control group consist of 30 healthy patients. OHI-S, BOP, PD, CAL, ICDAS II, BEWE indices and salivary flow rate, pH and buffer capacity were assessed over 12 months. In all three groups the personalized approach provided faster and more complete restoration of the studied parameters compared with conventional management; the largest between-subgroup differences were observed in hypoacid patients, in whom conventional treatment was associated with loss of the achieved improvement by month 12.

Keywords: acid-dependent gastric diseases, dental indices, oral fluid, personalized treatment

Введение. Проблема кислотозависимых заболеваний желудка на сегодняшний день приобретает все большую актуальность, что связано со значительной распространенностью данной патологии, низкой выявляемостью и нередко неадекватным лечением [2, 7, 8].

Известно, что при заболеваниях желудочно-кишечного тракта в полости рта происходят разнообразные изменения, сопровождающиеся комплексным поражением твёрдых тканей зубов, пародонта и слюнных желёз, механизмы которого существенно различаются в зависимости от направленности нарушения желудочной секреции [1, 5, 9].

Все гастриты в зависимости от секреции желудочного сока классифицируются на гиперацидые гастриты, гипоацидные гастриты и гастриты с нормальной кислотностью желудка. Гиперацидные гастриты являются наиболее растпространенной формой кизлотозависимых заболеваний желудка, к которым относятся язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера-Эллисона, другие. Гипоацидные гастриты являются более редким состояниям, которые могут происходить под влиянием внешних и внутренних факторов: вызванные стрессом, нарушением питания, длительным приёмом лекарств, эндокринными заболеваниями и инфекцией Helicobacter pylori [2, 4].

В соответствии с целью нашей научной работы мы включили в наше исследование группу пациентов после бариатрической операции. В связи с тем, что они за 12-18 месяцев теряют значимую массу тела, у них происходит изменение гормонального фона, нарушение всасывания макро- и микроэлементов (Ca, Fe, Zn), дефицит витамина D и витамина B_{12}, а также выраженная перестройка белково-энергетического обмена, что формирует высокий стоматологический риск у пациентов данной группы. У этих больных наблюдаются системные изменения, затрагивающие костно-мышечный аппарат, сосудистую регуляцию и структурные параметры альвеолярной кости. В комбинации с более частыми эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса, рвоты и развивающейся ксеростомии это приводит к резкому увеличению частоты возникновения кариеса, эрозивных поражений, воспалительных заболеваний пародонта, что в свою очередь, осложняет ортопедическое лечения такого контингента больных [3, 6].

Анализ имеющихся данных показал, что среди специалистов до сих пор нет единого мнения о необходимости учитывать наличие кислотозависимых заболеваний ЖКТ у пациентов при подготовке полости рта к ортопедическому стоматологическому лечению. Несмотря на накопленные данные о влиянии отдельных нозологических форм на стоматологический статус, сравнительных клинических исследований, включающих одновременно все три варианта патологии в рамках единого протокола наблюдения.

Цель исследования. Оценить в сравнительном аспекте эффективность персонализированного и стандартного стоматологического сопровождения пациентов с гиперацидными, гипоацидными заболеваниями желудка и после бариатрических

операций по динамике клинических индексов и функциональных показателей ротовой жидкости.

Материал и методы. Обследовано 180 пациентов с частичной вторичной адентией в возрасте от 25 до 65 лет, распределённых на три клинико-патогенетические группы по 50 человек: группа I - гиперацидные заболевания желудка (хронический гиперацидный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки); группа II - гипоацидные заболевания желудка (хронический атрофический гастрит с гипохлоргидрией); группа III - пациенты после бариатрических операций. Каждая группа методом простой рандомизации разделена на две подгруппы по 25 человек: подгруппа 1 (персонализированный алгоритм лечения) и подгруппа 2 (стандартный протокол ведения). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц сопоставимого возраста и пола.

Сбор клинических данных проводился с использованием стандартизированной регистрационной карты, включавшей структурированное анкетирование (гастроэнтерологический анамнез, медикаментозная терапия, жалобы), оценку выраженности гастроэзофагеального рефлюкса по опроснику GERD-Q и субъективной сухости полости рта по индексу ксеростомии (XI). Обследование проводилось при поступлении и повторно через 1 (30 суток), 3, 6 и 12 месяцев. Оценивались индекс гигиены OHI-S, индекс кровоточивости десны BOP, глубина пародонтальных карманов (PD), клиническая потеря прикрепления (CAL), индексы ICDAS II и BEWE, скорость нестимулированной и стимулированной саливации, pH и буферная ёмкость ротовой жидкости, концентрация секреторного иммуноглобулина A (sIgA) и активность лизоцима. Статистическая обработка выполнена с использованием параметрических и непараметрических критериев; различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Пациентам подгруппы персонализированного лечения дополнительно назначался комплекс местных лечебно-профилактических мероприятий, дифференцированный по клинико-патогенетическим группам. У пациентов с гиперацидными заболеваниями желудка применяли зубную пасту SensiKIN (2 раза в сутки, 8-12 недель) для уменьшения гиперестезии и реминерализации, KIN Hydrat для увлажнения слизистой оболочки на постоянной основе, KIN Care курсом 10-14 дней для улучшения репарации слизистой, профессиональную гигиену (Air Flow + ультразвук) каждые 3 месяца и фторирование эмали фторлаком каждые 6 месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение. При первичном обследовании пациентов, страдающих заболеванием желудка с избыточной продукцией желудочного сока, средняя длительность гастроэнтерологического заболевания превышала 6 лет, а средний балл GERD-Q более чем в два раза превышал контрольные значения (10,3±2,2 и 10,5±2,3 против 5,2±1,5; $p<0,001$), что подтверждало хроническую кислотную экспозицию слизистой оболочки полости рта. Наиболее характерными находками являлись генерализованная гиперестезия, эрозивные изменения эмали на нёбных поверхностях верхних зубов и жевательных поверхностях моляров, а также снижение pH и буферной ёмкости ротовой жидкости.

Индекс OHI-S в подгруппе персонализированного лечения снизился с 2,01±0,43 при поступлении до 1,74±0,40 через 30 суток, 1,51±0,37 через 90 суток, 1,32±0,34 через 180 суток и 1,18±0,29 балла через 12 месяцев; в подгруппе стандартного лечения снижение было заметно более медленным - до 1,46±0,35 балла к 12 месяцам. Аналогичная закономерность отмечена по индексу BOP: снижение с 27,4±8,6% до 10,9±5,4% в подгруппе персонализированного лечения против снижения лишь до 17,4±6,1% в подгруппе стандартного лечения.

Через 12 месяцев в подгруппе 1 индекс PD снизился до 2,31±0,38 мм против 2,55±0,42 мм в подгруппе 2 (контроль - 1,50±0,04 мм; p<0,001 между подгруппами), CAL - до 2,63±0,49 мм против 2,87±0,58 мм. Индекс BEWE снизился с исходных 13,6±0,3 до 6,9±0,6 балла в подгруппе 1 против 8,5±0,3 балла в подгруппе 2, тогда как ICDAS II в подгруппе 1 стабилизировался на уровне 2,01-2,04 балла, а в подгруппе 2 продолжал нарастать до 2,82±0,5 балла к 12 месяцам.

Комплексная оценка функционального состояния ротовой жидкости в подгруппе персонализированного лечения показала последовательное восстановление всех изученных параметров (табл. 1). Наиболее выраженный прирост зафиксирован по нестимулированной саливации (+72,4%) и буферной ёмкости слюны (+65,3%), тогда как показатели местного иммунитета - sIgA и лизоцим - увеличились на 46,1% и 55,4% соответственно. Параллельно на фоне комплексного лечения суммарный балл GERD-Q снизился на 36,3%, а индекс ксеростомии - на 33,7%, что отражает сопряжённое улучшение гастроэнтерологического статуса и субъективного состояния полости рта.

Таблица 1. Динамика показателей ротовой жидкости и стандартизированного анкетирования у пациентов с гиперацидными заболеваниями желудка, подгруппа персонализированного лечения (M±SD)

Показатель ротовой жидкости (гиперацидная группа, подгруппа персонализированного лечения)	При поступлении	Через 12 месяцев	Прирост/ снижение
Нестимулированная саливация, мл/мин	0,29±0,08	0,50±0,07	+72,4%
Стимулированная саливация, мл/мин	1,23±0,17	1,46±0,15	+18,7%
pH ротовой жидкости	5,80±0,21	6,82±0,15	+17,6%
Буферная ёмкость, баллы	4,9±1,1	8,1±0,8	+65,3%
sIgA, мг/л	112,4±18,6	164,2±18,5	+46,1%
Лизоцим, мкг/мл	8,3±1,5	12,9±1,2	+55,4%
GERD-Q, баллы	9,1±2,6	5,8±2,0	−36,3%
Индекс ксеростомии (XI), баллы	24,6±7,3	16,3±5,7	−33,7%

Примечание: все изменения статистически значимы по сравнению с исходным уровнем (p<0,05-0,001).

У пациентов с гипоацидной патологией желудка динамика индексов носила принципиально иной характер: в подгруппе 2 (стандартное лечение) после кратковременного улучшения к 30-м суткам отмечался возврат показателей к исходному уровню - OHI-S снизился до 1,25 балла к 30 суткам, но к 360 суткам вырос до 2,38 балла (при исходном 2,60 балла), а BOP аналогично вернулся с 15,2% до 28,7% (при исходном 32,0%). В подгруппе 1 аналогичные показатели, однажды улучшившись, оставались стабильными весь период наблюдения. Скорость нестимулированной саливации, исходно наиболее сниженная среди трёх групп (0,15-0,16 мл/мин против 0,50 мл/мин в контроле), в подгруппе 1 восстановилась до 0,47 мл/мин против лишь 0,27 мл/мин в подгруппе 2.

У пациентов после бариатрических операций исходные значения индексов формировались на фоне сочетанного действия остаточного гастроэзофагеального рефлюкса и нутритивного дефицита. В подгруппе 1 к 12 месяцам достигнута стабилизация индексов ICDAS (сумма очагов) и BEWE, буферная ёмкость слюны выросла до 7,7 балла против 7,0 балла в подгруппе 2, а концентрация секреторного иммуноглобулина А - до 159,2 мг/л против 134,7 мг/л.

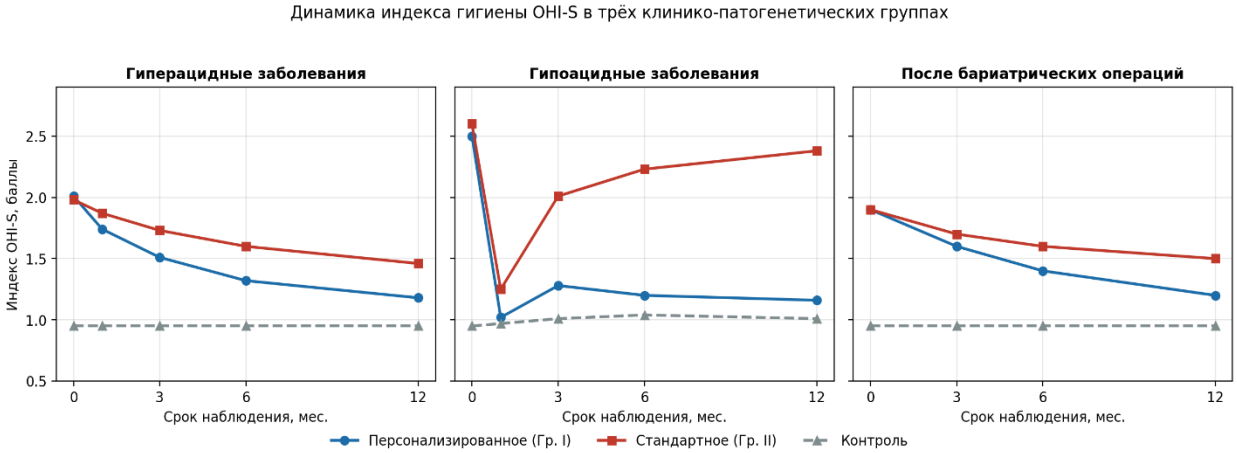


Рис. 1. Динамика индекса гигиены OHI-S в трёх клинико-патогенетических группах

Примечание. Сплошные линии - динамика в подгруппах персонализированного и стандартного лечения; пунктир - контрольная группа. Обращает внимание разнонаправленная динамика в подгруппе стандартного лечения гипоацидной группы: после улучшения к 30-м суткам показатель возвращается к исходному уровню.

Во всех трёх группах различия между подгруппами персонализированного и стандартного лечения достигали статистической значимости ($p<0,05$-$0,001$) по большинству изученных показателей уже к 6 месяцам наблюдения. Наиболее выраженный контраст между подгруппами зафиксирован в гипоацидной группе, где стандартная тактика сопровождалась не просто более медленным, а обратным развитием динамики - утратой достигнутого улучшения к концу периода наблюдения, что отражает нестойкость эффекта стандартного лечения при секреторной недостаточности, лежащей в основе данной клинико-патогенетической модели.

Заключение. Персонализированное стоматологическое сопровождение обеспечивает более выраженную и, что принципиально важно, более устойчивую нормализацию клинических индексов и функциональных показателей ротовой жидкости по сравнению с стандартной тактикой во всех трёх изученных клинико-патогенетических группах пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудка. Наиболее значимое клиническое преимущество персонализированного подхода - предотвращение рецидива патологических изменений, наблюдаемого при стандартном ведении гипоацидных пациентов, - подчёркивает необходимость учёта конкретного патогенетического варианта заболевания при планировании объёма и содержания стоматологического сопровождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУР

1. Еремин О.В. Ортопедическое лечение дефектов зубных рядов у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.14. - Саратов: СГМУ им. В.И. Разумовского, 2013. - 37 с.

2. Кислотозависимые и ассоциированные с Helicobacter pylori заболевания в практике участкового врача-терапевта: учебное пособие / В. И. Павленко, О. М. Гончарова, И. П. Солуянова; Амурская государственная медицинская академия. – Благовещенск: Амурсая ГМА, 2021. – 167 с.

3. Клементьев А.А., Балабанов А.А., Федорова Т.А. (2021). Дефицит витаминов и минералов после бариатрических операций: диагностика и коррекция. // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, №5. – С. 62–69.

4. Ливзан М.А., Бордин Д.С., Гаус О.В., Лисовский М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Классификация хронического гастрита: исторический экскурс и современное состояние вопроса. Терапевтический архив. 2024;96(2):153–158. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202578

5. Ризаев Ж.А., Элназаров А.Т.У. (2023). Стоматологическое здоровье после бариатрических операций. // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2023. – №6 (150). – С. 218–223.

6. Castilho A.V.S.S., Foratori-Junior G.A., Sales-Peres S.H.C. Bariatric Surgery Impact on Gastroesophageal Reflux and Dental Wear: A Systematic Review // Arq Bras Cir Dig. 2019;32(4):e1466. DOI: 10.1590/0102-672020190001e1466.

7. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D., Massironi S. Micronutrient Deficiencies in Patients with Chronic Atrophic Autoimmune Gastritis: A Review // World J Gastroenterol. 2017;23(4):563-572. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.563.

8. Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology. 2018;154(2):267-276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.

9. Madariaga V.I., Pereira-Cenci T., Walboomers X.F., Loomans B.A.C. Association between salivary characteristics and tooth wear: A systematic review and meta-analysis // J Dent. 2023;138:104692. DOI: 10.1016/j.jdent.2023.104692.

UDK: 616.233-007.64-053.2:579.61

MUKOVITSIDOZ BILAN BOG'LIQ BO'LMAGAN BRONXOEKTAZ BILAN KASALLANGAN BOLALARDA KASALLIKNING KLINIK VA MIKROBIOLOGIK XUSUSIYATLARI

Urumboeva Zamira Olimjonovna *- PhD, Andijon davlat tibbiyot instituti gospital pediatriya kafedrasi dotsenti.*
e-mail: urumboyevazamira@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-2997-7926
Karimova Nilufar Irgashevna *- DSc, Toshkent davlat tibbiyot universiteti, oilaviy tibbiyotda bolalar kasalliklari kafedrasi t.f.d.*
e-mail: nilufar_karimova_00@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3687-4995

Tadqiqot maqsadi. Bolalarda mukovitsidoz bilan bog'liq bog'liq bo'lmagan bronxoektazda nafas yo'llarining mikrobiologik xususiyatlarini o'rganish va ularning kasallik kechishiga ta'sirini o'rganishdan iborat.

Tadqiqot usullari. Tadqiqot Andijon viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi pulmonologiya bo'limida, 37 nafar 5 yoshdan 14 yoshgacha bo'lgan bemorlarda o'tkazildi. Ulardan asosiy guruhga (I)- teridagi xlor ionlarini aniqlash testi va genetik tekshiruvda mukovitsidoz kasalligi inkor etilgan bronxoektaz bilan kasallangan 17 nafar bemor olindi. Solishtiruv guruhi uchun (II) cho'ziluvchan kechuvchi shifoxonadam tashqari zotiljam bilan kasallangan 20 nafar bolalar olindi.

Xulosa. Tadqiqot natijalari bolalarda mukovitsidoz bilan bog'liq bo'lmagan bronxoektaz kasalligi asosan postinfeksion etiologiyaga ega ekanligini, Pseudomonas aeruginosa kolonizatsiyasi kasallikning klinik og'irligi va funksional buzilishlari bilan uzviy bog'liqligini hamda MSKT va spirometriya tashxis, prognostik baholash va individual davolash taktikasini tanlashda muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi.

Kalit so'zlari. Bronxoektaz, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumonia, silindrik bronxoektaz, qopsimon bronxoektaz

Аннотация. Цель исследования. Изучить микробиологические особенности дыхательных путей у детей с бронхоэктазами, не связанных с муковисцидозом, и оценить их влияние на клиническое течение заболевания.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в отделении пульмонологии Андижанского областного многопрофильного медицинского центра. В исследование были включены 37 детей в возрасте от 5 до 14 лет, из них 17 детей с бронхоэктазами, у которых муковисцидоза был исключён на основании определения концентрации хлоридов в поте и результатов молекулярно-генетического исследования (I группа). Группу сравнения составили 20 детей с внебольничной пневмонией затяжного течения.

Заключение. Результаты исследования показали, что бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом, у детей имеют преимущественно постинфекционную этиологию. Колонизация Pseudomonas aeruginosa связана с клинической тяжестью заболевания и нарушением функции внешнего дыхания. Кроме того, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и спирометрия имеют важное диагностическое и прогностическое значение при постановке диагноза, оценке тяжести заболевания и выборе индивидуальной тактики лечения.

Ключевые слова: бронхоэктазы, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, цилиндрические бронхоэктазы, мешотчатые бронхоэктазы.

Abstract. Objective. To investigate the microbiological characteristics of the lower respiratory tract in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis and to evaluate their impact on the clinical course of the disease.

Materials and Methods. This study was conducted in the Pulmonology Department of the Andijan Regional Multidisciplinary Medical Center. A total of 17 children aged 5–14 years with bronchiectasis, in whom cystic fibrosis had been excluded by sweat chloride testing and genetic analysis, were enrolled in the study. The study population included 9 boys and 8 girls.

Conclusion. The study demonstrated that non-cystic fibrosis bronchiectasis in children is predominantly of post-infectious etiology. Colonization with Pseudomonas aeruginosa was closely associated with greater clinical severity and impaired respiratory function. In addition, multidetector computed tomography (MDCT) and spirometry were shown to have significant diagnostic and prognostic value for establishing the diagnosis, assessing disease severity, and selecting an individualized treatment strategy.

Keywords: bronchiectasis, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, cylindrical bronchiectasis, saccular bronchiectasis.

Dolzarbligi: Bronxoektaz- bolalar orasidagi mehnat qobiliyatining turg'un yo'qolishiga olib keladigan, bolalar va sog'liqni saqlash tizimiga jiddiy muammolar keltiradigan kasallikdir. Masalan, AQSHda ushbu bemorlarni davolash narxi yiliga 630 million dollorga baholanadi. Ispaniyada bronxoektaz bilan kasallangan bemorlar uchun o'rtacha 4700 yevroni tashkil qiladi Bronxoektaz — surunkali nafas yo'llari kasalligi bo'lib, u doimiy yo'tal, har kuni balg'am ajralishi hamda quyi nafas yo'llarining takrorlanuvchi infeksiyalari bilan tavsiflanadi. Ilgari kam uchraydigan kasallik sifatida baholangan bronxoektaz bugungi kunda surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (SO'OK) va bronxial astmadan keyin uchinchi eng keng tarqalgan nafas yo'llari kasalligi sifatida e'tirof etilmoqda. Jahon miqyosida uning tarqalishi yuqori bo'lib, kasallik tez-tez shifoxonaga yotqizishni talab qilishi sababli sog'liqni saqlash tizimiga sezilarli ijtimoiy-iqtisodiy yukni yuzaga kelishiga sabab bo'lmoqda [1,2,7]. O'zbekistonda esa bronxoektaz bilan kasallangan bemor uchun yiliga taxminan 30 000 000 so'mni tashkil etadi. Mukovitsidozga bog'liq bo'lmagan bronxoektaz- bronxlarning kengayishi va mukotsiliar klirens faoliyatini buzilishi bilan kechuvchi, progressivlanuvchi surunkali nafas olish tizimi kasalligi hisoblanadi [4,11,13,16]. Bronxoektaz tobora keng tarqalayotgan va geterojen kasallik bo'lib, bronxial kengayish kompyuter tomografiyasi (HRCT/ MCKT) yordamida tashxislanadigan kasallik hisoblanadi [13,15]. Bu bronxlarning kengayishi, nafas yo'llarining surunkali yallig'lanishi, takroriy infeksiya va epitelial disfunktsiyaning "shafqatsiz girdobi" natijasidir, Buning natijasida qaytarib bo'lmaydigan strukturaviy nafas yo'llarining shikastlanishiga olib keladi. Bronxoektaz kasalligi bemorlarning hayot sifatiga jiddiy ta'sir ko'rsatadi, chunki doimiy yo'tal, balg'am ajralishi va takroriy nafas olish yo'llari infektsiyasi belgilari mavjud bo'lib, natijada o'pka faoliyatining uzoq muddatli pasayishiga va o'limning ko'payishiga olib keladi [11,17]. Bronxoektazning yomon prognozi va kasallikning avj olishining asosiy qo'zg'atuvchisi sifatida bakteriyalar asosiy xavf omillaridan biri hosoblanadi [9,10,12].

Bronxoektazda nafas yo'llarida eng asosiy patomorfologik o'zgarishlardan bo'lib bronxlarda shilliq ajralishining ortishi (gipersekretsiya) va obstruksiya kelib chiqishi, bacterial kolonizatsiyaning rivojlanishi, mukosiliar kliriens faoliyatining buzilishi shuningdek nafas yo'llarining surunkali yallig'lanishiga sabab bo'ladi [1,6,10]. Bronxoektazda eng ko'p uchraydigan mikroorganizmlar *H. influenzae, Aspergillus, P. aeruginosa, Streptococcus pneumonia* hisoblanadi. Bronxoektazni davolashda eng muhim natija kasallik belgilarini nazorat qilish, zo'rayishlar sonini kamaytirish, kasallikning rivojlanishini sekinlashtirish hamda bemorlarning hayot sifatini yaxshilashdan iborat. Zamonaviy davolash yondashuvlari kasallikning sababini aniqlash va uning patogenetik mexanizmlariga ta'sir ko'rsatishga qaratilgan. Davolashning asosini nafas yo'llarini balg'amdan tozalash usullari va mukoaktiv preparatlar tashkil etadi. Shu bilan birga, tez-tez zo'rayish kuzatiladigan bemorlarda uzoq

muddatli ingalyatsion antibiotiklar qo‘llash, ayniqsa *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyasini bartaraf etishda samarali natijalar bermoqda [5,10,12,15].

So‘nggi yillarda nafas yo‘llarini mikrobiotasini o’rganishga katta e’tibor qaratilmoqda [16]. Mukovitsidozga bog’liq bo’lmagan bronxoektaz sonining ortib borayotgani, ularni erta aniqlash, samarali tashxislash va davolash usullarini takomillashtirish zarurligini ko‘rsatmoqda. Shu sababli, tuberkulyoz bilan bog’liq bo’lmagan mikobakteriyalar keltirib chiqaradigan infeksiyalarning epidemiologik va klinik xususiyatlarini o‘rganish zamonaviy tibbiyotning dolzarb yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi [14,17]. Ko‘p adabiyotlarda bronxoektaz surunkali nafas yo‘llari kasalligi sifatida ma’lum bo‘lsada, uzoq vaqt davomida uni davolash imkoniyatlari cheklangan bo‘lib, asosan balg‘am ajralishini yengillashtirish va postural drenaj usullaridan foydalanilgan. Biroq so‘nggi yillarda kasallikning etiologiyasi va patogenezi haqidagi bilimlarning kengayishi bronxoektazning murakkab va ko‘p omilli kasallik ekanligini ko‘rsatdi. Hozirgi kunda u kelib chiqishiga ko‘ra kistoz fibroz bilan bog‘liq va kistoz fibroz bilan bog‘liq bo‘lmagan shakllarga ajratilib, har bir tur uchun individual diagnostik va davolash yondashuvlari tavsiya etilmoqda [2,8].

Tadqiqot maqsadi. Bolalarda mukovitsidoz bilan bog’liq bo‘lmagan bronxoektazda nafas yo‘llarining mikrobiologik xususiyatlarini va ularning kasallik kechishiga ta’sirini o‘rganishdan iborat.

Tadqiqot materiali va usullari. Tadqiqot 2025-2026 yillar davomida Andijon viloyat bolalar ko‘p tarmoqli tibbiyot markazi pulmonologiya bo‘limida amalga oshirildi. Tadqiqotda 37 nafar 5 yoshdan 14 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda o’tkazildi. Ulardan asosiy guruhga (I)-teridagi xlor ionlarini aniqlash testi va molekulyar genetik tekshiruvda mukovitsidoz kasalligi inkor etilgan bronxoektaz bilan kasallangan 17 nafar bemorlar olindi, ularning 9 nafari og’il bolalar va 8 nafari qiz bolalardan iborat. Solishtiruv guruhi uchun (II) cho‘ziluvchan kechuvchi shifoxonadan tashqari zotiljam bilan kasallangan xuddi shu yoshdagi 20 nafar bolalar olindi. Asosiy guruhda bemorlaning balg’amning bakteriologik tekshiruvi o‘tkazildi. Barcha bemorlar bronxoektaz tashxisini tasdiqlash va o‘pkadagi morfologik o‘zgarishlarni baxolash maqsadida ko‘krak qafasi a’zolarining multispiral kompyuter tomografiyasi (MSKT) o‘tkazildi. Tadqiqot davomida tashqi nafas faoliyatini tekshirish Andijon viloyati VBKTTM Pulmonologiya bo’limida “Schiller Spirovit SP-1” kompyuter spirometrida (Spiro PC dasturi 1.5.0.0.) o’tkazildi. Tadqiqot natijalarining statistik tahlili **Microsoft Office Excel 2016** dasturida amalga oshirildi. Olingan ma'lumotlarning statistik ishonchliligi **Fisher–Student testi** yordamida baholandi. Statistik jihatdan ahamiyatli farqlar **p < 0,05** bo'lganda ishonchli deb qabul qilindi.

Natijalar. Tadqiqot 2025-2026 yillarda Andijon viloyat bolalar ko‘p tarmoqli tibbiyot markazi pulmonologiya bo‘limida davolangan 17 nafar bronxoektaz bilan kasallangan bemorlar olindi. Tadqiqotning asosiy maqsadi mukovitsidozga bog‘iq bo‘lmagan bronxoektazlarni anamnestik, klinik kechishlari va balg‘amni bakteriologik ekmasini va ularning kasallik kechishiga bog’liqligini o‘rganishdan iborat. Dastlab bemorda teridagi xlor ionlari aniqlanib so‘ng SMART GEN tekshiruvida CFTR gen mutatsiyasi inkor etildi. Bemorlarning barchasi ftiziatr tomonida o‘pka sili inkor etildi. Tekshirilayotgan bemorlarda klinik belgilar tahlil qilinganda doimiy yo‘tal va surunkali obstruktsiya 14 nafar bemorlarda (82%) kuzatildi. Nam yiringli balg’am ajralishi, injiqlik va saturatsiyaning pasayishi 10 nafar (59%), bo’g’imlarda og’riq, tana haroratining ko’tarilishi hamda nafas olishda qo’shimcha mushaklar ishtiroki 10 nafar (59%), ishtaha pasayishi 11 nafar (65%), ozib ketish hamda «qum soat oynasi»simon, baroban tayoqchasidek barmoqlar 5 nafar (29%) bemorlarda kuzatildi. Sinov guruhida esa pnevmoniya cho‘zilgan kechishi bilan kasallangan bemorlarda quyidagi klimik belgilar aniqlandi: doimiy yo‘tal 4 nafar (20%) va surunkali obstruktsiya 4 nafar bemorlarda (20%) kuzatildi. Nam yiringli balg’am ajralishi cho‘zilgan pnevmoniya bilan kasallangan bolalarda kuzatilmadi, injiqlik va saturatsiyaning pasayishi 8 nafar (40%) bemorda aniqlandi. Bo’g’imlarda og’riq, tana

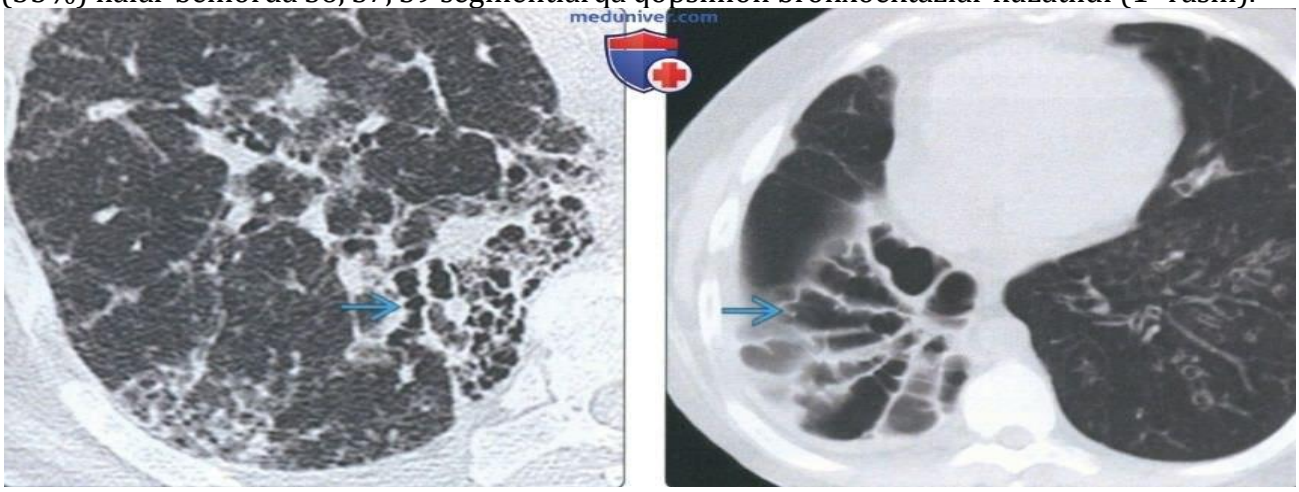
haroratining ko'tarilishi hamda nafas olishda qo'shimcha mushaklar ishtiroki 14 nafar (70%), ishtaha pasayishi 15 nafar (75%). Sinov guruhida esa cho'zilgan kechishi (1-jadval).

1-jadval. Bronxoektazda kuzatilgan klinik belgilar

№	Belgi	Asosiy(n=17)	Sinov(n=20)	p
1	Doimiy yo'tal va surunkali obstruksiya	14 (82.4%)	4 (20.0%)	p<0.001
2	Nam yiringli balg'am ajralishi	10 (58.8%)	0 (0%)	p<0.001
4	Ishtahaning pasayishi	10 (58.8%)	8 (40.0%)	p>0.26
5	Injiqlik	10 (58.8%)	14 (70.0%)	p>0.48
6	Tana haroratining ko'tarilishi	11 (64.7%)	15 (75.0%)	p>0.50
7	Ozib ketish	5 (29.4%)	0 (0%)	p<0.014
8	Saturatsiyaning pasayishi	10 (58.8%)	8 (40.0%)	p>0.26
9	"Qum soat oynasi"simon barmoqlar	5 (29.4%)	0 (0%)	p<0.014

Shuningdek anamnestik ma'lumotlarga ko'ra I bemorlar guruhida,4 nafari qizamiqdan keyin, 2 nafari ko'k yo'tal asorati tufayli, 2 nafarida Covid-19 kasalligidan so'ng 9 nafarida esa qo'zg'atuvchisi aniqlanmagan pnevmoniyadan so'ng 1 yildan 5 yil vaqt oralig'ida bronxoektaz kasalligi aniqlandi. Tadqiqotda balg'amning bakteriologik ekmasi o'rganish mobaynida *Pseudomonas aeruginosa* 6 nafar bemorda aniqlanib chastotasi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori kuzatildi (I-guruh 35,3% va II-guruh 0%; p<0,006). Mazkur natija ushbu mikroorganizmning bronx-o'pka tizimidagi surunkali infeksion-yallig'lanish jarayonlarida etiologik ahamiyati yuqoriligini tasdiqladi. *Streptococcus pneumoniae* 5 nafar (I-guruh 29,4% va II- guruh 35,0%; p>0,5) bemorlarda quyi nafas yo'llari simptomlari, jumladan yo'tal, balg'am ajralishi va tana haroratining ko'tarilishi kuzatildi. *Haemophilus influenzae* 2 nafar (I-guruh 11,8% va II-guruh 20,0%; p>0,66) hamda *Staphylococcus aureus* 4 nafar bemorda aniqlanib (I-guruh 23,5% va II-guruh 45,0%; p<0,190) bronxlar shilliq qavatida surunkali yallig'lanish jarayonining saqlanib turishida etiologik omillar ekanligi isbotlandi. Olingan natijalar I-guruhda nafas yo'llarining mikrobial kolonizatsiyasi kasallikning klinik kechishiga sezilarli ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi. Ayniqsa, *Pseudomonas aeruginosa* bilan kolonizatsiyalangan bemorlarda klinik simptomlarning yaqqolroq namoyon bo'lishi, kasallikning og'irroq kechishi va surunkali yallig'lanish jarayonining davomiyligi kuzatildi.

Tadqiqot davomida bemorlarning ko'krak qafasi MSKT tekshiruvi tahlil qilinganda 2 (12%) nafar bemorda silindrik va qopsimon bronxoektazlar S6 va tilsimon segmentlarda kuzatildi, shuningdek polisegmentar pnevmoniya ham kuzatild, kasallikni klinik belgilari esa og'irroq namoyon bo'ldi. 9 (53%) nafar bemorda silindrik bronxoektazlar aniqlandi, qolgan 6 (35%) nafar bemorda S6, S7, S9 segmentlarqa qopsimon bronxoektazlar kuzatildi (1- rasm).



1-rasm. O'ng o'pka pastki qismini qopsimon va silindrik bronxoektazi

Spirografik natijalar shuni ko‘rsatdiki eng yaqqol og‘ishlar *Pseudomonas aeruginosa* aniqlangan bemorlarda O‘JTS(FVC) ko‘rsatkichi 64,9±1,1% ni, JNH1(FVC1) ko‘rsatkichi 54,6±1,3% ni tashkil etdi. Katta, o‘rta va kichik kalibrli bronxlarda (HST/FEF 25, 50, 75) spirometrik ko‘rsatkichlarni o‘rganish, eng yaqqol o‘zgarishlar o‘rta kalibrli bronxlar o‘tkazuvchanligini kamayganligi aniqlandi. *Pseudomonas aeruginosa* bronxoektaz bilan kasallangan bolalarda HST 50 40,5 ± 1,3% ni tashkil etdi, Obstruktiv o‘zgarishlar bronxlar devorida surunkali yallig‘lanish, shilliq qavat shishi, bronxial sekretsiyaning ko‘payishi hamda bronxlar drenaj funksiyasining buzilishi bilan izohlanadi. Olingan natijalar bronxoektazlarda surunkali yallig‘lanish jarayoni va bronxlar remodellyatsiyasi natijasida havo oqimining cheklanishi yuzaga kelishini tasdiqlaydi. Spirografik ko‘rsatkichlarning pasayishi, ayniqsa FEV_1 ning kamayishi, kasallikning progressiv kechishi hamda funksional buzilishlarning chuqurlashib borishini aks ettiradi.

Xulosalar.

1. O‘tkazilgan tadqiqot natijalari bolalarda mukovitsidozga bog‘liq bo‘lmagan bronxoektaz kasalligida balg‘amning bakteriologik ekmasi o‘rganish mobaynida *Pseudomonas aeruginosa* uchrash chastotasi sinov guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori kuzatildi (35,3% va 0%; p<0,006). Mazkur natija ushbu mikroorganizmning bronx-o‘pka tizimidagi surunkali infeksion-yallig‘lanish jarayonlarida, bronxlarda kolonizatsiyalar rivojlanishi va mikrobning turg’unligini ortishi, surunkali obstruksiya kelib chiqishi bronxoektaz kasalligini rivojlanishida etiologik ahamiyati yuqoriligini ko‘rsatadi.
2. Tadqiqotda klinik belgilar tahlil qilinganda bronxoektaz bilan kasallangan bemorlarda sinov guruhiga nisbatan klinik belgilar yaqqolroq namoyon bo‘ldi. Doimiy yo‘tal va surunkali obstruktsiya 14 nafar bemorlarda (82%) kuzatildi. Nam yiringli balg’am ajralishi, injiqlik va saturatsiyaning pasayishi 10 nafar (59%) bemorda aniqlandi. Olingan natijalar bronxoektazlarda mikrobiologik kolonizatsiya, ayniqsa ***P. aeruginosa*** mavjudligi kasallikning klinik og‘irligi, morfologik zararlanish darajasi va funksional o‘zgarishlar bilan yaqqol bog‘liqligini ko‘rsatadi.
3. MSKT va spirometriya usullari kasallikni to‘g’ri tashxislash, og‘irligini baholash hamda individual davolash taktikasini tanlashda muhim prognostik ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatdi.

REFERENCES

1. Azoicai A., Lupu A., et al. Lung microbiome: new insights into bronchiectasis' outcome // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14. – Art. 1405399.
2. Barker A.F., Bardana E.J. Bronchiectasis: update of an orphan disease // *American Review of Respiratory Disease*. – 2020. – Vol. 137. – P. 969–978.
3. Chalmers J.D., Burgel P.R., Daley C.L., et al. Phase 3 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis // *New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 392, № 16. – P. 1569–1581.
4. Chalmers J.D., Chang A.B., Chotirmall S.H., Dhar R., McShane P.J. Bronchiectasis // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 1–18.
5. Chang A.B., Bell S.C., Torzillo P.J., et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand: Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines // *Medical Journal of Australia*. – 2015. – Vol. 202. – P. 21–23.
6. Chuchalin A.G. Бронхоэктазы // *Терапевтический архив*. – 2017. – № 3. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/bronhoektazy.
7. Halaseh R.M., et al. Bronchiectasis: Past insights, present clinical evidence, and future research pathways // *Respiratory Medicine*. – 2026. – Vol. 254. – Art. 108744.
8. Hill A.T., Sullivan A.L., Chalmers J.D., et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults // *Thorax*. – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 1–69. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.

9. Johnson E., Long M.B., et al. Biomarkers in bronchiectasis // *European Respiratory Review*. – 2024. – Vol. 33. – Art. 230234. – DOI: 10.1183/16000617.0234-2023.
10. Mac Aogáin M., Chotirmall S.H. Microbiology and the microbiome in bronchiectasis // *Clinical Chest Medicine*. – 2022. – Vol. 43, № 1. – P. 23–34.
11. Mac Aogáin M., Dicker A.J., Mertsch P., Chotirmall S.H. Infection and the microbiome in bronchiectasis // *European Respiratory Review*. – 2024. – Vol. 33, № 173. – Art. 240038.
12. Narayana J.K., Mac Aogáin M., Hansbro P.M., Chotirmall S.H. The bronchiectasis microbiome: current understanding and treatment implications // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2025. – Vol. 31, № 2. – P. 135–144. – DOI: 10.1097/MCP.0000000000001131.
13. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50, № 3. – Art. 1700629. – DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
14. Snell N., Gibson J., Jarrold I., et al. Epidemiology of bronchiectasis in the UK: findings from the British Lung Foundation's Respiratory Health of the Nation project // *Respiratory Medicine*. – 2019. – Vol. 158. – P. 21–23.
15. Wang Y., Xiao J., Yang X., Liu Y., Du J., Bossios A., Zhang X., Su G., Wu L., Zhang Z., Lundborg C.S. Pulmonary microbiology and microbiota in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis // *Respiratory Research*. – 2025. – Vol. 26, № 1. – Art. 77.
16. Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis // *Clinical Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 205–209. – DOI: 10.1097/01.CPM.0000171422.98696.ED.
17. Zeytkaziyeva S.M., Mirzamuratova A.O., Irisqulova J.S., Usenova A.O. Особенности этиологии и патогенеза бронхоэктатической болезни // *Вестник КазНМУ*. – 2018. – № 3. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-etiologii-i-patogeneza-bronhoektaticheskoy-bolezni.

УДК: 616.5-002:612.017.1-053.2

БОЛАЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК ОҒИРЛИГИ БИЛАН МОЛЕКУЛЯР СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ПРОФИЛЛАРИНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

Разикова Илмира Сагдуллаевна *- Республика ихтисослаштирилган аллергология ва клиник иммунология илмий-амалий маркази директори, т.ф.д., профессор*
Ходжаева Шахзода Комроновна *- Республика ихтисослаштирилган аллергология ва клиник иммунология илмий-амалий маркази мустақил изланувчиси*
Разикова Гулмира Рустамовна *- Республика ихтисослаштирилган аллергология ва клиник иммунология илмий-амалий маркази лаборатория бўлими мудири*

Аннотация. Атопик дерматит болаларда кенг тарқалган сурункали яллиғланишли тери касаллиги бўлиб, унинг клиник кечиши турли аллергенларга сенсибилизация хусусиятлари билан боғлиқ.

Тадқиқотнинг **мақсади** болаларда атопик дерматитнинг молекуляр сенсибилизация профилини баҳолаш ҳамда асосий аллерген компонентларига сенсибилизациянинг касаллик клиник оғирлиги билан ўзаро боғлиқлигини аниқлашдан иборат бўлди. Тадқиқотга атопик дерматит ташхиси тасдиқланган 200 нафар 3–18 ёшли бола киритилди. Касаллик оғирлиги SCORAD индекси ёрдамида баҳоланди. Қон зардобида умумий IgE, периферик қонда эозинофиллар миқдори аниқланди. Компонентларга асосланган молекуляр аллергодиагностика ImmunoCAP ва ALEX^2 платформалари ёрдамида амалга оширилди. Молекуляр сенсибилизация 182 нафар (91,0%) беморда, полисенсибилизация эса 126 нафар (63,0%) болада аниқланди. Сенсибилизация спектрида уй чанги каналари компонентлари устунлик қилди: Der p 1 — 48,0%, Der p 2 — 45,5%, Der f 1 — 42,0%, Der f 2 — 39,5% ва Der p 23 — 31,0%. Der p 1 ва Der p 2 га сенсибилизацияланган беморларда SCORAD индекси сенсибилизацияланмаган болаларга нисбатан юқори бўлди — мос равишда 46,9±13,8 ва 34,8±10,7 балл ($p<0,001$). Асосий аллерген компонентларига сенсибилизацияланган беморларда SCORAD 48,2±14,5 балл, умумий IgE 462,5±181,3 IU/ml ва эозинофиллар 9,4±3,2% ни ташкил этди. Умумий IgE билан SCORAD ўртасида $r=0,61$, эозинофиллар билан SCORAD ўртасида $r=0,54$ даражада мусбат корреляция аниқланди ($p<0,001$).

Хулоса қилиб айтганда, молекуляр сенсибилизация профили атопик дерматитнинг клиник оғирлиги билан боғлиқ бўлиб, компонентларга асосланган аллергодиагностика болаларда клиник аҳамиятли аллергенларни аниқлаш ва индивидуал сенсибилизация фенотипини шакллантириш имконини беради.

Калит сўзлар: атопик дерматит, болалар, молекуляр аллергодиагностика, молекуляр сенсибилизация, компонентларга асосланган диагностика, ImmunoCAP, ALEX^2, Der p 1, Der p 2, Der p 23, умумий IgE, эозинофилия, SCORAD, полисенсибилизация.

Аннотация. Атопический дерматит является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи у детей, клиническое течение которого во многом связано с особенностями сенсибилизации к различным аллергенам.

Целью исследования явилась оценка молекулярного профиля сенсибилизации у детей с атопическим дерматитом и определение взаимосвязи сенсибилизации к основным аллергенным компонентам с клинической тяжестью заболевания. В исследование включено 200 детей в возрасте от 3 до 18 лет с подтвержденным диагнозом атопического дерматита. Тяжесть заболевания оценивали по индексу SCORAD. Определяли уровень общего IgE в сыворотке крови и содержание эозинофилов периферической крови. Компонент-разрешающую молекулярную аллергодиагностику

проводили с использованием платформ ImmunoCAP и ALEX². Молекулярная сенсибилизация выявлена у 182 (91,0%) пациентов, полисенсибилизация — у 126 (63,0%) детей. В структуре сенсибилизации преобладали молекулярные компоненты аллергенов клещей домашней пыли: Der p 1 — 48,0%, Der p 2 — 45,5%, Der f 1 — 42,0%, Der f 2 — 39,5% и Der p 23 — 31,0%. У пациентов, сенсибилизированных к Der p 1 и Der p 2, индекс SCORAD был значительно выше по сравнению с несенсибилизированными детьми — 46,9±13,8 против 34,8±10,7 балла соответственно (p<0,001). У детей с сенсибилизацией к основным аллергенным компонентам средний SCORAD составил 48,2±14,5 балла, уровень общего IgE — 462,5±181,3 IU/ml, содержание эозинофилов — 9,4±3,2%. Установлена положительная корреляция между общим IgE и индексом SCORAD (r=0,61), а также между уровнем эозинофилов и SCORAD (r=0,54; p<0,001).

Таким образом, молекулярный профиль сенсибилизации ассоциирован с клинической тяжестью атопического дерматита, а компонент-разрешающая диагностика позволяет более точно определять клинически значимые аллергены и индивидуальные фенотипы сенсибилизации у детей.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, молекулярная аллергодиагностика, молекулярная сенсибилизация, компонент-разрешающая диагностика, ImmunoCAP, ALEX², Der p 1, Der p 2, Der p 23, общий IgE, эозинофилия, SCORAD, полисенсибилизация.

Abstract. Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease in children, and its clinical course may be closely associated with patterns of sensitization to different allergens.

The aim of this study was to characterize molecular sensitization profiles in children with atopic dermatitis and to evaluate the association between sensitization to major allergen components and clinical disease severity. The study included 200 children aged 3–18 years with clinically confirmed atopic dermatitis. Disease severity was assessed using the SCORAD index. Total serum IgE and peripheral blood eosinophil levels were determined. Component-resolved molecular allergy diagnostics was performed using the ImmunoCAP and ALEX² platforms. Molecular sensitization was detected in 182 patients (91.0%), while polysensitization was observed in 126 children (63.0%). House dust mite allergen components predominated in the sensitization spectrum: Der p 1 was detected in 48.0%, Der p 2 in 45.5%, Der f 1 in 42.0%, Der f 2 in 39.5%, and Der p 23 in 31.0% of patients. Children sensitized to Der p 1 and Der p 2 had significantly higher SCORAD scores than non-sensitized patients (46.9±13.8 vs. 34.8±10.7; p<0.001). Among children sensitized to major allergen components, the mean SCORAD score was 48.2±14.5, total serum IgE was 462.5±181.3 IU/ml, and the eosinophil percentage was 9.4±3.2%. Total IgE showed a positive correlation with SCORAD (r=0.61), while peripheral eosinophils were also positively correlated with SCORAD (r=0.54; p<0.001).

In conclusion, molecular sensitization patterns are associated with the clinical severity of pediatric atopic dermatitis. Component-resolved allergy diagnostics provides additional value for identifying clinically relevant allergens and defining individualized molecular sensitization phenotypes in affected children.

Keywords: atopic dermatitis, children, molecular allergy diagnostics, molecular sensitization, component-resolved diagnostics, ImmunoCAP, ALEX², Der p 1, Der p 2, Der p 23, total IgE, eosinophilia, SCORAD, polysensitization

Кириш. Атопик дерматит болалар орасида кенг тарқалган, сурункали ва қайталанувчи кечиш хусусиятига эга бўлган яллиғланишли тери касалликларидан бири ҳисобланади. Касалликнинг патогенези мураккаб бўлиб, эпидермал тўсиқ функциясининг бузилиши, ирсий мойиллик, 2-тип иммун яллиғланиш, атроф-муҳит

омиллари ва турли аллергенларга нисбатан сенсибилизациянинг ўзаро таъсири билан белгиланади [8,9]. Болалик даврида атопик дерматит кўп ҳолларда атопик маршнинг дастлабки клиник кўриниши сифатида намоён бўлиб, кейинчалик озиқ-овқат аллергияси, аллергик ринит ва бронхиал астма ривожланиши билан бирга кечиши мумкин.

Атопик дерматит билан касалланган болаларда аллергенларга сенсибилизацияни аниқлаш касалликни комплекс баҳолашнинг муҳим таркибий қисми ҳисобланади. Бироқ умумий IgE миқдорини аниқлаш, тери синамалари ва аллерген экстрактларига нисбатан специфик IgE ни текшириш каби анъанавий усуллар ҳар доим ҳам клиник аҳамиятга эга бўлган ҳақиқий сенсибилизацияни иммунологик кесишувчан реактивликдан фарқлаш имконини бермайди. Айниқса, бир вақтнинг ўзида кўплаб аллергенларга ижобий натижа кузатиладиган полисенсибилизация ҳолатларида лаборатор натижаларни клиник талқин қилиш мураккаблашади [2,4,6,8,9]. Бу эса асоссиз элиминацион парҳезлар, аллергенлардан ортиқча чекланиш ва беморни олиб бориш тактикасини нотўғри танлаш хавфини оширади.

Сўнгги йилларда компонентларга асосланган молекуляр аллергодиагностика аллерген сенсибилизациясини чуқур фенотиплаш имконини берувчи истиқболли йўналиш сифатида шаклланди. ImmunoCAP ва ALEX² каби замонавий диагностик платформалар бутун аллерген экстрактига эмас, балки унинг алоҳида молекуляр компонентларига нисбатан специфик IgE антитаналарини аниқлаш имконини беради [1,3,5,7]. Натижада бирламчи, яъни ҳақиқий сенсибилизацияни PR-10 оқсиллари, профилинлар, полкальцинлар ва кесишувчан углевод детерминантлари (CCD) билан боғлиқ кросс-реактив сенсибилизациядан ажратиш имконияти кенгаяди. Атопик дерматитли болаларда нафақат сенсибилизация мавжудлигини, балки унинг молекуляр профилини аниқлаш касалликнинг клиник фенотипи ва оғирлигини чуқурроқ баҳолаш имконини беради. Асосий аллерген компонентлари, полисенсибилизация ва кросс-реактив молекулаларнинг клиник аҳамиятини комплекс таҳлил қилиш атопик дерматитнинг индивидуал сенсибилизация фенотипларини ажратиш ҳамда персоналлаштирилган диагностика ва профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш учун илмий асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Тадқиқотнинг мақсади. Болаларда атопик дерматитнинг молекуляр сенсибилизация профилини компонентларга асосланган аллергодиагностика усуллари ёрдамида баҳолаш ҳамда асосий ва кросс-реактив аллерген молекулаларига сенсибилизациянинг касаллик клиник оғирлиги, SCORAD индекси, умумий IgE миқдори, периферик қон эозинофилияси ва ҳамроҳ аллергик касалликлар билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш.

Материал ва тадқиқот усуллари. Тадқиқот проспектив кузатув дизайни асосида 2022–2024 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган аллергология марказида ўтказилди. Тадқиқотга клиник жиҳатдан тасдиқланган атопик дерматит ташхисига эга жами 200 нафар бола киритилди. Беморларнинг ўртача ёши 8,4±3,7 ёшни ташкил этиб, ёш диапазони 3 ёшдан 18 ёшгача бўлди. Текширилганларнинг 114 нафари (57,0%) ўғил болалар ва 86 нафари (43,0%) қиз болалардан иборат эди.

Атопик дерматит ташхиси Hanifin–Rajka мезонлари асосида белгиланди. Тадқиқотга киритиш мезонлари сифатида 18 ёшгача бўлган болаларда клиник тасдиқланган атопик дерматит мавжудлиги ҳамда клиник, лаборатор ва молекуляр аллергологик текширув натижаларининг тўлиқлиги қабул қилинди. Бирламчи иммун танқислиги, аутоиммун касалликлар, хавфли ўсмалар, оғир сурункали тизимли касалликлар мавжуд бўлган ҳамда диагностик маълумотлари тўлиқ бўлмаган беморлар тадқиқотдан чиқарилди.

Барча беморлар ягона клиник текширув протоколи асосида баҳоланди. Анамнез йиғишда касалликнинг бошланиш ёши ва давомийлиги, охирги 12 ой давомидаги қўзғалишлар сони, оилавий аллергологик анамнез, эҳтимолий триггер омиллар, озиқ-овқат аллергияси тарихи, ҳамроҳ аллергик касалликлар ва аввал ўтказилган даволаш чоралари ҳисобга олинди. Клиник кўрикда теридаги эритема, ксероз, папулёз элементлар, экскориациялар, лихенификация, қипиқланиш ва намланиш каби асосий клиник белгилар баҳоланди.

Атопик дерматитнинг клиник оғирлиги SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) индекси бўйича аниқланди. Тадқиқотда барча беморлар учун SCORAD кўрсаткичи қайд этилди ва унинг молекуляр сенсибилизация ҳамда лаборатор иммунологик кўрсаткичлар билан боғлиқлиги таҳлил қилинди. Бутун когорта бўйича SCORAD индексининг ўртача қиймати 42,8±15,6 баллни ташкил этди.

Лаборатор текширувлар периферик қоннинг умумий таҳлили, эозинофиллар нисбий миқдори, қон зардобида умумий IgE ва аллерген-специфик IgE антитаналарини аниқлашни ўз ичига олди. Қон намуналари стандарт шароитда, яллиғланишга қарши терапия бошланиши ёки ўзгартирилишидан олдин олинди. Барча лаборатор таҳлиллар стандарт операцион протоколлар ва лаборатория ички сифат назорати талабларига мувофиқ амалга оширилди.

Молекуляр аллергологик диагностика компонентларга асосланган иккита ўзаро тўлдирувчи платформа — ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Швеция) ва ALEX² (Macro Array Diagnostics, Австрия) ёрдамида амалга оширилди. Ушбу усуллар алоҳида аллерген молекулаларига нисбатан специфик IgE антитаналарини аниқлаш ва шу орқали бирламчи сенсибилизацияни иммунологик кросс-реактивликдан фарқлаш имконини берди.

Молекуляр текширув доирасида уй чанги каналарига хос Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der f 1 ва Der f 2, дарахт ва ўт чанглари компонентлари, жумладан Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4, Phl p 1, Phl p 5 ва Ole e 1, шунингдек озиқ-овқат аллергенларидан Bos d 8, Bos d 5, Gal d 1, Gal d 2, Ara h 2 ва Cor a 9 каби клиник аҳамиятга эга молекулалар баҳоланди. Бундан ташқари, PR-10 оқсиллари, профилинлар, полкальцинлар ва CCD каби кросс-реактив молекуляр компонентлар таҳлил қилинди.

Олинган натижалар асосида беморларда моносенсибилизация, полисенсибилизация, асосий аллерген компонентларига сенсибилизация, минор компонентларга сенсибилизация ҳамда кросс-реактив сенсибилизация профиллари баҳоланди. Тадқиқотда 200 нафар боланинг 182 нафарида (91,0%) камида битта молекуляр компонентга сенсибилизация аниқланган, 56 нафар беморда (28,0%) моносенсибилизация ва 126 нафарида (63,0%) полисенсибилизация қайд этилган.

Молекуляр сенсибилизация хусусиятларининг клиник аҳамиятини аниқлаш мақсадида аллерген компонентларига сенсибилизация кўрсаткичлари SCORAD индекси, умумий IgE концентрацияси, периферик қон эозинофиллари, касалликнинг бошланиш ёши, давомийлиги, қўзғалишлар частотаси ва ҳамроҳ аллергик касалликлар билан таққосланди.

Статистик таҳлилда миқдорий кўрсаткичлар тақсимот хусусиятига қараб ўртача қиймат ва стандарт оғиш (M±SD) ёки медиана ва квартиллараро интервал кўринишида ифодаланди. Сифат кўрсаткичлари мутлақ сон ва фоизларда келтирилди. Миқдорий кўрсаткичларни гуруҳлараро таққослашда Стьюдент t-мезони ёки Mann–Whitney U-мезони, сифат кўрсаткичларини баҳолашда Pearson χ^2 ёки Fisher аниқ мезони қўлланилди. Статистик аҳамиятлилик даражаси $p<0,05$ деб қабул қилинди.

Тадқиқот Хельсинки декларациясининг биоэтик тамойилларига мувофиқ амалга оширилди. Барча иштирокчиларнинг ота-оналари ёки қонуний вакилларидан болани тадқиқотга киритишдан олдин ёзма хабардор қилинган розилик олинди.

Олинган натижалари. Тадқиқотга атопик дерматит ташхиси тасдиқланган 200 нафар бола киритилди. Беморларнинг ўртача ёши 8,4±3,7 ёшни ташкил этиб, уларнинг 114 нафари (57,0%) ўғил ва 86 нафари (43,0%) қиз болалар эди. Жинс бўйича статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади (p>0,05). Текширилган болаларнинг 60,5% шаҳар ва 39,5% қишлоқ ҳудудларида истиқомат қилган. Шаҳарда яшовчи болалар орасида атопик дерматитнинг ўрта оғир ва оғир шакллари нисбатан кўпроқ кузатилган бўлса-да, фарқ статистик аҳамият даражасига етмаган (p=0,08).

Касаллик дебютининг ёшга боғлиқ хусусиятларини таҳлил қилиш атопик дерматит кўпчилик беморларда ҳаётнинг дастлабки йилларида шаклланганини кўрсатди. Болаларнинг 39,5% да касалликнинг биринчи белгилари 6 ойликкача, 30,0% да 6–12 ойлик даврда пайдо бўлган. Демак, текширилган беморларнинг қарийб 70% да атопик дерматит ҳаётнинг биринчи йили давомида дебют қилган. Касалликнинг 1–3 ёшда бошланиши 19,5%, 3 ёшдан кейинги дебюти эса 11,0% ҳолатда қайд этилди.

Касалликнинг ўртача давомийлиги 5,1±2,9 йилни ташкил этди. Беморларнинг 63,0% да атопик дерматит беш йилдан ортиқ давом этган. Сўнгги 12 ой ичида 26,5% болада 1–2 марта, 38,5% да 3–4 марта, 35,0% беморда эса йилига 5 марта ва ундан кўп қўзғалишлар кузатилган. Бу натижалар текширилган когортада касалликнинг узоқ давом этувчи ва тез-тез қайталанувчи хусусияти устунлигини кўрсатди.

Ирсий-аллергологик мойиллик текширилган беморларда юқори даражада қайд этилди. Болаларнинг 61,5% да биринчи даражали қариндошлар орасида аллергик касалликлар мавжуд эди. Оилавий анамнезда аллергик ринит 28,5%, озиқ-овқат аллергияси 22,0%, бронхиал астма 18,0% ва атопик дерматит 17,5% ҳолатда учради.

Беморларнинг ўзида ҳам атопик дерматитнинг бошқа аллергик касалликлар билан бирга кечиши тез-тез кузатилди. Аллергик ринит 29,5%, озиқ-овқат аллергияси 24,0%, бронхиал астма 16,5% ва аллергик конъюнктивит 8,5% беморда аниқланди. Болаларнинг 21,0% да бир вақтнинг ўзида икки ёки ундан ортиқ аллергик касаллик мавжудлиги қайд этилди. Ушбу ҳолатлар текширилган болаларда атопик касалликларнинг биргаликда шаклланиши ва атопик марш феноменининг клиник аҳамиятини кўрсатади.

Мавсумийлик таҳлили беморларнинг 69,0% да атопик дерматит белгиларининг йил фаслларига боғлиқ кучайишини кўрсатди. Қўзғалишлар энг кўп куз фаслида — 34,0% ва қишда — 30,5% қайд этилган. Баҳор фаслига 24,0%, ёз фаслига эса 11,5% қўзғалиш ҳолатлари тўғри келган.

Клиник симптомлар таҳлилида қичишиш барча беморларда (100%) кузатилиб, касалликнинг етакчи субъектив белгиси бўлди. Ксероз 91,5%, эритема 84,0%, экскориациялар 71,0%, папулёз элементлар 68,0%, лихенификация 60,5%, тери қипиқланиши 54,5% ва намланувчи элементлар 29,0% беморда аниқланди. Касаллик оғирлашган сари экскориациялар, лихенификация ва иккиламчи бактериал инфекция белгилари кўпроқ кузатилган.

Умумий IgE концентрацияси текширилган беморларда ўртача 348,6±176,4 IU/ml ни ташкил этди. Ёшга мос меъёрий кўрсаткичлардан юқори IgE 152 нафар (76,0%) болада аниқланган, 48 нафар (24,0%) беморда эса кўрсаткич меъёр чегарасида бўлган. Беморларнинг 28,0% да IgE 100–300 IU/ml, 24,5% да 301–500 IU/ml ва 23,5% да 500 IU/ml дан юқори бўлган.

Айниқса, умумий IgE даражаси билан атопик дерматитнинг клиник оғирлиги ўртасида аниқ боғлиқлик кузатилди. Енгил атопик дерматитда IgE концентрацияси

ўртача 154,2±61,8 IU/ml, ўрта оғир даражада 312,7±104,6 IU/ml, оғир атопик дерматитда эса 586,3±214,9 IU/ml ни ташкил қилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ юқори статистик аҳамиятга эга бўлди (p<0,001).

Шунга ўхшаш қонуният периферик қон эозинофиллари бўйича ҳам кузатилди. Эозинофилия 137 нафар (68,5%) беморда қайд этилди. Енгил атопик дерматитда эозинофиллар ўртача 4,9±1,8%, ўрта оғир даражада 7,8±2,7%, оғир касалликда эса 10,2±3,1% ни ташкил қилди (p<0,001).

Корреляцион таҳлил ушбу муносабатни янада тасдиқлади: умумий IgE билан SCORAD индекси ўртасида r=0,61 (p<0,001) даражада мусбат корреляция, периферик қон эозинофиллари билан SCORAD ўртасида эса r=0,54 (p<0,001) даражада мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди. Демак, IgE ва эозинофилиянинг ортиб бориши атопик дерматит клиник фаоллигининг кучайиши билан параллел кечган.

Компонентларга асосланган молекуляр аллергодиагностика натижасида 200 нафар беморнинг 182 нафарида (91,0%) камида битта аллерген молекуласига сенсибилизация аниқланди. Фақат 18 нафар (9,0%) болада клиник аҳамиятли молекуляр сенсибилизация қайд этилмади. Моносенсибилизация 56 нафар (28,0%), полисенсибилизация эса 126 нафар (63,0%) беморда кузатилди. Бу атопик дерматитли болаларда бир нечта аллерген манбаларига молекуляр сенсибилизация кенг тарқалганлигини кўрсатади (жадвал).

1-жадвал. Атопик дерматитли болаларда асосий молекуляр аллерген компонентларининг тарқалиши

Аллерген компоненти	Аллерген манбаи/оиласи	n	%
Der p 1	Уй чанги канаси	96	**48,0**
Der p 2	Уй чанги канаси	91	**45,5**
Der f 1	Уй чанги канаси	84	**42,0**
Der f 2	Уй чанги канаси	79	**39,5**
Der p 23	Уй чанги канаси	62	**31,0**
Bet v 1	Қайин чанги	54	**27,0**
Bos d 8	Сигир сути, казеин	36	**18,0**
PR-10	Кросс-реактив аллергенлар оиласи	37	**18,5**
Profilin	Кросс-реактив аллергенлар оиласи	26	**13,0**
Bet v 2	Қайин чанги	25	**12,5**
Ara h 2	Ерёнғоқ	24	**12,0**
Der p 1	Уй чанги канаси	96	**48,0**
Der p 2	Уй чанги канаси	91	**45,5**
Der f 1	Уй чанги канаси	84	**42,0**
Der f 2	Уй чанги канаси	79	**39,5**
Der p 23	Уй чанги канаси	62	**31,0**
Bet v 1	Қайин чанги	54	**27,0**
Bos d 8	Сигир сути, казеин	36	**18,0**
PR-10	Кросс-реактив аллергенлар оиласи	37	**18,5**
Profilin	Кросс-реактив аллергенлар оиласи	26	**13,0**
Bet v 2	Қайин чанги	25	**12,5**
Ara h 2	Ерёнғоқ	24	**12,0**
CCD	Кросс-реактив углевод детерминантлари	12	**6,0**

Изоҳ: бир беморда бир вақтнинг ўзида бир нечта молекуляр компонентга сенсибилизация мавжуд бўлиши мумкинлиги сабабли фоизлар йиғиндиси 100% ни ташкил этмайди.

Натижаларнинг энг муҳим жиҳати — уй чанги каналари молекулаларининг етакчи ўринни эгаллагани бўлди. Der p 1 га сенсибилизация 48,0%, Der p 2 га 45,5%, Der f 1 га 42,0%, Der f 2 га 39,5% ва Der p 23 га 31,0% болаларда аниқланди. Der p 1 ва Der p 2 га сенсибилизацияланган беморларда SCORAD индекси ўртача 46,9±13,8 балл, ушбу компонентларга сенсибилизацияланмаган беморларда эса 34,8±10,7 баллни ташкил этди ($p<0,001$). Der p 23 сенсибилизацияси эса касалликнинг такрорий қўзғалишлари ва ҳамроҳ бронхиал астма билан кўпроқ боғлиқ бўлган.

Ўсимлик чанги аллергенлари орасида Bet v 1 етакчилик қилиб, 54 нафар (27,0%) болада аниқланди. Bet v 1 га сенсибилизацияланган беморларда экземанинг мавсумий кучайиши аллергик ринит симптомлари билан бирга кўпроқ кузатилган. Бу ушбу молекуляр компонентнинг клиник аҳамиятли қайин чанги сенсибилизациясини акс эттиришини кўрсатади.

Озиқ-овқат аллергенлари орасида Bos d 8 — 18,0%, Bos d 5 — 15,5%, Gal d 1 — 14,5%, Gal d 2 — 13,0%, Ara h 2 — 12,0% ва Cor a 9 — 9,5% ҳолатда аниқланган. Bos d 8 ва Gal d 1 га сенсибилизацияланган беморларда атопик дерматитнинг эрта бошланиши ва узоқроқ давом этиши кузатилган. Ara h 2 га сенсибилизация эса ерёнғоқ истеъмолидан кейинги тизимли аллергик реакциялар тарихи билан статистик аҳамиятли боғлиқ бўлган ($p<0,01$).

Молекуляр профилни клиник ва лаборатор кўрсаткичлар билан таққослаш асосий аллерген молекулаларига сенсибилизация касалликнинг юқорироқ фаоллиги билан боғлиқлигини кўрсатди. Асосий аллерген компонентларига сенсибилизация 132 нафар (66,0%) болада, фақат минор аллерген компонентларига сенсибилизация эса 50 нафар (25,0%) беморда аниқланган. Асосий компонентларга сенсибилизацияланган беморларда SCORAD 48,2±14,5 балл, умумий IgE 462,5±181,3 IU/ml, эозинофиллар 9,4±3,2% ни ташкил этган ва ушбу кўрсаткичлар фақат минор компонентларга сенсибилизацияланган болаларга нисбатан статистик жиҳатдан юқори бўлган ($p<0,001$).

Шундай қилиб, олинган натижалар атопик дерматитли болаларда молекуляр сенсибилизациянинг нафақат юқори тарқалганлигини, балки унинг таркибий хусусиятлари касалликнинг клиник фенотипи ва оғирлиги билан боғлиқ эканлигини кўрсатди. Айниқса, уй чанги каналарига мансуб Der p 1, Der p 2 ва Der p 23 компонентлари клиник жиҳатдан муҳим молекуляр маркерлар сифатида ажралиб турди. Асосий аллерген молекулаларига сенсибилизациянинг юқори SCORAD, умумий IgE ва эозинофилия билан биргаликда кузатилиши молекуляр сенсибилизация профилини атопик дерматит оғирлигини комплекс баҳолашда қўшимча мезон сифатида қўллаш мумкинлигини кўрсатади.

Муҳокама. Ушбу тадқиқот натижалари болаларда атопик дерматитнинг клиник кечиши аллергенларга сенсибилизациянинг мавжудлиги билангина эмас, балки унинг молекуляр таркиби ва сенсибилизация профили билан ҳам узвий боғлиқ эканлигини кўрсатди. Текширилган 200 нафар боланинг 182 нафарида (91,0%) камида битта аллерген молекуласига сенсибилизация, 126 нафарида (63,0%) эса полисенсибилизация аниқланди. Ушбу натижалар атопик дерматитни фақат умумий IgE ёки аллерген экстрактларига асосланган тестлар нуқтаи назаридан эмас, балки индивидуал молекуляр сенсибилизация фенотиплари асосида баҳолаш зарурлигини кўрсатади.

Замонавий молекуляр аллергология концепцияси ҳам айнан шу ёндашувни қўллаб-қувватлайди. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0 аллерген молекулаларини аниқлаш ҳақиқий бирламчи сенсибилизацияни кросс-реактивликдан

фарқлаш, аллергенларнинг клиник аҳамиятини баҳолаш ва персоналлаштирилган диагностик алгоритмларни шакллантириш имконини беришини таъкидлайди. Шу жиҳатдан, бизнинг тадқиқотда ImmunoCAP ва ALEX² платформаларидан фойдаланиб олинган молекуляр маълумотларни клиник кўрсаткичлар билан биргаликда таҳлил қилиш атопик дерматитнинг сенсибилизация фенотипларини янада аниқ тавсифлаш имконини берди.

Тадқиқотимизнинг муҳим натижаларидан бири уй чанги каналари аллергенларининг молекуляр сенсибилизация спектрида устунлик қилиши бўлди. Der p 1 га специфик IgE 48,0%, Der p 2 га 45,5%, Der p 23 га 31,0%, Der f 1 га 42,0% ва Der f 2 га 39,5% беморларда аниқланди.

Бу ерда фақат сенсибилизация частотаси эмас, унинг клиник аҳамияти ҳам эътиборга лойиқ. Der p 1 ва Der p 2 га сенсибилизацияланган болаларда SCORAD индекси ўртача 46,9±13,8 балл, ушбу компонентларга сенсибилизацияланмаган беморларда эса 34,8±10,7 баллни ташкил этди ($p<0,001$). Бундан ташқари, Der p 23 га сенсибилизация такрорий қўзғалишлар ва ҳамроҳ бронхиал астма билан кўпроқ боғлиқ бўлди.

Ушбу натижалар атопик дерматитли болаларда уй чанги каналарига сенсибилизацияни оддий «ижобий/салбий» кўринишда баҳолаш етарли эмаслигини кўрсатади. Аксинча, Der p 1, Der p 2 ва Der p 23 каби алоҳида молекуляр компонентларни аниқлаш клиник фенотипни чуқурроқ тавсифлаш имконини бериши мумкин. Айниқса, бизнинг когортада Der p 1/Der p 2 сенсибилизациясининг юқори SCORAD билан боғлиқлиги ушбу компонентларни касаллик оғирлигини комплекс баҳолашда эҳтимолий молекуляр маркерлар сифатида кўриб чиқиш учун асос яратади. Бироқ бу муносабатни прогностик деб баҳолаш учун проспектив ва мустақил когорталарда қўшимча текшириш талаб этилади.

Бизнинг тадқиқотда полисенсибилизациянинг 63,0% ҳолатда аниқланганлиги алоҳида эътиборга лойиқ. Бу ҳолат атопик дерматитли болаларда аллергик иммун жавоб кўп компонентли хусусиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Бундан ташқари, умумий IgE концентрацияси юқори бўлган беморларда бир нечта молекуляр компонентга сенсибилизация кўпроқ кузатилган. Шу билан бирга, тадқиқотимизда умумий IgE ва эозинофиллар аллергик яллиғланиш интенсивлигини акс эттирса-да, улар сенсибилизациянинг аниқ молекуляр манбасини белгилаб бера олмаган.

Бу натижа клиник нуқтаи назардан муҳим: юқори IgE — қайси аллерген клиник аҳамиятли эканлигини англатмайди. Шу сабабли полисенсибилизацияланган болада молекуляр компонентларни таҳлил қилиш ижобий тестларнинг қайси бири ҳақиқий бирламчи сенсибилизация, қайси бири эса кросс-реактив IgE жавоби эканлигини фарқлашда қўшимча ахборот беради.

Тадқиқотда асосий аллерген компонентларига сенсибилизация 132 нафар (66,0%) беморда, фақат минор компонентларга сенсибилизация эса 50 нафар (25,0%) болада аниқланди. Энг муҳим жиҳати, асосий молекуляр компонентларга сенсибилизацияланган беморларда SCORAD 48,2±14,5 балл, умумий IgE 462,5±181,3 IU/ml, эозинофиллар 9,4±3,2% бўлиб, ушбу кўрсаткичлар фақат минор компонентларга сенсибилизацияланган болаларга нисбатан юқори эди ($p<0,001$).

Мазкур натижа ишимизнинг муҳим илмий жиҳатларидан бири ҳисобланади. Чунки у атопик дерматитда сенсибилизациянинг оддий сонидан ташқари, қайси турдаги молекулаларга IgE жавоб шаклангани ҳам клиник фенотип билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Шунга асосланиб, атопик дерматитли беморларни молекуляр фенотиплашда «сенсибилизация бор/йўқ» тамойилидан «асосий аллергенлар — минор аллергенлар — кросс-реактив компонентлар» моделига ўтиш клиник жиҳатдан мақсадга мувофиқ деб ҳисоблаш мумкин.

Тадқиқотимизда PR-10 оиласи компонентларига сенсибилизация 18,5%, профилинларга 13,0%, полкальцинларга 7,5% ва CCD га 6,0% ҳолатда аниқланди. Энг муҳими, фақат ушбу кросс-реактив компонентларга сенсибилизацияланган беморларнинг аксариятида клиник жиҳатдан аҳамиятли озиқ-овқат аллергияси кузатилмаган. Бу кузатув молекуляр аллергодиагностиканинг амалиётдаги энг муҳим афзалликларидан бирини намоён қилади. EAACI қўлланмаларида PR-10, профилинлар ва полкальцинлар кенг тарқалган кросс-реактив паналлерген оилалари сифатида қаралади ва уларни аниқлаш IgE кросс-реактивлигини талқин қилишда муҳим аҳамиятга эга.

Шунинг учун аллерген экстрактига мусбат специфик IgE натижасини автоматик равишда клиник аллергия деб қабул қилиш тўғри эмас. Бизнинг натижаларимиз ҳам буни қўллаб-қувватлайди: айрим ижобий натижалар ҳақиқий бирламчи сенсибилизациядан кўра кросс-реактив молекулалар билан боғлиқ бўлган. Бу айниқса болаларда асоссиз озиқ-овқат чекловларининг олдини олиш нуқтаи назаридан муҳим. Озиқ-овқат аллергенлари таҳлилида Bos d 8 (казеин) 18,0%, Bos d 5 15,5%, Gal d 1 14,5%, Gal d 2 13,0%, Ara h 2 12,0% ва Cor a 9 9,5% беморларда аниқланди. Bos d 8 ва Gal d 1 га сенсибилизацияланган болаларда касалликнинг эртароқ бошланиши ва узоқроқ давом этиши кузатилди.

Бу натижалар атопик дерматитнинг эрта ёшдаги фенотипларида озиқ-овқат аллергенларининг молекуляр компонентларини баҳолаш истиқболли йўналиш эканлигини кўрсатади. Бироқ мазкур тадқиқот кузатув характерида бўлганлиги сабабли Bos d 8 ёки Gal d 1 сенсибилизацияси атопик дерматитнинг эрта бошланишига сабаб бўлади, деган хулоса чиқариш мумкин эмас. Тўғрироғи, улар ўртасида ассоциация аниқланганини таъкидлаш лозим. Тадқиқотимизда Ara h 2 га сенсибилизация 24 нафар, яъни **12,0%** болада аниқланди ва у ерёнғоқ истеъмолидан кейин кузатилган тизимли аллергик реакциялар тарихи билан статистик аҳамиятли боғлиқ бўлди ($p<0,01$).

Ушбу натижа халқаро тадқиқотлар билан яхши мувофиқ келади. Болаларда ўтказилган тадқиқотларда Ara h 2 ерёнғоқ аллергиясини ҳақиқий клиник толерантликдан фарқлашда энг ахборотли компонентлардан бири экани кўрсатилган. Масалан, Klemans ва ҳаммуаллифлар Ara h 2 асосидаги моделнинг дискриминацион қобилияти 90% га етганини кўрсатган. Бошқа педиатрик тадқиқотларда ҳам Ara h 2 клиник ерёнғоқ аллергиясининг муҳим предиктори сифатида ажралиб чиққан.

Шу билан бирга, муҳим эҳтиёткорлик мавжуд: Ara h 2 нинг мавжудлиги реакция оғирлигини мутлақ аниқликда прогноз қилмайди. Айрим тадқиқотларда Ara h 2 ҳақиқий ерёнғоқ аллергиясини аниқлашда кучли диагностик маркер бўлган бўлса-да, анафилаксия оғирлигини прогнозлаш қобилияти чекланган. Шу сабабли бизнинг мақолада ҳам Ara h 2 ни «оғир реакциянинг мутлақ предиктори» эмас, балки клиник аҳамиятли ерёнғоқ сенсибилизациясининг молекуляр маркери сифатида талқин қилиш илмий жиҳатдан тўғрироқ бўлади.

Тадқиқотимизда атопик дерматит оғирлашиши билан умумий IgE ва периферик қон эозинофиллари миқдорининг босқичма-босқич ошиши кузатилди. Умумий IgE енгил шаклда 154,2±61,8 IU/ml дан оғир атопик дерматитда 586,3±214,9 IU/ml гача ошган ($p<0,001$). Эозинофиллар эса мос равишда 4,9±1,8% дан 10,2±3,1% гача кўтарилган ($p<0,001$).

Корреляцион таҳлил ҳам ушбу қонуниятни тасдиқлади: умумий IgE ва SCORAD ўртасида $r=0,61$, эозинофиллар ва SCORAD ўртасида $r=0,54$ даражада мусбат боғлиқлик аниқланди (ҳар икки ҳолатда $p<0,001$). Бироқ ушбу маркерлар касаллик фаоллигини акс эттиришига қарамасдан, қайси аллерген клиник аҳамиятли эканини мустақил равишда кўрсатиб бермайди. Шу жиҳатдан молекуляр сенсибилизация профилини SCORAD, IgE ва эозинофилия билан биргаликда баҳолаш алоҳида диагностик қийматга эга.

Хулосалар. Ўтказилган тадқиқот болаларда атопик дерматит клиник кечишининг оғирлиги аллергенларга сенсибилизация мавжудлигигина эмас, балки сенсибилизациянинг молекуляр профили билан ҳам боғлиқ эканлигини кўрсатди. Текширилган 200 нафар боланинг 182 нафарида (91,0%) камида битта аллерген молекуласига сенсибилизация, 126 нафарида (63,0%) эса полисенсибилизация аниқланди. Бу атопик дерматитли болаларда молекуляр сенсибилизациянинг кенг тарқалганлигини кўрсатади.

Молекуляр сенсибилизация спектрида уй чанги каналари аллергенлари етакчи ўринни эгаллади. Der p 1 га сенсибилизация 48,0%, Der p 2 га 45,5%, Der f 1 га 42,0%, Der f 2 га 39,5% ва Der p 23 га 31,0% беморларда аниқланди. Der p 1 ва Der p 2 компонентларига сенсибилизацияланган беморларда SCORAD индекси сенсибилизацияланмаган болаларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлиб, мос равишда 46,9±13,8 ва 34,8±10,7 баллни ташкил этди ($p<0,001$). Der p 23 сенсибилизацияси эса касалликнинг такрорий қўзғалишлари ва ҳамроҳ бронхиал астма билан кўпроқ боғлиқ бўлди.

Асосий аллерген компонентларига сенсибилизацияланган болаларда касалликнинг клиник ва иммунологик фаоллиги юқорироқ эканлиги аниқланди. Ушбу гуруҳда SCORAD индекси 48,2±14,5 балл, умумий IgE концентрацияси 462,5±181,3 IU/ml ва эозинофиллар миқдори 9,4±3,2% ни ташкил этди. Мазкур кўрсаткичлар фақат минор аллерген компонентларига сенсибилизацияланган болаларга нисбатан статистик жиҳатдан юқори бўлди ($p<0,001$).

Умумий IgE ва периферик қон эозинофиллари атопик дерматитнинг клиник оғирлиги билан ижобий корреляцион боғлиқлик кўрсатди. Умумий IgE билан SCORAD индекси ўртасида $r=0,61$, эозинофиллар билан SCORAD ўртасида эса $r=0,54$ даражада мусбат корреляция аниқланди ($p<0,001$). Бироқ ушбу кўрсаткичлар клиник аҳамиятли аллергеннинг аниқ молекуляр манбасини мустақил равишда белгилаб бера олмайди.

PR-10 оқсиллари, профилинлар ва CCD каби кросс-реактив молекулаларнинг аниқланиши экстрактларга асосланган аллергодиагностиканинг ижобий натижаларини тўғри талқин қилишда муҳим аҳамият касб этди. Фақат кросс-реактив компонентларга сенсибилизацияланган беморларнинг аксариятида клиник жиҳатдан аҳамиятли озиқ-овқат аллергиясининг мавжуд эмаслиги молекуляр аллергодиагностика ёрдамида ҳақиқий сенсибилизацияни иммунологик кросс-реактивликдан фарқлаш зарурлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, компонентларга асосланган молекуляр аллергодиагностика болаларда атопик дерматитнинг индивидуал сенсибилизация фенотипини аниқлаш, клиник аҳамиятли аллергенларни ажратиш ва касаллик оғирлиги билан боғлиқ молекуляр хусусиятларни баҳолаш имконини беради. Молекуляр сенсибилизация профилини SCORAD, умумий IgE ва эозинофилия билан комплекс баҳолаш атопик дерматитли болаларни клиник-иммунологик стратификация қилиш учун истиқболли ёндашув бўлиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР

1. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Смольников Е.В., Литовкина А.О., Штырбул О.В. Значимость компонентной аллергодиагностики в определении показаний к аллергенспецифической иммунотерапии у больных атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. — 2022. — Т. 19, № 4. — С. 519–533. — DOI: 10.36691/RJA1588.

2. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Атопический дерматит // *Российский аллергологический журнал*. — 2021. — Т. 18, № 3. — С. 44–92. — DOI: 10.36691/RJA1474.

3. Benninger M.S., Falcetano G.A. Molecular Allergology and Component-Resolved Diagnosis in Current Clinical Practice // *Otolaryngologic Clinics of North America*. — 2024. — Vol. 57, No. 2. — P. 329–342. — DOI: 10.1016/j.otc.2023.10.003.

4. Chu D.K., Schneider L., Asiniwasis R.N., Boguniewicz M., De Benedetto A., Ellison K. et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. — 2024. — Vol. 132, No. 3. — P. 274–312. — DOI: 10.1016/j.anai.2023.11.009.

5. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F., de Las Vecillas L., Aalberse R.C., Acevedo N. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0 // *Pediatric Allergy and Immunology*. — 2023. — Vol. 34, Suppl. 28. — Art. e13854. — DOI: 10.1111/pai.13854.

6. Khodjayeva Sh.K., Razikova G.R. Personalized Management Of Pediatric Atopic Dermatitis Based On Molecular Allergy Diagnostics: a Review// American Journal Of Education And Learning ISSN: 2996-5128 (online) | ResearchBib (IF) = 10.91 Volume-4| Issue-4| 2026 Published: |30-04-2026| p106-117 https://advancedscienti.com/index.php/AJEL/article/view/4265

7. Li A.L., Zhang J.L., Luo W.T., Liu L., Sun B.Q. Component-resolved diagnostics of fruit and vegetable allergy: precise identification and individualized treatment strategies // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. — 2024. — Vol. 58, No. 10. — P. 1631–1639. — DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20240731-00611.

8. Razikova G.R., Razikova I.S., Aidarova N.P., Baybekova V.F., Akhmedov H.S. Prevalence of allergic diseases among the age group 0–18 years of the population of the Republic of Uzbekistan // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. – 2020. – № 7(3). – P. 5–10. www.ejpmr.com

9. Razikova I.S., Razikova G.R. Feature of molecular allergodiagnostics of atopic dermatitis in residents of Uzbekistan// Advances in Bioresearch. – 2025. – Vol. 16(2), No. 3. – P. 96-101. URL:http://www.soeagra.com/abr.html

UDK 618.2/.7:618.14-007.43:616-073.75

TUG‘RUQDAN KEYINGI DAVRDA AYOLLARDA CHANOQ TUBI DISFUNKTSIYASINING KLINIK VA ANATOMIK XUSUSIYATLARINI PFDI-20 HAMDA POP-Q TIZIMLARI ASOSIDA KOMPLEKS BAHOLASH

Isakova Dilnoza Baxtiyarovna *- PhD, dotsent,*
isakova_dilnoza@mail.ru, https://orcid.org/0009-0003-7119-1414
Egamberdiyeva Irodaxon Yoqubovjanovna *- mustaqil izlanuvchi*
Andijon davlat tibbiyot institute, Andijon, O‘zbekiston

Annotatsiya. Ushbu maqolada tug‘ruqdan keyingi davrda ayollarda chanoq tubi disfunksiyasining klinik va anatomik xususiyatlarini kompleks baholash masalalari yoritilgan. Tadqiqotda chanoq tubi funksional holatini baholash uchun xalqaro miqyosda qo‘llaniladigan Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) so‘rovnomasi hamda Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) tizimidan foydalanishning diagnostik ahamiyati tahlil qilingan. PFDI-20 yordamida bemorlarning simptomlari, hayot sifati va shikoyatlarining og‘irlik darajasi aniqlansa, POP-Q tizimi orqali tos a’zolari prolapsining anatomik darajasi obyektiv baholangan. Klinik va instrumental tekshiruv natijalari asosida tug‘ruqdan keyingi davrda chanoq tubi disfunksiyasining erta aniqlanishi, xavf omillarini baholash hamda individual davolash va reabilitatsiya strategiyasini ishlab chiqishda mazkur tizimlarning yuqori diagnostik qiymatga ega ekanligi ko‘rsatildi. Kompleks yondashuv kasallikni o‘z vaqtida tashxislash, asoratlarning oldini olish va ayollarning hayot sifatini yaxshilashga xizmat qiladi.

Kalit so‘zlar: tug‘ruqdan keyingi davr, chanoq tubi disfunksiyasi, PFDI-20, POP-Q, tos a’zolari prolapsi, siydik tutolmaslik, anorektal disfunksiya, klinik baholash, anatomik baholash, hayot sifati,

Аннотация. В данной статье рассмотрены вопросы комплексной оценки клинических и анатомических особенностей дисфункции тазового дна у женщин в послеродовом периоде. Проанализирована диагностическая значимость международно признанных инструментов оценки функционального состояния тазового дна - опросника Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) и системы Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q). С помощью опросника PFDI-20 определялись выраженность симптомов, характер жалоб и влияние заболевания на качество жизни пациенток, тогда как система POP-Q обеспечивала объективную анатомическую оценку степени пролапса тазовых органов. На основании результатов клинического и инструментального обследования показано, что применение данных методов способствует раннему выявлению дисфункции тазового дна в послеродовом периоде, оценке факторов риска, а также разработке индивидуализированных программ лечения и реабилитации. Комплексный подход позволяет своевременно диагностировать патологию, предупреждать развитие осложнений и повышать качество жизни женщин.

Ключевые слова: послеродовой период, дисфункция тазового дна, PFDI-20, POP-Q, пролапс тазовых органов, недержание мочи, аноректальная дисфункция, клиническая оценка, анатомическая оценка, качество жизни, диагностика, реабилитация.

Abstract. This article presents a comprehensive assessment of the clinical and anatomical characteristics of pelvic floor dysfunction in women during the postpartum period. The diagnostic value of internationally validated assessment tools, including the Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) questionnaire and the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system, was analyzed for evaluating pelvic floor function. The PFDI-20 questionnaire was used to assess symptom severity, patient complaints, and the impact of pelvic floor

disorders on quality of life, whereas the POP-Q system provided an objective anatomical evaluation of the degree of pelvic organ prolapse. Based on the findings of clinical and instrumental examinations, the study demonstrated that the combined use of these assessment methods facilitates the early detection of postpartum pelvic floor dysfunction, the identification of risk factors, and the development of individualized treatment and rehabilitation strategies. A comprehensive diagnostic approach contributes to timely diagnosis, prevention of complications, and improvement of women's quality of life.

Keywords: postpartum period, pelvic floor dysfunction, PFDI-20, POP-Q, pelvic organ prolapse, urinary incontinence, anorectal dysfunction, clinical assessment, anatomical assessment, quality of life, diagnosis, rehabilitation.

Kirish. Tug‘ruqdan keyingi davrda ayollarda kuzatiladigan chanoq tubi disfunktsiyasi (ChTD) zamonaviy akusherlik va ginekologiyaning dolzarb muammolaridan biri bo‘lib, reproduktiv yoshdagi ayollarning sog‘lig‘i, kundalik faolligi va hayot sifatiga sezilarli salbiy ta'sir ko‘rsatadi. Chanoq tubi mushaklari, fastsial tuzilmalar va boylam apparati tos bo‘shlig‘i a'zolarini anatomik holatda ushlab turish, siydik va najas tutishni nazorat qilish hamda jinsiy funksiyaning normal kechishini ta'minlashda muhim fiziologik vazifalarni bajaradi. Ushbu tizimning strukturaviy yoki funksional shikastlanishi natijasida turli klinik simptomlar yuzaga kelib, ular ayollarning jismoniy, ruhiy va ijtimoiy farovonligini sezilarli darajada pasaytiradi [1,2]. Bugungi kunda chanoq tubi disfunktsiyasi faqat anatomik nuqson sifatida emas, balki ko‘p omilli va murakkab patofiziologik jarayon sifatida qaralmoqda. Ushbu sindrom siydikni tutib turolmaslik, tos a'zolari prolapsi, anal inkontinensiya, defekatsiya buzilishlari, surunkali chanoq og‘rig‘i, jinsiy hayot sifatining yomonlashuvi hamda psixoemotsional muammolar bilan namoyon bo‘lishi mumkin. Mazkur simptomlar ko‘pincha bir-biri bilan uyg‘unlashgan holda kechadi va bemorlarning mehnat qobiliyati hamda ijtimoiy faolligini cheklaydi. Ayrim hollarda konservativ davolash usullari yetarli samara bermasligi sababli rekonstruktiv jarrohlik aralashuvlariga ehtiyoj tug‘iladi [2,3]. Epidemiologik ma'lumotlarga ko‘ra, tug‘ruqdan keyingi davrda chanoq tubi disfunktsiyasining uchrash chastotasi 20–40% ni tashkil etadi, biroq xavf omillari mavjud bo‘lgan ayollarda ushbu ko‘rsatkich sezilarli darajada yuqori bo‘lishi mumkin [3]. Ayrim kuzatuv tadqiqotlarida tug‘ruqdan keyingi dastlabki bir yil davomida chanoq tubi bilan bog‘liq klinik simptomlarning uchrashi 50% dan ortiq ayollarda qayd etilgan bo‘lsa-da, ularning faqat kichik qismi tibbiy yordam uchun murojaat qilishi aniqlangan. Natijada kasallikning erta bosqichlari o‘z vaqtida aniqlanmaydi va patologik jarayon surunkali tus oladi.

Chanoq tubi disfunktsiyasining rivojlanishida homiladorlik va tug‘ruq asosiy etiologik omillardan biri hisoblanadi. Homiladorlik davomida bachadon hajmining ortishi, tana vaznining ko‘payishi, gormonal o‘zgarishlar hamda biriktiruvchi to‘qima elastikligining pasayishi chanoq tubi tuzilmalariga doimiy mexanik yuklama beradi. Tug‘ruq jarayonida esa homilaning tug‘ruq yo‘llari orqali o‘tishi natijasida levator ani mushaklari, endopelvik fastsiya, puboservikal va rektovaginal fastsiyalar hamda ularni qo‘llab-quvvatlovchi boylam apparati sezilarli cho‘zilish va kompressiyaga uchraydi. Ayniqsa, murakkab yoki uzoq davom etgan vaginal tug‘ruqlarda mushak tolalari va nerv tuzilmalarining shikastlanishi keyinchalik funksional yetishmovchilik rivojlanishiga zamin yaratadi [4,5].

Kasallikning shakllanishiga ko‘plab xavf omillari ta'sir ko‘rsatadi. Onaning yoshi kattaligi, tana vazni indeksining yuqoriligi, ko‘p tug‘ruqlilik, yirik homila, ko‘p homilali homiladorlik, tug‘ruqning ikkinchi davrining cho‘zilishi, vakuum-ekstraksiya yoki akusherlik qisqichlari yordamida tug‘dirish, perineal yirtilishlar, epiziotomiya, biriktiruvchi to‘qimaning tug‘ma displaziyasi hamda irsiy moyillik chanoq tubi disfunktsiyasining mustaqil xavf omillari sifatida e'tirof etiladi [5,6]. Bundan tashqari, tug‘ruqdan keyingi davrda og‘ir jismoniy mehnat, surunkali

yo‘tal, ich qotishi va semizlik kabi omillar mavjud anatomik shikastlanishlarning klinik namoyon bo‘lishini tezlashtirishi mumkin.

So‘nggi yillarda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar chanoq tubi disfunktsiyasining patogenezida mushak va fastsial tuzilmalarning mexanik shikastlanishidan tashqari, nerv-mushak apparati faoliyatining buzilishi, kollagen metabolizmidagi o‘zgarishlar, biriktiruvchi to‘qima remodellanishi hamda mikrosirkulyatsiya buzilishlari ham muhim o‘rin tutishini ko‘rsatmoqda. Shu sababli kasallikni faqat anatomik nuqson sifatida emas, balki funksional va morfologik komponentlarning o‘zaro uyg‘unlashgan buzilishi sifatida baholash tavsiya etiladi. Chanoq tubi disfunktsiyasini erta aniqlash va og‘irlik darajasini baholashda standartlashtirilgan diagnostik usullar muhim ahamiyatga ega. Zamonaviy klinik amaliyotda bemorlarning sub'ektiv shikoyatlarini baholash uchun Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) so‘rovnomasi keng qo‘llaniladi. Mazkur validatsiyadan o‘tgan instrument siydik chiqarish tizimi, kolorektal-anal funksiyalar hamda tos a'zolari prolapsi bilan bog‘liq simptomlarni kompleks baholash imkonini beradi. So‘rovnoma yordamida nafaqat klinik belgilar mavjudligi, balki ularning bemor hayot sifatiga ta'siri ham miqdoriy ko‘rsatkichlarda ifodalanadi [7].

Anatomik o‘zgarishlarni obyektiv baholashda esa Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) tizimi xalqaro miqyosda "oltin standart" sifatida qabul qilingan. Ushbu tizim prolapsning anatomik darajasini standart nuqtalar asosida aniqlash, kasallik bosqichini tasniflash hamda davolash natijalarini dinamik kuzatish imkonini beradi [8]. POP-Q tizimining yuqori takrorlanuvchanligi va obyektivligi uni ilmiy tadqiqotlar hamda klinik amaliyotda keng qo‘llash imkonini yaratmoqda. PFDI-20 va POP-Q tizimlarining birgalikda qo‘llanilishi bemorning sub'ektiv simptomlari bilan anatomik o‘zgarishlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni chuqur tahlil qilish imkonini beradi. Chunki ayrim ayollarda klinik simptomlar yaqqol namoyon bo‘lishiga qaramay anatomik prolaps minimal darajada bo‘lishi mumkin, boshqa hollarda esa aksincha, anatomik o‘zgarishlar sezilarli bo‘lsa-da, shikoyatlar kam kuzatiladi. Shu sababli faqat bitta diagnostik usulga tayanish kasallikning haqiqiy og‘irlik darajasini to‘liq aks ettirmaydi [1, 8, 10].

Hozirgi vaqtda xalqaro adabiyotlarda tug‘ruqdan keyingi davrda chanoq tubi disfunktsiyasini baholash bo‘yicha ko‘plab tadqiqotlar mavjud bo‘lishiga qaramay, klinik simptomlar va anatomik o‘zgarishlar o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni kompleks tahlil qiluvchi ishlar yetarli emas. Ayniqsa, Markaziy Osiyo mamlakatlari, jumladan O‘zbekiston ayollari populyatsiyasida ushbu muammoning epidemiologik xususiyatlari, xavf omillari hamda PFDI-20 va POP-Q tizimlarining birgalikdagi diagnostik ahamiyati bo‘yicha ilmiy ma'lumotlar cheklangan. Bu esa hududiy xususiyatlarni hisobga olgan holda klinik baholash mezonlarini ishlab chiqish va kasallikni erta aniqlash bo‘yicha ilmiy izlanishlarni amalga oshirish zarurligini ko‘rsatadi [4, 11, 15].

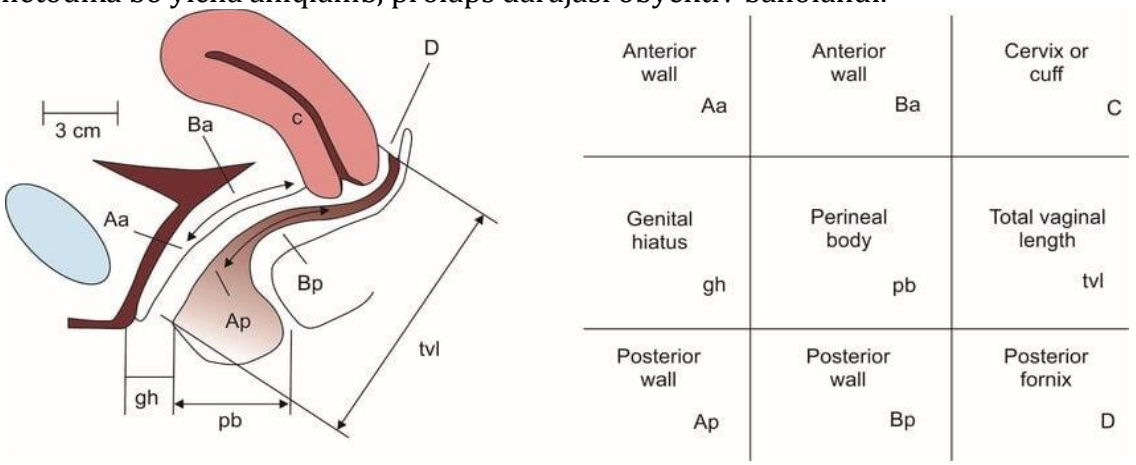
Shu munosabat bilan tug‘ruqdan keyingi davrda ayollarda chanoq tubi disfunktsiyasining klinik va anatomik xususiyatlarini PFDI-20 hamda POP-Q tizimlari asosida kompleks baholash, klinik simptomlar bilan anatomik o‘zgarishlar o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni aniqlash hamda kasallikni erta tashxislash imkoniyatlarini takomillashtirish zamonaviy akusherlik va ginekologiyaning dolzarb ilmiy-amaliy vazifalaridan biri hisoblanadi.

Tadqiqot maqsadi: tug‘ruqdan keyingi davrda ayollarda chanoq tubi disfunktsiyasini PFDI-20 va POP-Q tizimlari asosida kompleks klinik baholash hamda uning rivojlanishi bilan bog‘liq asosiy xavf omillarini aniqlash.

Material va metodlar. Tadqiqot prospektiv kuzatuv asosida o‘tkazildi. Unda tug‘ruqdan 3-5 oy keyingi davrdagi 164 nafar ayol ishtirok etdi. Klinik tekshiruv natijalariga ko‘ra ishtirokchilar ikki guruhga ajratildi: asosiy guruhga chanoq tubi disfunktsiyasi aniqlangan 57 nafar ayol, nazorat guruhiga esa chanoq tubi disfunktsiyasi aniqlanmagan 107 nafar ayol kiritildi.

Barcha ishtirokchilarda klinik va akusherlik anamnezi o‘rganilib, yoshi, tana vazni indeksi, pariteti, tug‘ruq usuli hamda yirik homila bilan bog‘liq ma'lumotlar qayd etildi. Chanoq tubining funksional holati Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) so‘rovnomasi yordamida baholandi. Mazkur so‘rovnoma uchta subshkaladan iborat bo‘lib, UDI-6 (siydik chiqarish simptomlari), CRADI-8 (kolorektal-anal simptomlar) va POPDI-6 (prolaps simptomlari) orqali bemorlardagi klinik shikoyatlarning darajasini aniqlash imkonini beradi.

Chanoq tubining anatomik holati Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) xalqaro standart tizimi asosida baholandi. Baholash davomida Aa, Ba, C, Ap, Bp, gh, pb va tvl nuqtalari standart metodika bo‘yicha aniqlanib, prolaps darajasi obyektiv baholandi.



1-rasm. POP-Q xalqaro standart tizimining baholash nuqtalari

Olingan natijalar statistik jihatdan tahlil qilindi. Miqdoriy ko‘rsatkichlar o‘rtacha qiymat va standart og‘ish ko‘rinishida, sifat ko‘rsatkichlari esa mutlaq son va foizlarda ifodalandi. Guruhlar o‘rtasidagi farqlar mos statistik usullar yordamida baholanib, $p<0,05$ statistik ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar va muhokama. Tahlil natijalari ChTD rivojlangan ayollarning o‘rtacha yoshi 32±2,1 yil, ChTD rivojlanmagan ayollarda esa 25±1,8 yil ekanligini ko‘rsatdi. Tana vazni indeksi ham guruhlar o‘rtasida sezilarli tafovutga ega bo‘ldi. ChTD rivojlangan ayollarda ushbu ko‘rsatkich 27,9±2,6 kg/m^2, nazorat guruhida esa 23,9±2,6 kg/m^2 ni tashkil etdi.

Paritet bo‘yicha tahlil ChTD rivojlangan ayollar orasida 3-4 marotaba tug‘ruq qilganlar, nazorat guruhida esa 1-3 marotaba tug‘ruq qilganlar ustunlik qilganini ko‘rsatdi. Takroriy tug‘ruqlar natijasida chanoq tubi mushak-fastsial kompleksida yuzaga keladigan cho‘zilish va mikrotravmalar keyinchalik funksional buzilishlarning rivojlanishiga zamin yaratishi ehtimoldan xoli emas.

Tug‘ruq usullari tahlili davomida asoratli vaginal tug‘ruqlar ChTD rivojlangan ayollar orasida ancha yuqori ulushni egallashi aniqlandi (50,9% ga nisbatan 35,5%). Aksincha, kesar kesish orqali tug‘ruq nazorat guruhida ko‘proq kuzatildi (16,8% va 8,8%). Ushbu natijalar operativ tug‘ruq ayrim hollarda chanoq tubi mushaklari va boylam apparatini bevosita tug‘ruq jarayonidagi ortiqcha zo‘riqishdan qisman himoya qilishi mumkinligini ko‘rsatadi.

1-jadval. Prospektiv kuzatuvdagi ayollarning klinik va anamnestik tavsifi

Ko‘rsatkich	ChTD rivojlangan (n=57)	%	ChTD rivojlanmagan (n=107)	%
Vaginal tug‘ruq (asoratsiz)	23	40,4	51	47,7
Vaginal tug‘ruq (asoratli)	29	50,9	38	35,5
Kesar kesish	5	8,8	18	16,8
Yirik homila	31	54,4	33	30,8

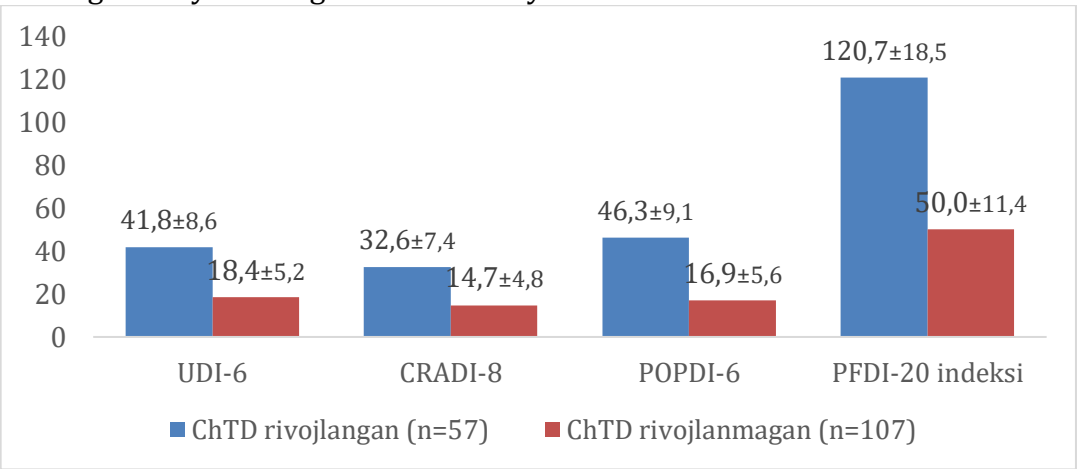
Bundan tashqari, yirik homila tug‘ilishi ChTD rivojlangan ayollar orasida 54,4% ni, nazorat guruhida esa 30,8% ni tashkil etdi. Yirik homilaning tug‘ruq yo‘llari orqali o‘tishi chanoq tubi mushaklari va fastsial apparatning ortiqcha cho‘zilishiga sabab bo‘lib, keyinchalik anatomik va funksional o‘zgarishlar rivojlanish xavfini oshirishi mumkin.

Tekshirilgan ayollarning PFDI-20 natijalari tahlili shuni ko‘rsatdiki, ChTD rivojlangan ayollarda barcha subshkala ko‘rsatkichlari nazorat guruhiga qaraganda sezilarli darajada yuqori bo‘lgan.

Siydik chiqarish tizimiga oid simptomlarni tavsiflovchi UDI-6 subshkalasi bo‘yicha asosiy guruhda o‘rtacha 41,8±8,6 ball, nazorat guruhida esa 18,4±5,2 ball qayd etildi ($p<0,05$). Bu ChTD rivojlangan ayollarda siydik tutolmaslik, tez-tez siyish hamda siydik chiqarish vaqtida noqulaylik hissi ancha ko‘p uchrashini ko‘rsatadi.

Rektal-anal funksiyani aks ettiruvchi CRADI-8 ko‘rsatkichi ham guruhlar o‘rtasida sezilarli tafovutni namoyon etdi. Asosiy guruhda u 32,6±7,4 ball, nazorat guruhida esa 14,7±4,8 ball ni tashkil etdi ($p<0,05$). Ushbu natija defekatsiya bilan bog‘liq funksional buzilishlar ChTD mavjud ayollarda ko‘proq uchrashini tasdiqlaydi.

Prolaps simptomlarini baholovchi POPDI-6 subshkalasi bo‘yicha eng katta farq kuzatildi. ChTD rivojlangan ayollarda ushbu ko‘rsatkich 46,3±9,1 ball, nazorat guruhida esa 16,9±5,6 ball bo‘ldi ($p<0,05$). Shuningdek, umumiy PFDI-20 indeksi ham guruhlar o‘rtasida keskin farq qildi. Asosiy guruhda indeks 120,7±18,5 ball, nazorat guruhida esa 50,0±11,4 ball ni tashkil etdi. Natijalar ChTD rivojlangan ayollarda simptomlar nafaqat ko‘proq uchrashini, balki ularning kundalik faolligi va hayot sifatiga sezilarli salbiy ta'sir ko‘rsatishini ko‘rsatdi.



3-rasm. Tadqiqot guruhlarida PFDI-20 subshkalari ko‘rsatkichlari

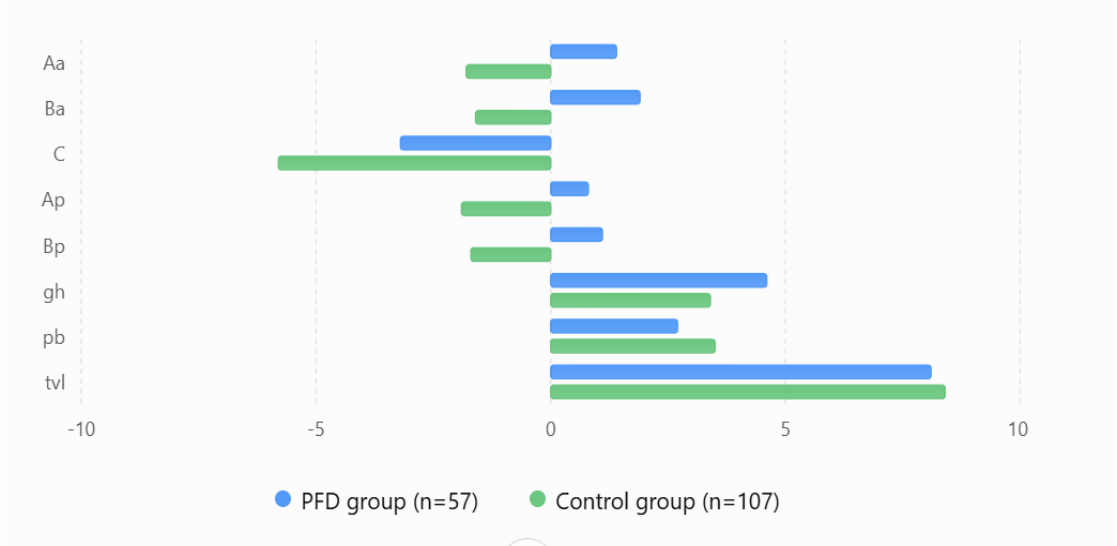
Keyingi bosqichda chanoq tubining anatomik holati POP-Q tizimi yordamida baholandi. Olingan natijalar ChTD rivojlangan ayollarda prolaps bilan bog‘liq anatomik siljishlar nazorat guruhiga nisbatan yaqqolroq ekanligini ko‘rsatdi.

Oldingi vaginal devorni tavsiflovchi Aa va Ba nuqtalari asosiy guruhda musbat qiymatlarga (+1,4±0,8 sm va +1,9±0,9 sm) siljigan bo‘lib, bu oldingi vaginal devorning pastga tushishga moyilligini aks ettiradi. Nazorat guruhida esa ushbu ko‘rsatkichlar manfiy qiymatlarda saqlanib (-1,6±0,7 sm va -1,8±0,6 sm), anatomik tayanchning yetarli ekanligini ko‘rsatdi.

Shuningdek, vaginal apeks holatini ifodalovchi C nuqtasi ChTD rivojlangan ayollarda pastroq joylashgani (-3,2±1,1 sm) chanoq tubining boylam va fastsial apparatida qo‘llab-quvvatlovchi funksiyaning susayganligini ko‘rsatishi mumkin. Orqa vaginal devorga oid Ap va Bp nuqtalari ham asosiy guruhda yuqoriroq qiymatlarga (+0,8±0,5 sm va +1,1±0,7 sm) ega bo‘ldi. Ushbu anatomik o‘zgarishlar klinik jihatdan defekatsiya buzilishlari va ichakni to‘liq bo‘shata olmaslik hissi bilan uyg‘unlikda namoyon bo‘ldi.

Genital yoriq uzunligi ChTD rivojlangan ayollarda kattaroq 4,6±0,8 sm, perineal tana uzunligi esa qisqaroq 2,7±0,4 sm bo‘ldi. Ayniqsa, asoratli vaginal tug‘ruqni boshdan kechirgan

ayollarda ushbu o‘zgarishlar yanada yaqqol kuzatildi. Biroq, vaginaning umumiy uzunligi (tvl) bo‘yicha guruhlar o‘rtasida sezilarli tafovut aniqlanmadi (8,1±0,7 ga 8,4±0,6 sm).



4-rasm. Tadqiqot guruhlarida POP-Q ko‘rsatkichlari

POP-Q bo‘yicha olingan natijalar PFDI-20 ma'lumotlari bilan o‘zaro mos keldi. Ya'ni, klinik simptomlari yaqqol namoyon bo‘lgan ayollarda anatomik tayanch tuzilmalarining zaiflashuvi va prolaps belgilari ham ko‘proq qayd etildi. Bu esa funksional shikoyatlar bilan anatomik o‘zgarishlar o‘rtasida uzviy bog‘liqlik mavjudligini ko‘rsatadi.

Ushbu tadqiqot natijalari tug‘ruqdan keyingi chanoq tubi disfunktsiyasi rivojlanishida klinik xavf omillari, funksional simptomlar va anatomik o‘zgarishlar o‘rtasida uzviy bog‘liqlik mavjudligini ko‘rsatdi. Xususan, yoshning ortishi, tana vazni indeksining yuqoriligi, ko‘p tug‘ruqlilik, asoratli vaginal tug‘ruq hamda yirik homila bilan kechgan tug‘ruqlar ChTD rivojlanishi bilan bevosita bog‘liq ekanligi aniqlandi. Olingan natijalar xalqaro tadqiqotlar ma'lumotlari bilan mos keladi [9-11].

PFDI-20 so‘rovnomasi natijalari asosiy guruhda siydik ajratish, defekatsiya va prolaps bilan bog‘liq simptomlarning sezilarli darajada ko‘proq uchrashini ko‘rsatdi. Xuddi shunday natijalar Barber va hamkorlari tomonidan o‘tkazilgan validatsion tadqiqotda ham qayd etilgan bo‘lib, mualliflar PFDI-20 chanoq tubi disfunktsiyasining klinik og‘irligini va bemor hayot sifatiga ta'sirini ishonchli baholash imkonini berishini ta'kidlaganlar [12]. Bugge va hammualliflari ham tug‘ruqdan keyingi davrda PFDI-20 ko‘rsatkichlari POP-Q natijalari bilan kuchli korrelyatsiyaga ega ekanligini ko‘rsatgan [13].

POP-Q tizimi bo‘yicha aniqlangan anatomik o‘zgarishlar ham klinik simptomlar bilan uyg‘unlikda kuzatildi. Oldingi va orqa vaginal devor nuqtalarining pastga siljishi, genital yoriq kengayishi hamda perineal tana uzunligining qisqarishi prolaps rivojlanishining asosiy anatomik belgilaridan biri hisoblanadi. Ushbu kuzatuvlar Haylen va hammualliflari hamda Dietz tomonidan olib borilgan tadqiqotlar natijalari bilan mos keladi. Mualliflarning fikricha, tug‘ruq vaqtida levator ani mushaklari va fastsial kompleksning shikastlanishi keyinchalik prolaps va siydik tutolmaslik rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi [14, 15].

Bizning tadqiqotimizda asoratli vaginal tug‘ruq va yirik homila ChTD rivojlanishi bilan bog‘liq mustaqil xavf omillari sifatida namoyon bo‘ldi. Bu natijalar Handa va hammualliflari tomonidan uzoq muddatli kuzatuv asosida olingan ma'lumotlarga mos keladi. Ularning tadqiqotida vaginal tug‘ruq, ayniqsa instrumental yoki travmatik tug‘ruqlar, keyingi yillarda chanoq tubi disfunktsiyasi rivojlanish xavfini sezilarli oshirishi ko‘rsatilgan [16]. Shuningdek, Pergialiotis va hammualliflari tomonidan o‘tkazilgan tizimli tahlilda ham tug‘ruq travmasi, makrosomiya va ko‘p tug‘ruqlilik prolaps hamda siydik tutolmaslikning asosiy prediktorlari sifatida e'tirof etilgan [17].

Xulosa. O‘tkazilgan tadqiqot natijalari tug‘ruqdan keyingi davrda chanoq tubi disfunktsiyasi rivojlanishida bir qator klinik va akusherlik omillari muhim ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatdi. Xususan, yoshning ortishi, tana vazni indeksining yuqoriligi, ko‘p tug‘ruqlilik, asoratli vaginal tug‘ruq hamda yirik homila bilan kechgan tug‘ruqlar ChTD rivojlanish xavfini oshiruvchi asosiy omillar sifatida aniqlandi.

PFDI-20 so‘rovnomasi natijalari ChTD rivojlangan ayollarda siydik chiqarish, defekatsiya va prolaps bilan bog‘liq simptomlarning sezilarli darajada ko‘proq uchrashini hamda ularning hayot sifatiga salbiy ta'sir ko‘rsatishini tasdiqladi. POP-Q tizimi yordamida o‘tkazilgan klinik baholash esa ushbu ayollarda chanoq tubining tayanch tuzilmalarida yaqqol anatomik o‘zgarishlar mavjudligini ko‘rsatdi.

PFDI-20 va POP-Q usullarini birgalikda qo‘llash tug‘ruqdan keyingi davrda chanoq tubi holatini kompleks baholash, yuqori xavf guruhidagi ayollarni erta aniqlash hamda reabilitatsiya tadbirlarini o‘z vaqtida rejalashtirish imkonini beradi. Mazkur yondashuv chanoq tubi disfunktsiyasining og‘ir shakllari rivojlanishining oldini olish va ayollarning uzoq muddatli reproduktiv hamda ijtimoiy hayot sifatini yaxshilashda muhim klinik ahamiyat kasb etadi.

ADABIYOTLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, eds. Incontinence. 6th ed. Bristol: International Continence Society; 2017.
2. Barber MD. Pelvic organ prolapse. BMJ. 2016;354:i3853.
3. Handa VL, Blomquist JL, Knoepp LR, et al. Pelvic floor disorders 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth. Obstet Gynecol. 2011;118(4):777-784.
4. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, et al. Risk factors for pelvic floor dysfunction after childbirth: A systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2021;32(5):1111-1124.
5. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association/International Continence Society joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2017;36(2):221-244.
6. Dietz HP. Pelvic floor trauma following vaginal delivery. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006;18(5):528-537.
7. Barber MD, Walters MD, Bump RC. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). Am J Obstet Gynecol. 2005;193(1):103-113.Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association/International Continence Society joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2010;29(1):4-20.
8. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association/International Continence Society joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2017;36(2):221-244.
9. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, eds. Incontinence. 6th ed. Bristol: International Continence Society; 2017.
10. International Continence Society. International Continence Society Standards and Terminology. 2019.
11. Barber MD, Walters MD, Bump RC. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). Am J Obstet Gynecol. 2005;193(1):103-113.
12. Bugge C, et al. Validation of pelvic floor symptom questionnaires in postpartum women. Int Urogynecol J. 2013;24:191-198.

13. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association/International Continence Society joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2010;29:4-20.
14. Dietz HP. Pelvic floor ultrasound in prolapse: what's in it for the surgeon? Int Urogynecol J. 2011;22:1221-1232.
15. Handa VL, Blomquist JL, Knoepp LR, et al. Pelvic floor disorders 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth. Obstet Gynecol. 2011;118(4):777-784.
16. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, et al. Risk factors for pelvic floor dysfunction after childbirth: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2021;32:1111-1124.

UDC: 616.24-007.272-036.12:616.61-008.6:616.15-074

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GLOMERULAR FILTRATION RATE ESTIMATED USING CREATININE AND CYSTATIN C IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Салаева Муборак Саидобдуллаевна *- Тошкент давлат тиббиёт университети "Клиник моделлаштириш" кафедраси доценти, т.ф.н.*
e-mail: salaeva.muborak1966@gmail.com
ORCID ID: 0009-0002-4927-7054, https://orcid.org/0009-0002-4927-7054
Исмоилова Фазилат Рустамовна *- Тошкент давлат тиббиёт университети "Клиник моделлаштириш" кафедраси катта ўқитувчиси, PhD.*
e-mail: fazilat_med@mail.ru
ORCID: 0009-0004-1855-1887 https://orcid.org/0009-0004-1855-1887

Abstract. Objective. To assess the diagnostic value of glomerular filtration rate estimated from serum creatinine and cystatin C for detecting renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. The prospective study included 214 patients with moderate to very severe COPD (grades II–IV). Serum creatinine and cystatin C levels were measured. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI 2021 creatinine equation and the CKD-EPI 2012 cystatin C equation. Renal filtration impairment was defined as eGFR<60 mL/min/1.73 m^2.

Results. Creatinine-based eGFR<60 mL/min/1.73 m^2 was identified in 29 patients (13.6%), whereas cystatin C-based eGFR<60 mL/min/1.73 m^2 was detected in 148 patients (69.2%). Serum cystatin C levels were significantly higher in patients with reduced eGFR across COPD grades II, III and IV ($p<0.001$). Significant differences in serum creatinine and creatinine-based eGFR were observed predominantly in patients with grade III COPD ($p<0.05$).

Conclusion. Creatinine-based eGFR remains an important conventional marker for assessing clinically significant impairment of renal filtration. Cystatin C-based eGFR expands the ability to detect reduced renal function in patients with COPD, including those with relatively preserved creatinine-based indices.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, renal dysfunction, creatinine, cystatin C, estimated glomerular filtration rate.

Аннотация. Мақсад. Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) билан хасталанган беморларда креатинин ҳамда цистатин С асосида ҳисобланган коптокчалар фильтрация тезлигининг буйрак дисфункциясини аниқлашдаги диагностик аҳамиятини баҳолаш.

Материал ва усуллар. Проспектив тадқиқотга ЎСОКнинг II–IV оғирлик даражаларидаги 214 нафар бемор жалб қилинди. Қон зардобида креатинин ва цистатин С миқдори аниқланиб, коптокчалар фильтрация тезлиги креатинин учун CKD-EPI 2021, цистатин С учун CKD-EPI 2012 формулалари асосида ҳисобланди. Буйрак фильтрацион функциясининг пасайиши ҳКФТ<60 мл/дақ/1,73 $м^2$ мезони бўйича баҳоланди.

Натижалар. Креатинин асосида ҳисобланган ҳКФТ<60 мл/дақ/1,73 $м^2$ 29 нафар (13,6%) беморда, цистатин С асосида эса 148 нафар (69,2%) беморда аниқланди. Цистатин С миқдори ҳКФТ<60 мл/дақ/1,73 $м^2$ бўлган беморларда ЎСОКнинг II, III ва IV даражаларининг барчасида ишончли юқори бўлди ($p<0,001$). Креатинин ва унинг асосида ҳисобланган ҳКФТ бўйича ишончли фарқ асосан ЎСОКнинг III даражасида кузатилди ($p<0,05$).

Хулоса. Креатинин асосида ҳисобланган ҳКФТ буйрак фильтрацион функциясининг клиник аҳамиятли пасайишини баҳолашда муҳим анъанавий мезон ҳисобланади. Цистатин С асосида ҳисобланган ҳКФТ эса ЎСОК билан беморларда, жумладан креатинин кўрсаткичлари нисбатан сақланган ҳолатларда, буйрак фильтрацион функцияси пасайишини аниқлаш имкониятини кенгайтиради.

Калит сўзлар: ўпканинг сурункали обструктив касаллиги, буйрак дисфункцияси, креатинин, цистатин С, коптокчалар фильтрация тезлиги

Аннотация. Цель. Оценить диагностическое значение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина и цистатина С, для выявления почечной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

Материал и методы. В проспективное исследование включены 214 пациентов с ХОБЛ II–IV степени тяжести. В сыворотке крови определяли уровни креатинина и цистатина С. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI 2021 на основе креатинина и CKD-EPI 2012 на основе цистатина С. Снижение фильтрационной функции почек оценивали по уровню рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2.

Результаты. рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2, рассчитанная по креатинину, выявлена у 29 (13,6%) пациентов, тогда как при расчёте по цистатину С — у 148 (69,2%). Уровень цистатина С у пациентов с рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 был достоверно выше при II, III и IV степенях ХОБЛ (p<0,001). Достоверные различия уровня креатинина и рассчитанной на его основе рСКФ преимущественно отмечались при III степени ХОБЛ (p<0,05).

Заключение. рСКФ, рассчитанная на основе креатинина, остаётся важным традиционным показателем клинически значимого снижения фильтрационной функции почек. Использование цистатина С расширяет возможности выявления снижения функции почек у больных ХОБЛ, в том числе при относительно сохранённых показателях креатинина.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, почечная дисфункция, креатинин, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации.

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated not only with persistent airflow limitation but also with systemic pathological processes and a wide range of comorbid conditions. Renal dysfunction in patients with COPD is multifactorial in origin. Chronic hypoxemia, systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, activation of the renin–angiotensin–aldosterone system, impaired microcirculation, and cardiovascular comorbidities may adversely affect the functional state of the nephrons [1, 4]. The development of renal dysfunction in patients with COPD may aggravate the clinical course of the disease and increase the risk of complications and adverse clinical outcomes [2, 5].

Glomerular filtration rate (GFR) is one of the principal functional indices used to assess renal function. In routine clinical practice, serum creatinine is the most widely used endogenous marker for estimating GFR [6, 7]. Its broad availability, relatively low cost, and the existence of standardized equations have established creatinine-based estimated GFR (eGFR) as one of the main laboratory tools for the initial assessment of renal filtration function [6].

However, serum creatinine concentration is influenced not only by glomerular filtration but also by age, sex, muscle mass, nutritional status, and other non-renal factors [7–9]. This limitation is particularly relevant in patients with COPD, since progression of the disease may be accompanied by loss of muscle mass, nutritional impairment, and reduced physical activity. Consequently, serum creatinine may remain within a relatively normal range despite a reduction in renal filtration function, and creatinine-based eGFR may overestimate actual kidney function in some patients [3, 8].

Cystatin C has gained particular importance as an alternative endogenous filtration marker for the assessment of renal function. Cystatin C is a low-molecular-weight protein produced at a relatively constant rate by nucleated cells and freely filtered through the glomeruli. Compared with creatinine, its serum concentration is less dependent on muscle mass and nutritional status [8–10].

Current clinical recommendations support the initial assessment of GFR using serum creatinine; however, the use of cystatin C may provide important additional diagnostic information in clinical situations in which the accuracy of creatinine-based assessment is potentially limited [6]. Cystatin C-based eGFR may be particularly useful in elderly patients, individuals with reduced muscle mass, and patients with multiple comorbidities, thereby improving the detection of impaired renal function [8–10].

Previous studies in patients with COPD have demonstrated discrepancies between GFR estimates based on creatinine and those based on cystatin C. In several studies, the use of cystatin C identified a greater proportion of patients with reduced renal filtration function than creatinine-based assessment [3, 11]. These findings highlight the need to evaluate the diagnostic capabilities of each filtration marker separately when identifying latent renal dysfunction in patients with COPD.

Therefore, separate assessment of the diagnostic value of creatinine-based and cystatin C-based eGFR in patients with COPD is relevant for the timely detection of renal dysfunction and for improving strategies of dynamic clinical monitoring.

Objective. To separately evaluate the diagnostic significance of glomerular filtration rate estimated from serum creatinine and from cystatin C in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. The study was conducted at the Pulmonology Department of the Multidisciplinary Clinic of Tashkent State Medical University in 2023–2024. A total of 214 patients hospitalized with COPD of grades II, III, and IV severity were included in the prospective analysis.

According to COPD severity, 51 patients (23.8±2.9%) had grade II disease, 67 patients (31.3±3.2%) had grade III disease, and 96 patients (44.9±3.4%) had grade IV disease. According to the clinical phenotype of COPD, the bronchitic phenotype was observed in 86 patients (40.2±3.4%), the emphysematous phenotype in 73 patients (34.1±3.2%), and the mixed phenotype in 55 patients (25.7±3.0%). The mean age of the patients was 64.7±0.8 years. The study population included 137 men (64.0%) and 77 women (36.0%). The mean age of men was 65.8±1.1 years, whereas the mean age of women was 62.8±1.4 years.

All patients underwent standard clinical examination, and COPD severity was assessed using clinical and spirometric parameters. To evaluate renal functional status, serum creatinine and cystatin C concentrations were measured in venous blood samples using laboratory methods.

Renal filtration function was assessed by calculating GFR separately on the basis of serum creatinine and cystatin C. Creatinine-based eGFR was calculated using the CKD-EPI 2021 creatinine equation, taking into account serum creatinine, age, and sex. Cystatin C-based eGFR was calculated using the CKD-EPI 2012 cystatin C equation, taking into account serum cystatin C, age, and sex.

GFR was expressed as mL/min/1.73 m^2. An eGFR of <60 mL/min/1.73 m^2 was considered indicative of clinically significant impairment of renal filtration function. Quantitative variables were expressed using measures of central tendency and dispersion. Depending on the distribution of the data, appropriate parametric and non-parametric statistical tests were used to assess between-group differences. A value of $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results. The biochemical parameters of patients with COPD included in the prospective study were comparatively analyzed according to disease severity. To assess renal function, patients were divided into two groups according to cystatin C-based eGFR: Group I included patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m^2, whereas Group II included patients with eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2. Serum creatinine and cystatin C levels, as well as creatinine-based and cystatin C-based eGFR values, were compared between these groups.

Separate assessment of renal filtration function using creatinine- and cystatin C-based equations demonstrated a marked difference in the detection of reduced eGFR within the same cohort of patients (Figure 1).

According to creatinine-based eGFR, 29 patients (13.6%) had an eGFR <60 mL/min/1.73 m^2, whereas 185 patients (86.4%) had an eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2. These findings indicate that creatinine-based eGFR is clinically useful primarily for identifying patients with more evident impairment of renal filtration function.

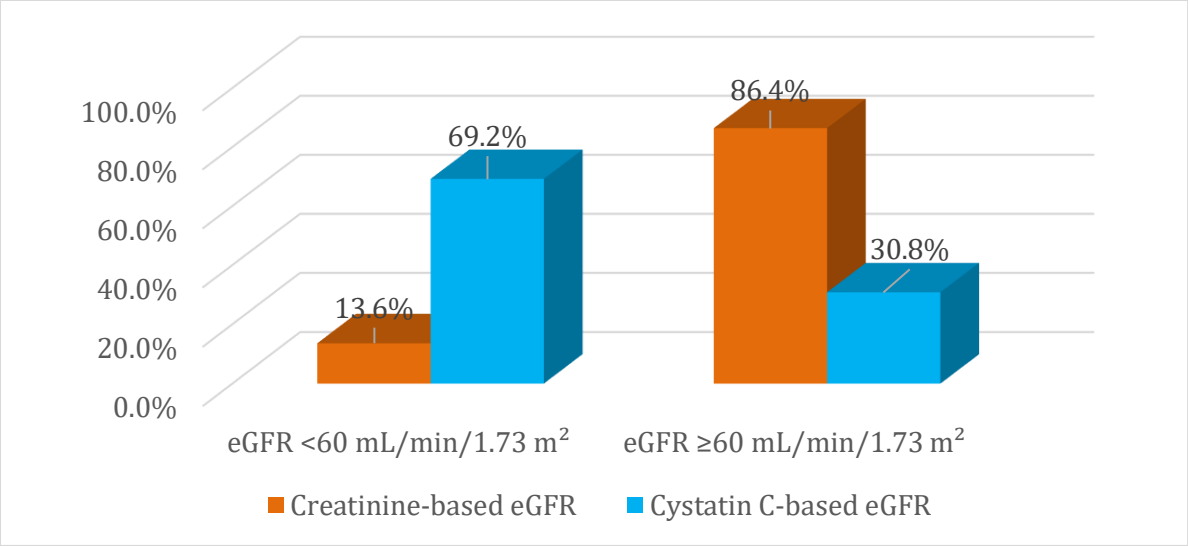


Figure 1. Distribution of estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated on the basis of creatinine and cystatin C in patients with chronic obstructive pulmonary disease

However, in patients with COPD, serum creatinine levels may be influenced by factors such as reduced muscle mass and impaired nutritional status. Therefore, preserved creatinine-based eGFR does not completely exclude the presence of early changes in renal function.

A markedly different pattern was observed when eGFR was calculated on the basis of cystatin C: 148 patients (69.2%) had an eGFR <60 mL/min/1.73 m^2, whereas only 66 patients (30.8%) had an eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2.

Thus, assessment based on cystatin C identified reduced renal filtration function in a considerably larger proportion of patients than creatinine-based assessment. These findings indicate that cystatin C has greater diagnostic potential for detecting renal dysfunction in patients with COPD when impairment is not clearly reflected by creatinine-based indices.

When the diagnostic significance of cystatin C was analyzed according to COPD severity, cystatin C-based eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 was detected in 52.9% of patients with grade II COPD, 77.6% of those with grade III COPD, and 71.9% of those with grade IV COPD. These findings demonstrate that impaired renal filtration function is highly prevalent in patients with more severe stages of COPD.

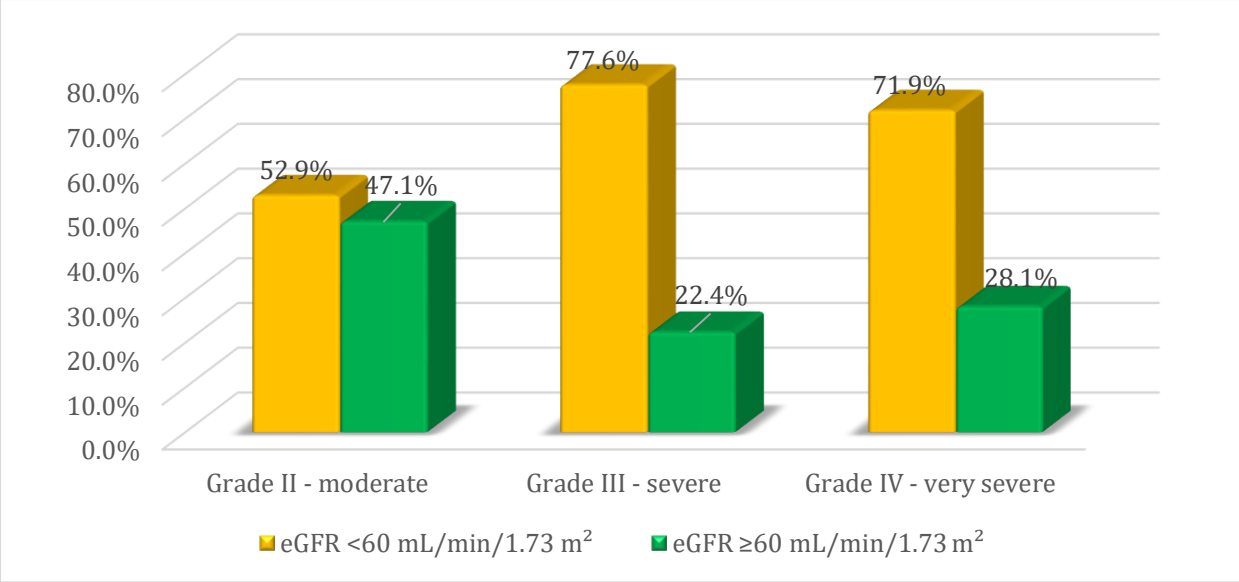


Figure 2. Distribution of patients according to cystatin C-based estimated glomerular filtration rate across different COPD severity grades

According to the data presented in Table 1, a statistically significant difference in serum creatinine levels was observed in patients with grade III COPD. Serum creatinine was 87.8±6.96 μmol/L in patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m² and 68.8±4.32 μmol/L in those with eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² (p=0.024; p<0.05). At the other COPD severity grades, between-group differences in creatinine levels did not reach statistical significance. In grade II COPD, serum creatinine values were nearly comparable between the groups (p>0.05), whereas in grade IV COPD creatinine levels were higher in patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m², although the difference was not statistically significant (p=0.212). These findings indicate that creatinine remains an important conventional marker of clinically significant impairment of renal filtration function; however, its diagnostic sensitivity for detecting early and latent renal dysfunction in COPD may be limited.

In contrast, cystatin C showed a clear association with reduced eGFR across COPD grades II–IV and demonstrated greater potential for identifying relatively early impairment of renal filtration function.

Table 1. Comparative analysis of biochemical parameters in patients with cystatin C-based eGFR <60 and ≥60 mL/min/1.73 m² across different COPD severity grades

Parameters	Grade II - moderate		Grade III - severe		Grade IV - very severe	
	eGFR <60 n=27	eGFR ≥60 n=24	eGFR <60 n=52	eGFR ≥60 n=15	eGFR <60 n=69	eGFR ≥60 n=27
Creatinine, μmol/L	71,1±4,47	72,6±2,54	87,8±6,96	68,8±4,32	88,0±4,23	80,4±4,34
p	>0,05		<0,05		>0,05	
Cystatin C, mg/L	1,71±0,12	0,82±0,06	1,54±0,04	0,92±0,05	1,64±0,04	0,74±0,06
p	<0,001		<0,001		<0,001	
Creatinine-based eGFR, mL/min/1.73 m²	92,0±3,29	97,4±2,88	81,9±3,48	94,6±4,24	79,5±2,76	85,8±3,24
p	>0,05		<0,05		>0,05	
Cystatin C-based eGFR, mL/min/1.73 m²	41,1±2,40	107,7±12,29	43,7±1,24	84,7±6,21	40,8±1,14	106,9±7,86
p	<0,001		<0,001		<0,001	

Across all analyzed COPD severity grades, patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 had significantly higher serum cystatin C levels than those with ($p<0.001$), indicating a close association between increased cystatin C levels and impaired glomerular filtration.

In patients with grade II COPD, serum cystatin C levels were 1.71±0.12 versus 0.82±0.06 mg/L; in grade III COPD, 1.54±0.04 versus 0.92±0.05 mg/L; and in grade IV COPD, 1.64±0.04 versus 0.74±0.06 mg/L, with highly significant between-group differences in all cases ($p<0.001$). Thus, across all analyzed COPD severity grades, increased cystatin C levels were clearly associated with impaired renal filtration function.

Cystatin C-based eGFR also differed significantly between the study groups. In grade II COPD, eGFR values were 41.1±2.40 and 107.7±12.29 mL/min/1.73 m^2, respectively; in grade III COPD, 43.7±1.24 and 84.7±6.21 mL/min/1.73 m^2; and in grade IV COPD, 40.8±1.14 and 106.9±7.86 mL/min/1.73 m^2. Highly significant between-group differences were observed at all COPD severity grades ($p<0.001$).

Creatinine-based eGFR in patients with grade II COPD was 92.0±3.29 mL/min/1.73 m^2 in Group I and 97.4±2.88 mL/min/1.73 m^2 in Group II, with no statistically significant difference ($p>0.05$). In grade III COPD, the corresponding values were 81.9±3.48 and 94.6±4.24 mL/min/1.73 m^2, and the difference was statistically significant ($p<0.05$). In grade IV COPD, creatinine-based eGFR values were 79.5±2.76 and 85.8±3.24 mL/min/1.73 m^2, respectively, with no statistically significant difference ($p>0.05$).

Discussion. The study findings demonstrated that the diagnostic capabilities of creatinine-based and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate (eGFR) are not equivalent when assessing renal filtration function in patients with COPD. Creatinine is a widely used and readily available marker in routine clinical practice and remains important for identifying clinically significant impairment of renal function. However, because serum creatinine concentration is influenced by age, sex, muscle mass, and nutritional status, it may not always adequately reflect early stages of renal dysfunction in patients with COPD [6–9].

In the present study, statistically significant differences in serum creatinine and creatinine-based eGFR were not observed across all COPD severity grades, with statistical significance being detected mainly in patients with grade III COPD ($p<0.05$). This may be explained by the reduction in muscle mass and metabolic alterations associated with severe COPD, which can influence serum creatinine levels [3, 8].

In contrast, cystatin C demonstrated consistent and statistically significant differences across grades II, III, and IV COPD ($p<0.001$). Cystatin C-based eGFR also clearly distinguished patients with impaired renal filtration function at all analyzed disease severity grades. These findings may be explained by the lower dependence of cystatin C on muscle mass compared with creatinine and by its greater sensitivity to early changes in renal function [7–10].

The present findings are consistent with the results reported by Gjerde B. et al. and Yoshizawa T. et al., who showed that some cases of renal dysfunction in patients with COPD may remain undetected when assessment is based solely on creatinine, whereas the use of cystatin C may improve the detection of impaired renal function [2, 11].

At the same time, cystatin C should not be regarded as an absolutely specific marker, since its concentration may be affected by systemic inflammation, glucocorticoid therapy, thyroid dysfunction, and other non-renal factors [9, 10]. Therefore, cystatin C results should be interpreted in conjunction with the patient's clinical condition and other laboratory findings.

Thus, creatinine-based eGFR has practical value for the initial and routine assessment of renal function in patients with COPD, whereas cystatin C-based eGFR may facilitate earlier detection of latent renal dysfunction when creatinine-based indices remain relatively preserved. Therefore, in patients with COPD-particularly those with grades II–IV disease, advanced age, hypoxemia, reduced muscle mass, or other comorbid conditions-it may be appropriate not to

rely exclusively on creatinine-based assessment and, when indicated, to additionally determine cystatin C-based eGFR. This approach may improve early detection of renal dysfunction, identification of high-risk patients, and optimization of follow-up strategies.

Conclusion. In patients with COPD, serum creatinine and creatinine-based eGFR are clinically relevant for assessing impaired renal filtration function; however, statistically significant differences were observed mainly in grade III COPD ($p<0.05$), while no significant differences were found in grades II and IV.

Cystatin C and cystatin C-based eGFR reliably distinguished patients with reduced renal filtration function across grades II–IV COPD ($p<0.001$), indicating the high diagnostic value of cystatin C for detecting latent and early renal dysfunction in COPD.

REFERENCES

1. Gembillo G., Calimeri S., Tranchida V. et al. Lung dysfunction and chronic kidney disease: a complex network of multiple interactions // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13, No. 2. – Article 286. DOI: 10.3390/jpm13020286.
2. Gjerde B., Bakke P.S., Ueland T. et al. The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway // *Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 106, No. 3. – P. 361–366. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.004.
3. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Article 25855.
4. Wang B., Li Z.L., Zhang Y.L. et al. Hypoxia and chronic kidney disease // *eBioMedicine*. – 2022. – Vol. 77. – Article 103942. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103942.
5. Liu Z., Ma Z., Ding C. Association between COPD and CKD: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Public Health*. – 2024. – Vol. 12. – Article 1494291. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1494291.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International*. – 2024. – Vol. 105, Suppl. 4S. – P. S117–S314.
7. Inker L.A., Eneanya N.D., Coresh J. et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385, No. 19. – P. 1737–1749. DOI: 10.1056/NEJMoa2102953.
8. Shlipak M.G., Matsushita K., Ärnlöv J. et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369, No. 10. – P. 932–943. DOI: 10.1056/NEJMoa1214234.
9. Chen D.C., Potok O.A., Rifkin D., Estrella M.M. Advantages, limitations, and clinical considerations in using cystatin C to estimate GFR // *Kidney360*. – 2022. – Vol. 3, No. 10. – P. 1807–1814. DOI: 10.34067/KID.0003202022.
10. Karger A.B., Shlipak M.G. Glomerular Filtration Rate (GFR) Estimation with Cystatin C—Past, Present, and Future // *Clinical Chemistry*. – 2025. – Vol. 71, No. 7. – P. 743–751. DOI: 10.1093/clinchem/hvae226.
11. Yoshizawa T., Okada K., Furuichi S. et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1283–1289. DOI: 10.2147/COPD.S80673.
12. Gaddam S., Gunukula S.K., Lohr J.W. et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 16. – Article 158. DOI: 10.1186/s12890-016-0315-0.

ОБЗОРНАЯ ЛИТЕРАТУРА

УДК: 616.248-053.2:616-007.17

ВЛИЯНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Абдуллаева Дилорам Тельмановна *- PhD, доцент кафедры Детских болезней №1 Ташкентского государственного университета, Ташкент, Узбекистан.*

Аннотация. Цель. Обобщить современные данные о взаимосвязи бронхиальной астмы и недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у детей, проанализировать современные представления о патогенезе, клинических особенностях, диагностике, прогнозе и перспективных направлениях исследований.

Материал и методы. Проведён литературный обзор современных отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых проблеме сочетания бронхиальной астмы и НДСТ у детей. Проанализированы данные о ремоделировании дыхательных путей, изменениях внеклеточного матрикса, иммунологических и генетических механизмах, диагностических подходах и современных принципах ведения пациентов.

Заключение. Сочетание бронхиальной астмы и НДСТ у детей представляет собой клинически значимый фенотип, требующий комплексного мультидисциплинарного подхода. Проведение дальнейших исследований, направленных на изучение процессов ремоделирования дыхательных путей, молекулярных биомаркёров и генетических факторов, позволит совершенствовать персонализированные подходы к диагностике, прогнозированию и лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: астма; дети; дисплазия соединительной ткани; ремоделирование дыхательных путей; биомаркеры.

Annotatsiya. Maqsad. Bolalarda bronxial astma va differensiyalanmagan biriktiruvchi to‘qima displaziyasi (DBTD) o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik bo‘yicha zamonaviy ilmiy ma’lumotlarni umumlashtirish, patogenez, klinik xususiyatlar, diagnostika, prognoz hamda istiqbolli ilmiy tadqiqot yo‘nalishlari haqidagi zamonaviy qarashlarni tahlil qilish.

Material va usullar. Bolalarda bronxial astma va DBTDning birgalikda uchrashi muammosiga bag‘ishlangan zamonaviy mahalliy va xorijiy ilmiy adabiyotlar tahlil qilindi. Nafas yo‘llari remodellanishi, hujayradan tashqari matriksdagi o‘zgarishlar, immunologik va genetik mexanizmlar, diagnostik yondashuvlar hamda bemorlarni yuritishning zamonaviy tamoyillariga oid ma’lumotlar o‘rganildi.

Xulosa. Bolalarda bronxial astma va differensiyalanmagan biriktiruvchi to‘qima displaziyasining birgalikda uchrashi kompleks multidissiplinar yondashuvni talab qiluvchi klinik jihatdan muhim fenotip hisoblanadi. Nafas yo‘llari remodellanishi jarayonlari, molekulyar biomarkerlar va genetik omillarni chuqur o‘rganishga qaratilgan keyingi tadqiqotlar ushbu bemorlar toifasida diagnostika, prognozlash va davolashning shaxsiylashtirilgan yondashuvlarini yanada takomillashtirish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar. astma; bolalar; biriktiruvchi to‘qima displaziyasi; nafas yo‘llari remodelatsiyasi; biomarkerlar.

Abstract. Aim. To summarize current evidence on the relationship between bronchial asthma and undifferentiated connective tissue dysplasia in children, with particular attention to

pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, diagnostic approaches, prognostic factors, and перспективы персонализированного ведения пациентов.

Material and methods. A narrative review of contemporary scientific literature was performed. Publications devoted to pediatric bronchial asthma, undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), extracellular matrix remodeling, immunological and genetic mechanisms, diagnostic approaches, and therapeutic strategies were analyzed and systematized. **Conclusion.** Bronchial asthma associated with undifferentiated connective tissue dysplasia represents a distinct clinical phenotype requiring comprehensive multidisciplinary assessment. Further prospective studies focusing on airway remodeling, molecular biomarkers, and genetic determinants are needed to improve risk stratification and develop personalized diagnostic and therapeutic strategies for affected children.

Keywords. asthma; children; connective tissue dysplasia; airway remodeling; biomarkers.

Введение. В Республике Узбекистан в последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению бремени респираторной патологии у детей, что проявляется ростом общей заболеваемости органов дыхания, учащением инфекционно-аллергических обострений и увеличением доли тяжёлых и трудно контролируемых форм бронхиальной астмы. Данная тенденция согласуется с международными аналитическими отчётами, отражающими рост обращаемости детского населения по поводу заболеваний дыхательной системы в странах Центральной Азии в период 2019–2022 гг., что свидетельствует о нарастающей нагрузке на педиатрическую службу и систему здравоохранения в целом [11].

Региональные клинико-эпидемиологические исследования последнего пятилетия подчёркивают наличие выраженных сдвигов в структуре бронхолёгочной патологии у детей: отмечается увеличение частоты осложнённых, затяжных и рецидивирующих форм заболеваний, рост случаев тяжёлого течения и снижение эффективности стандартных схем терапии, направленных на достижение устойчивой ремиссии [3]. Авторы указывают, что данные изменения могут быть связаны как с постковидными последствиями, так и с воздействием неблагоприятных экологических факторов, включая загрязнение атмосферного воздуха и повышение аллергенной нагрузки, что отрицательно влияет на контроль бронхиальной астмы у педиатрических пациентов [12].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ, undifferentiated connective tissue dysplasia, UCTD) представляет собой клинико-фенотипический синдром, характеризующийся наличием совокупности признаков системного поражения соединительной ткани, которые не соответствуют диагностическим критериям наследственных дифференцированных заболеваний соединительной ткани, таких как синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса, синдром Лойса–Дитца и другие [19]. В отличие от дифференцированных форм, для НДСТ не характерно наличие чётко идентифицированного моногенного дефекта; её формирование обусловлено полигенными и многофакторными механизмами с участием генетической предрасположенности, эпигенетических факторов и воздействий внешней среды [4]. Клинические проявления НДСТ отличаются значительной вариабельностью и могут изменяться с возрастом, что нередко затрудняет своевременную диагностику и приводит к недооценке клинической значимости данного состояния.

По данным различных исследований, распространённость НДСТ в популяции, особенно среди детей и подростков, достигает 20–60% в зависимости от используемых диагностических подходов, что подчёркивает её высокую эпидемиологическую значимость [2]. НДСТ ассоциирована с широким спектром хронических состояний,

включая бронхиальную астму, аллергические заболевания, вегетативную дисфункцию, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания [20].

Наследственные дифференцированные заболевания соединительной ткани представляют собой группу редких генетически детерминированных синдромов с установленными мутациями, специфическими клиническими критериями и высоким риском тяжёлых, нередко жизнеугрожающих осложнений [14]. Так, синдром Марфана обусловлен мутациями гена **FBN1** и сопровождается поражением сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и органа зрения, включая подвывих хрусталика [16].

Синдром Элерса–Данлоса объединяет гетерогенную группу заболеваний, связанных с дефектами различных типов коллагена, проявляющихся гипермобильностью суставов, гиперэластичностью кожи и повышенной ломкостью тканей . Для синдрома Лойса–Дитца характерны выраженное поражение сосудистой стенки и высокий риск раннего формирования аневризм [17].

В отличие от наследственных дифференцированных синдромов, НДСТ не имеет чётко установленной генетической основы и характеризуется множественными малыми аномалиями развития, отражающими системное нарушение формирования соединительной ткани [7]. Для объективизации клинической оценки широко используется шкала Beighton [18], а также критерии **Brighton**, позволяющие отнести пациента к гипермобильному спектру, включая НДСТ [8].

В ряде стран Восточной Европы применяются суммарные фенотипические шкалы, согласно которым диагноз предполагается при наличии не менее 5–7 фенотипических признаков с вовлечением как минимум двух систем органов [1]. Ранняя диагностика НДСТ имеет важное клиническое значение, поскольку позволяет своевременно выделить пациентов группы риска и персонализировать лечебно-профилактические мероприятия . В настоящее время НДСТ рассматривается как самостоятельный клинический фенотип, требующий мультидисциплинарного наблюдения [14]. Несмотря на отсутствие характерных для наследственных синдромов тяжёлых структурных дефектов, высокая распространённость и системный характер диспластических изменений обусловливают её существенную клиническую значимость .

Интерес к сочетанию НДСТ и бронхиальной астмы у детей продолжает возрастать, однако данное направление остаётся недостаточно изученным. Связь патологии соединительной ткани с респираторными нарушениями ранее была показана у пациентов с гипермобильным синдромом и синдромом Элерса–Данлоса [10]. При этом НДСТ рассматривается как промежуточный клинический фенотип между вариантом нормы и классическими наследственными заболеваниями соединительной ткани, отличающийся отсутствием специфического генетического дефекта и большей вариабельностью клинических проявлений [14].

Цель исследования. Провести анализ современных литературных данных, посвящённых влиянию недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение бронхиальной астмы у детей, обобщить сведения о патогенетических механизмах, клинических особенностях, современных подходах к диагностике, лечению и прогнозированию заболевания, а также определить существующие научные пробелы и перспективные направления дальнейших исследований**.**

Материалы и методы. Выполнен несистематический литературный обзор современных отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых взаимосвязи недифференцированной дисплазии соединительной ткани и бронхиальной астмы у детей. Анализ включал научные статьи, систематические обзоры, клинические

рекомендации и результаты оригинальных исследований, опубликованные преимущественно за последние годы. При подготовке обзора использованы методы поиска, анализа, сравнительной оценки, обобщения и критической интерпретации данных литературы. Основное внимание уделялось вопросам патогенеза, ремоделирования дыхательных путей, клинических особенностей, диагностики, лечения и прогностических факторов бронхиальной астмы у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Результаты и обсуждение. Диагностика НДСТ основывается преимущественно на комплексной клинико-фенотипической оценке пациента и выявлении множественных признаков дисплазии соединительной ткани со стороны различных органов и систем [20]. К наиболее частым клиническим маркерам НДСТ относятся астеническое телосложение, гипермобильность суставов, деформации грудной клетки, плоскостопие, сколиотические изменения позвоночника, гиперэластичность кожи, наличие стрий, не связанных с ожирением или беременностью, пролапсы клапанов сердца, признаки вегетативной дисфункции и бронхиальная гиперреактивность [17].

Бронхиальная астма представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с вариабельной бронхиальной обструкцией и ремоделированием стенки бронхов [12]. У детей она остаётся одной из наиболее значимых проблем современной педиатрии вследствие высокой распространённости, роста заболеваемости и выраженной клинико-фенотипической вариабельности течения.

Соединительная ткань лёгких и бронхиального дерева представлена сложной системой внеклеточного матрикса (ECM), обеспечивающего механическую прочность и эластичность дыхательных путей . Нарушение организации ECM приводит к снижению устойчивости бронхиальной стенки к циклическим нагрузкам, особенно при повторяющихся эпизодах бронхоспазма [9]. При бронхиальной астме нарушение гомеостаза ECM сопровождается избыточным отложением структурных белков в субэпителиальном слое бронхов, что вызывает утолщение стенки дыхательных путей и снижение их эластичности [13].

Современные исследования показывают, что особенности соединительнотканного каркаса бронхолёгочной системы и системные проявления НДСТ оказывают существенное влияние на воспаление, ремоделирование бронхиальной стенки и клиническое течение бронхиальной астмы у детей . Исследования, выполненные в Узбекистане, подтвердили связь бронхиальной астмы с НДСТ, включая более тяжёлое течение заболевания, нестабильный контроль симптомов и высокую частоту обострений, что подчёркивает необходимость разработки дифференцированных диагностических и прогностических подходов [5]. В последние годы особое внимание уделяется ремоделированию дыхательных путей, включающему утолщение базальной мембраны, гиперплазию гладкомышечных клеток и фиброз подслизистого слоя. У пациентов с НДСТ эти процессы могут развиваться раньше и протекать более агрессивно [13]. В связи с этим сочетание бронхиальной астмы и НДСТ рассматривается как клинико-патогенетически неблагоприятный вариант заболевания, характеризующийся изменённой реактивностью дыхательных путей, частыми инфекционно-зависимыми обострениями и сниженной эффективностью стандартной базисной терапии .

НДСТ характеризуется генетически обусловленными нарушениями синтеза и организации компонентов внеклеточного матрикса (ECM), что приводит к системной структурной несостоятельности соединительной ткани, включая дыхательные пути [15]. В результате снижается механическая устойчивость бронхиальной стенки, повышается её склонность к динамическому коллапсу, усиливается бронхиальная обструкция и ускоряются процессы ремоделирования [9].

Экстрацеллюлярный матрикс играет важную роль в межклеточной сигнализации и иммунном ответе, в том числе через TGF-β-зависимые механизмы фиброза . Активация сигнального пути TGF-β, а также экспрессия генов коллагена, фибронектина и матриксных металлопротеиназ являются ключевыми звеньями ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме [12] . Дополнительный вклад в эти процессы вносит интерлейкин-5, стимулирующий фибробласты и синтез компонентов ECM [6].

Современные исследования рассматривают сочетание бронхиальной астмы и НДСТ как клинико-патогенетически неблагоприятный вариант заболевания, характеризующийся более выраженным ремоделированием дыхательных путей, хроническим воспалением, бронхиальной гиперреактивностью и высокой частотой тяжёлых, трудно контролируемых форм астмы [16,17].

Отдельные исследования указывают на участие генетических факторов, регулирующих воспалительный ответ, синтез компонентов внеклеточного матрикса и процессы ремоделирования, в развитии как бронхиальной астмы, так и НДСТ [12]. В частности, полиморфизмы генов TGF-β-сигнального пути, матриксных металлопротеиназ и коллагеновых белков рассматриваются как потенциальные молекулярно-генетические маркёры неблагоприятного течения заболевания [12].

С позиции клинической практики имеющиеся данные обосновывают необходимость внедрения дифференцированного диагностического алгоритма у детей с бронхиальной астмой и подозрением на НДСТ, включающего оценку фенотипических признаков дисплазии, функциональное исследование дыхательной системы, а также анализ иммунологических и генетических показателей [1]. Ранняя идентификация пациентов с диспластическим фенотипом позволяет выделить группу высокого риска по развитию тяжёлого и прогрессирующего течения заболевания, оптимизировать наблюдение и персонализировать терапию [17]. Это особенно важно, поскольку у детей с НДСТ чаще встречаются тяжёлые и трудно контролируемые формы бронхиальной астмы с высокой частотой обострений, необходимостью более интенсивной базисной терапии и сниженной чувствительностью к ингаляционным глюкокортикостероидам [5].

Несмотря на наличие отдельных публикаций, посвящённых бронхообструктивному синдрому при НДСТ и методам диагностики с использованием спирометрии и фенотипических шкал [5], до настоящего времени отсутствуют достоверные эпидемиологические данные о распространённости сочетания НДСТ и бронхиальной астмы в детской популяции, что свидетельствует о дефиците крупных популяционных исследований [2]. Связь бронхиальной астмы с диспластическим фенотипом подтверждается исследованиями суставной гипермобильности, которая встречается примерно у 34,1% детей и подростков, чаще у девочек и пациентов младшего возраста [18]. Хотя гипермобильность не является эквивалентом НДСТ, она рассматривается как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани и потенциальный фактор риска нарушения механических свойств дыхательных путей [9]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что признаки НДСТ чаще выявляются у детей школьного и подросткового возраста , а дебют бронхиальной астмы у таких пациентов нередко происходит раньше и сопровождается бронхообструктивными эпизодами и свистящим дыханием . Это может отражать влияние структурной несостоятельности соединительной ткани на раннее формирование бронхиальной гиперреактивности [10]. Вместе с тем большинство опубликованных исследований имеют описательный характер, основаны на небольших выборках и не позволяют объективно оценить распространённость сочетания НДСТ и бронхиальной астмы у детей [2].

В то же время большинство имеющихся данных получено в исследованиях без унифицированных международных критериев диагностики НДСТ, что ограничивает сопоставимость результатов и проведение метаанализа [20]. В ряде работ под термином «дисплазия соединительной ткани» объединяются различные фенотипы, что приводит к искажению эпидемиологических оценок сочетания НДСТ и бронхиальной астмы у детей [2]. Кроме того, значительная часть исследований носит ретроспективный характер и выполнена в специализированных центрах, что ограничивает репрезентативность выборок и создаёт эффект селекции пациентов [18]. Отсутствие крупных проспективных популяционных исследований остаётся одним из ключевых пробелов современной литературы.

Диагностика бронхиальной астмы у детей с НДСТ требует комплексного подхода с учётом международных рекомендаций и особенностей диспластического фенотипа [12]. Стандартная клиническая оценка включает анализ анамнеза (эпизоды свистящего дыхания, ночной кашель, связь симптомов с триггерами), соответствующий современным рекомендациям по диагностике астмы [19]. Несмотря на возрастающий интерес к сочетанию бронхиальной астмы и НДСТ у детей, существующая доказательная база остаётся ограниченной вследствие методологической неоднородности исследований и отсутствия единых диагностических критериев НДСТ [19]. Это приводит к значительной гетерогенности исследуемых популяций, затрудняет сопоставление результатов и снижает уровень доказательности имеющихся данных [2].

Ремоделирование дыхательных путей при бронхиальной астме характеризуется утолщением субэпителиального слоя, гипертрофией гладкомышечных клеток и дезорганизацией эластических и коллагеновых волокон, что сопровождается снижением эластичности бронхов и нарушением их функции [18]. У пациентов с НДСТ эти изменения развиваются на фоне врождённой структурной слабости соединительной ткани, что способствует более выраженному ремоделированию и формированию фиксированной бронхиальной обструкции.

Современные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к ведению детей с бронхиальной астмой и подозрением на НДСТ. Наличие фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани следует рассматривать как фактор риска тяжёлого течения заболевания, требующий расширенного диагностического алгоритма с оценкой фенотипических особенностей, биомеханики дыхания и функционального состояния лёгких [10, 9].Вместе с тем существенным пробелом современной литературы остаётся дефицит крупных проспективных когортных исследований, позволяющих оценить естественное течение бронхиальной астмы при НДСТ, выявить прогностические факторы и разработать модели стратификации риска .

Практически отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования (RCT), посвящённые оценке эффективности различных терапевтических стратегий у детей с бронхиальной астмой и НДСТ. Поэтому современные рекомендации преимущественно основаны на данных общей педиатрической популяции и не учитывают особенности системного поражения соединительной ткани, включая возможные различия в эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов и биологической терапии [12].

Ещё одним важным направлением дальнейших исследований остаётся поиск молекулярных и биохимических маркёров ремоделирования дыхательных путей. Несмотря на ключевую роль ремоделирования в прогрессировании бронхиальной астмы, сведения о нарушениях внеклеточного матрикса у пациентов с НДСТ остаются ограниченными, а отсутствие валидированных биомаркеров затрудняет раннюю

диагностику неблагоприятного течения заболевания и мониторинг эффективности лечения [13]. Не менее значимым ограничением современной литературы остаётся недостаточная изученность генетических и эпигенетических факторов, лежащих в основе сочетания бронхиальной астмы и НДСТ. Большинство исследований не включает анализ генетических корреляций, связанных с метаболизмом соединительной ткани, регуляцией воспалительного ответа и развитием бронхиальной гиперреактивности, что ограничивает возможности персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике заболевания [19,20].

Нарушения структуры внеклеточного матрикса (ECM) способствуют формированию различных воспалительных фенотипов бронхиальной астмы, включая low-T2- и нейтрофильные варианты, менее чувствительные к ингаляционным глюкокортикостероидам . Клинические исследования показывают, что у детей с НДСТ бронхиальная астма чаще протекает в среднетяжёлой и тяжёлой форме, сопровождается более частыми обострениями, ранним формированием персистирующего течения и повышенной потребностью в базисной терапии [11,17]. По данным спирометрии у таких пациентов чаще выявляются снижение $ОФВ_1$, уменьшение индекса Тиффно и признаки фиксированной либо частично обратимой бронхиальной обструкции [9]. Даже в период клинической ремиссии могут сохраняться субклинические вентиляционные нарушения, определяемые при нагрузочных и бронходилатационных тестах [10]. Дополнительные диагностические трудности создают характерные для НДСТ нарушения дыхательной механики. Повышенный риск парадоксального движения голосовых складок, гипервентиляционный синдром и дискоординация дыхательных мышц могут имитировать резистентное течение бронхиальной астмы или усиливать её клинические проявления [10, 9]. У пациентов с НДСТ возможно формирование изменённого воспалительного фенотипа бронхиальной астмы с преобладанием нейтрофильных механизмов . При этом уровни эозинофилов и IgE не всегда отражают тяжесть заболевания, что ограничивает их прогностическую ценность . Умеренное повышение С-реактивного белка может рассматриваться как дополнительный маркёр системного воспаления и неблагоприятного прогноза [20]. В связи с этим особую актуальность приобретают интегративные прогностические модели, объединяющие клинические, функциональные и лабораторные показатели, а также разработка фенотип-ориентированных алгоритмов ведения пациентов [2, 7].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что существующая доказательная база по проблеме сочетания бронхиальной астмы и НДСТ остаётся фрагментарной и методологически неоднородной. Наиболее перспективными направлениями дальнейших исследований являются изучение генетических механизмов заболевания, поиск валидированных биомаркеров ремоделирования дыхательных путей и разработка персонализированных диагностических и терапевтических подходов [17]. Практическое значение этих данных заключается в необходимости более раннего выявления пациентов группы высокого риска, активного мониторинга контроля заболевания, своевременной коррекции терапии и мультидисциплинарного ведения с участием педиатра, пульмонолога, генетика, кардиолога и других специалистов [12]. Такой подход особенно важен у детей с признаками рефрактерности к стандартной терапии или несоответствием клинической картины результатам функциональных исследований [9].

Перспективным направлением исследований остаётся изучение генетических ассоциаций, лежащих в основе сочетания бронхиальной астмы и дисплазии соединительной ткани. Анализ генов, регулирующих метаболизм коллагена, эластина и воспалительный ответ, может способствовать выявлению пациентов с высоким риском

тяжёлого течения заболевания и недостаточного ответа на стандартную терапию, создавая основу для внедрения принципов прецизионной медицины в педиатрическую пульмонологию [18]. Сохраняется дефицит данных об эффективности адаптированных немедикаментозных и реабилитационных программ у детей с бронхиальной астмой и НДСТ. Несмотря на сообщения о потенциальной пользе дыхательной реабилитации, физической терапии и коррекции деформаций грудной клетки, отсутствуют крупные исследования со стандартизированной оценкой исходов, что ограничивает внедрение данных подходов в клиническую практику .

Лечение бронхиальной астмы у детей с НДСТ должно соответствовать современным международным рекомендациям и основываться на ступенчатом подходе с использованием базисной противовоспалительной терапии [12]. Вместе с тем структурные изменения дыхательных путей при НДСТ могут снижать эффективность стандартных доз ингаляционных глюкокортикостероидов и способствовать формированию персистирующей бронхиальной обструкции, что у части пациентов требует более ранней интенсификации лечения [9]. При выборе терапии необходимо использовать минимально эффективные дозы ИКС с регулярным контролем функции лёгких [13]. Биологическая терапия назначается по общепринятым показаниям, однако вариабельность воспалительных фенотипов при НДСТ требует предварительного фенотипирования пациентов [12]. Ведение детей с бронхиальной астмой и НДСТ должно носить мультидисциплинарный характер с участием педиатра, пульмонолога, генетика, кардиолога и специалистов по медицинской реабилитации [20]. Особое внимание следует уделять пациентам с признаками вегетативной дисфункции, сердечно-сосудистыми проявлениями дисплазии и недостаточным контролем заболевания [20]. Регулярный динамический мониторинг обязателен и должен проводиться чаще у пациентов с факторами риска тяжёлого течения астмы [12]. Прогноз заболевания определяется совокупностью клинических и функциональных показателей. Для сочетания бронхиальной астмы и НДСТ характерны более ранний дебют заболевания, снижение обратимости бронхиальной обструкции, высокая частота обострений и неблагоприятное влияние деформаций грудной клетки на вентиляционно-перфузионные отношения, что требует более тщательного наблюдения данной категории пациентов [20, 7].

Отдельного внимания заслуживает оценка воспалительного фенотипа бронхиальной астмы у детей с НДСТ. Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности формирования атипичного воспалительного профиля, включая менее выраженную Т2-эозинофильную активность, что может объяснять ограниченный ответ части пациентов на стандартную противовоспалительную и таргетную терапию . В связи с этим регулярная переоценка фенотипа заболевания рассматривается как важный элемент персонализированного ведения . Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение процессов ремоделирования дыхательных путей при НДСТ. Оценка изменений внеклеточного матрикса, структуры бронхиальной стенки и эластичности лёгочной ткани с использованием современных методов визуализации и функциональной диагностики позволит расширить представления о патогенезе заболевания, а разработка неинвазивных маркёров ремоделирования — улучшить раннюю диагностику неблагоприятного течения астмы [13].

Диагностика бронхиальной астмы у пациентов с подозрением на НДСТ должна включать не только стандартные методы обследования, но и оценку скелетно-грудных аномалий, исследование лёгочного ремоделирования (HRCT — по показаниям), импульсную осциллометрию и кардиологический скрининг при признаках системного поражения соединительной ткани [20]. Комплексная оценка клинических,

функциональных и инструментальных показателей позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и выбирать оптимальную тактику лечения .

Выводы . Таким образом, бронхиальная астма у детей с НДСТ представляет собой особый клинический фенотип, характеризующийся более тяжёлым течением, выраженными вентиляционными нарушениями и необходимостью персонализированного диагностического и терапевтического подхода . Дальнейшие комплексные и междисциплинарные исследования позволят восполнить существующие пробелы в знаниях и создать научно обоснованные стратегии диагностики, лечения и профилактики данного сочетания заболеваний [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Д.Т., Илмуратова М.А. Бронхиальная астма и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей // **Academic Research in Modern Science**. 2025. Т. 4. № 25. С. 141–142. doi:10.71337/inlibrary.uz.arims.87776.
2. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 1. С. 2–76. doi:10.14300/mnnc.2016.11001.
3. Шавази Н.М., Алланазаров А.Б. Особенности течения острого обструктивного бронхита у часто болеющих детей // **Доктор ахборотномаси**. 2023. Т. 111. № 3. С. 128–133. doi:10.38095/2181-466X-20231113-128-133.
4. Abujabal R., Alanta T.M., Alhamidi R.S., Altaie A.M., Sahnoon L., Mdkhana B. et al. IL-5 signaling in asthmatic derived fibroblasts exacerbates airway remodeling through ECM dysregulation and apoptosis resistance // Respiratory Research. 2025. Vol. 26. № 1. Art. 307. doi:10.1186/s12931-025-03371-x.
5. Ахиярова К.Э., Ганцева К.Х., Хусаинова Р.И., Тюрин А.В. Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов // Медицинский совет. 2022. Т. 16. № 21. С. 156–161. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-21-156-161.
6. Boudreau P.A., Steiman I., Mior S. Clinical management of benign joint hypermobility syndrome: a case series // Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2020. Vol. 64. № 1. P. 43–54.
7. Chohan K., Mittal N., McGillis L. et al. A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders // Chronic Respiratory Disease. 2021. Vol. 18. Art. 14799731211025313. doi:10.1177/14799731211025313.
8. Global Asthma Network. *The Global Asthma Report 2022.* Auckland (New Zealand): Global Asthma Network; 2022. Available from: https://globalasthmareport.org
9. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2023 Update.* Fontana (WI): Global Initiative for Asthma; 2023. Available from: https://ginasthma.org
10. Kazkaz H., Grahame R. The rheumatological heritable disorders of connective tissue // Medicine. 2022. Vol. 50. № 3. P. 189–193. doi:10.1016/j.mpmed.2021.12.010.
11. Lamandé S.R., Bateman J.F. Genetic disorders of the extracellular matrix // The Anatomical Record. 2020. Vol. 303. № 6. P. 1527–1542. doi:10.1002/ar.24086.
12. Lazea C., Bucerzan S., Crisan M., Al-Khzouz C., Miclea D., Şufană C. et al. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome // Medicine and Pharmacy Reports. 2021. Vol. 94. Suppl. 1. P. S25–S27. doi:10.15386/mpr-2223.
13. Lukianenko N., Nurgaliyeva Z., Astapieva O., Starenkiy V., Pidchenko N. Congenital malformations of the urinary system as visceral markers of undifferentiated connective

tissue dysplasia // Postgraduate Medicine. 2023. Vol. 135. № 1. P. 67–71. doi:10.1080/00325481.2022.2131439.
14. Malek S., Reinhold E.J., Pearce G.S. The Beighton Score as a measure of generalised joint hypermobility // Rheumatology International. 2021. Vol. 41. № 10. P. 1707–1716. doi:10.1007/s00296-021-04832-4.
15. Marozkina N. Ciliary function, antigen stasis and asthma // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25. № 18. Art. 10043. doi:10.3390/ijms251810043.
16. Marwa K., Anjum F. *Undifferentiated connective tissue disease* // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572061
17. Naletov A.V., Chalaia L.F., Moskalyuk O.N., Matsynina M.A. Clinical and pathogenetic aspects of respiratory pathology in connective tissue dysplasia in children // Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye. 2023. T. 24. № 4. C. 73–78. doi:10.18499/1990-472X-2023-24-4-73-78.
18. Omima Mohammed O.M.A., Salih O.A.M.M., Omer I.I.A., Mohammed Y.I.A., Mohammed O.A., Elgadi A., Hemmeda L., Elnaiem W., Mohamed M.T.A., Ahsan A., Mohamed Ahmed K.A.H. Frequency of severe asthma and its clinical phenotypes at the asthma clinic in one of the largest Sudanese tertiary pediatric hospitals: a cross-sectional hospital-outpatient-based study // *Journal of Asthma and Allergy*. 2024. T. 17. C. 693–702.
19. Plichta J., Panek M. Role of the TGF-β cytokine and its gene polymorphisms in asthma etiopathogenesis // *Frontiers in Allergy*. 2025. T. 6. Ст. 1529071. doi:10.3389/falgy.2025.1529071.
20. Senapati D., Mendiratta V., Maheshwari A., Yadav V., Garg T., Ahmed Y. Clinicoepidemiological spectrum of connective tissue diseases in the pediatric population in a tertiary care center in North India: A cross-sectional observational study // Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2024. Vol. 25. № 1. P. 20–26. doi:10.4103/ijpd.ijpd_51_23.

УДК 616.36-089.843:616-073.43

ТИРИК ДОНОРДАН ЖИГАР ТРАНСПЛАНТАЦИЯСИДАН КЕЙИНГИ ЭРТА ДАВРДА ДОППЛЕР УЛЬТРАТОВУШ МОНИТОРИНГИ: ФИЗИОЛОГИК МОСЛАШУВ, ХАВФЛИ ПАТТЕРНЛАР ВА ТАЛҚИН ЧЕГАРАЛАРИ

Сабиров Джахонгир Рузиевич *- т.ф.д., Тошкент давлат тиббиёт университети профессори, Миллий тиббиёт маркази илмий тадқиқотлар, инновациялар ва грантлар бўлими рахбари.*
Собиров Жасур Гайбуллаевич *- т.ф.д., Миллий тиббиёт маркази директорининг илмий ишлар, таълим ва халқаро алоқалар буйича ўринбосари.*
Мамажанов Мухаммадали Асралхон ўғли *- мустақил тадқиқотчи Миллий тиббиёт маркази.*

Аннотация. **Долзарблиги.** Тирик донордан жигар трансплантациясидан кейинги дастлабки даврда қон-томир анастомозларининг техник очиқлиги, қисман трансплантатнинг гемодинамик мослашуви ва системали қон айланиш ҳолатини тезкор баҳолаш ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Допплер ультратовуш текшируви ёток олдида такрорий бажарилиши мумкин бўлган биринчи қатор усул бўлса-да, операциядан кейинги физиологик ўзгаришлар қон-томир асоратларини тақлид қилиши мумкин.

Мақсад. Эрта даврда портал вена, жигар артерияси ва жигар веналари допплер кўрсаткичларининг клиник мазмунини таҳлил қилиш, физиологик мослашувни хавфли паттернлардан ажратиш ва талқинни стандартлаштириш йўлларини белгилаш.

Материал ва усуллар. PubMed/MEDLINE ва Google Scholar манбаларида 2004–2026 йиллар оралиғидаги мақолалар бўйича мақсадли таҳлилий қидирув ўтказилди; сўнгги консенсуслар, кўп марказли тадқиқотлар ва Ўзбекистондаги тирик донор трансплантацияси тажрибасига устуворлик берилди.

Натижалар. Бир марталик тезлик ёки резистив индекс қиймати кўпинча етарли спецификликка эга эмас. Техник очиқлик, системали гемодинамика, серияли ўзгариш йўналиши ва клиник-лаборатор контекстни биргаликда баҳолаш ахборотлироқ. Артериал оқимнинг йўқолиши, сақланиб қолувчи tardus-parvus спектри, портал оқимнинг кескин сусайиши ёки йўналиши ўзгариши ва давомли веноз монофазалик шошилинч аниқлаштиришни талаб қилади.

Хулоса. Эрта допплер мониторинги алоҳида сонларни эмас, уч томир ҳавзасининг ўзаро мувофиқлашган динамикасини баҳолайдиган стандартлаштирилган клиник жараён сифатида ташкил этилиши лозим.

Калит сўзлар: тирик донор; жигар трансплантацияси; допплер ультратовуш; жигар артерияси; портал вена; веноз чиқиш; қон-томир асоратлари; кичик ҳажмли трансплантат синдроми.

Актуальность. В раннем периоде после трансплантации печени от живого донора требуется быстро оценивать техническую проходимость сосудистых анастомозов, гемодинамическую адаптацию частичного трансплантата и системное кровообращение. Допплеровское ультразвуковое исследование является методом первой линии и может выполняться многократно у постели больного, однако физиологические послеоперационные изменения способны имитировать сосудистые осложнения.

Цель. Проанализировать клиническое значение допплеровских показателей воротной вены, печеночной артерии и печеночных вен в раннем периоде, определить признаки физиологической адаптации и риск-паттерны, а также подходы к стандартизации интерпретации.

Материал и методы. Выполнен целевой аналитический поиск публикаций 2004–2026 гг. в PubMed/MEDLINE и Google Scholar с приоритетом современных консенсусов, многоцентровых исследований и данных программы живой донорской трансплантации печени в Узбекистане.

Результаты. Однократные значения скорости или индекса резистентности часто недостаточно специфичны. Более информативна совместная оценка технической проходимости, системной гемодинамики, направления серийных изменений и клинико-лабораторного контекста. Отсутствие артериального кровотока, стойкий спектр tardus-parvus, резкое снижение либо реверсия портального потока и сохраняющаяся монофазность венозного спектра требуют срочной верификации.

Заключение. Ранний допплеровский мониторинг должен быть стандартизированным клиническим процессом, оценивающим согласованную динамику трех сосудистых бассейнов, а не изолированные числовые пороги.

Ключевые слова: живой донор; трансплантация печени; допплеровское ультразвуковое исследование; печеночная артерия; воротная вена; венозный отток; сосудистые осложнения; синдром малого трансплантата.

Background. The early period after living donor liver transplantation requires prompt assessment of vascular anastomotic patency, hemodynamic adaptation of a partial graft, and systemic circulation. Doppler ultrasonography is the first-line bedside method and can be repeated frequently; however, physiological postoperative changes may mimic vascular complications.

Objective. To analyze the clinical meaning of portal venous, hepatic arterial, and hepatic venous Doppler parameters, distinguish physiological adaptation from risk patterns, and define principles for standardized interpretation.

Materials and methods. A targeted analytical search of PubMed/MEDLINE and Google Scholar publications from 2004 through 2026 was conducted, prioritizing recent consensus statements, multicenter studies, and data from the living donor liver transplantation program in Uzbekistan.

Results. Single measurements of velocity or resistive index often lack sufficient specificity. Integrating technical patency, systemic hemodynamics, serial trends, and clinical-laboratory context is more informative. Absent arterial flow, persistent tardus-parvus waveforms, marked reduction or reversal of portal flow, and sustained monophasic hepatic venous waveforms require urgent confirmation.

Conclusion. Early Doppler monitoring should be organized as a standardized clinical process that evaluates coordinated changes across the three vascular territories rather than relying on isolated numerical cutoffs.

Keywords: living donor; liver transplantation; Doppler ultrasonography; hepatic artery; portal vein; venous outflow; vascular complications; small-for-size syndrome.

Долзарблиги. Тирик донордан жигар трансплантацияси (ТДЖТ) донор аъзолари етишмовчилиги шароитида терминал жигар касалликларини даволашнинг муҳим йўналишига айланди. Бироқ қисман трансплантат анатомияси, томирлар диаметридаги донор–реципиент номувофиқлиги, веноз реконструкциянинг мураккаблиги ва циррозга хос гипердинамик қон айланиши операциядан кейинги илк кунларни алоҳида хавфли даврга айлантиради. Бу даврда клиник ҳолат ёмонлашишининг сабаби бир вақтнинг ўзида техник қон-томир асорати, ишемия-реперфузия шикасти, системали гипотензия,

веноз конгестия ёки қисман трансплантатнинг гемодинамик мослашуви бузилиши бўлиши мумкин [1, 2, 4, 5, 17, 18].

Допплер ультратовуш текшируви (ДУТ) трансплантат паренхимаси ва унинг учта асосий томир ҳавзаси — портал вена, жигар артерияси ҳамда жигар веналари/пастки кавак венани бир вақтда баҳолаш имконини беради. У ионлаштирувчи нурланишсиз, контраст моддасиз ва ётоқ олдида бажарилади; шу сабабли қон-томир асоратларини эрта аниқлашда биринчи қатор тасвирлаш усули ҳисобланади [1, 2, 4, 5]. Аммо ДУТнинг қулайлиги унинг натижаларини автоматик тарзда оддийлаштиришга олиб келмаслиги керак. Операциядан кейинги шиш, вазоспазм, юрак чиқариш ҳажмининг ўзгариши, вазопрессорлар, сунъий нафас параметрлари, датчик бурчаги ва анастомоз геометрияси бир хил кўрсаткични турли патофизиологик мазмунга айлантириши мумкин [17, 18].

Энг кўп учрайдиган хато — бир марталик тезлик ёки резистив индексни тайёр ташхис сифатида қабул қилиш. Илк соатларда жигар артерияси резистив индексининг юқорилиги, портал вена тезлигининг ошиши ёки жигар венаси спектрининг текисланиши кўп ҳолларда ўтувчан мослашув белгиси бўлиши мумкин [17, 18]. Аксинча, клиник аҳамиятли асорат баъзан абсолют қийматдан кўра серияли динамиканинг нотўғри йўналиши билан намоён бўлади. Шунинг учун замонавий ёндашув “сон нормалми?” деган саволдан “томирлар ўртасидаги мослашув қайси йўналишда ўзгармоқда?” деган саволга ўтиши керак.

Мазкур шарҳнинг мақсади — ТДЖТдан кейинги эрта даврда портал вена, жигар артерияси ва жигар веналари допплер кўрсаткичларини клиник-аналитик нуқтаи назардан тизимлаштириш; физиологик мослашувни хавфли паттернлардан ажратиш; техник қон-томир асоратлари, кичик ҳажмли трансплантат синдроми (КҲТС) ва эрта аллотрансплантат дисфункцияси (ЭАД) контекстида ДУТнинг ҳақиқий имкониятлари ҳамда чекловларини белгилашдан иборат.

Материал ва усуллар. Мақсадли таҳлилий адабиёт қидируви PubMed/MEDLINE ва Google Scholar манбаларида “living donor liver transplantation”, “Doppler ultrasound”, “hepatic artery thrombosis”, “hepatic artery stenosis”, “portal vein thrombosis”, “hepatic venous outflow obstruction”, “small-for-size syndrome”, “portal hyperperfusion” ва “serial Doppler monitoring” калит сўзлари орқали амалга оширилди. Асосий вақт оралиғи 2004 йилдан 2026 йил август ойигача белгиланди. Тирик донор трансплантацияси анатомияси ва допплер талқинини шакллантирган фундаментал ишлар, 2023 йилги халқаро консенсус материаллари, 2024–2026 йиллардаги кўп марказли тадқиқотлар ҳамда Ўзбекистон миллий дастурига оид нашрлар устувор тарзда киритилди.

Шарҳ систематик мета-таҳлил сифатида эмас, клиник қарорларга йўналтирилган проблемали синтез сифатида тузилди. Манбалардан қуйидаги маълумотлар ажратилди: текширув вақти, трансплантация тури, баҳоланган томир ҳавзаси, спектрал кўрсаткичлар, техник асоратни тасдиқлаш усули, серияли мониторинг протоколи ва клиник натижалар. Методологик жиҳатдан бир марталик чегараларнинг диагностик қиймати, физиологик ўтувчан ўзгаришлар, операторга боғлиқ хатолар ва натижаларнинг бошқа марказларга кўчирилиши алоҳида таҳлил қилинди.

Натижалар ва муҳокама. Эрта посттрансплантацион гемодинамиканинг ўзига хослиги Реперфузиядан кейин қисман трансплантат юқори метаболик талаб, ишемия-реперфузия шикасти ва тез бошланадиган регенерация сигналлари шароитида ишлайди. Циррозли реципиентдаги спланхник вазодилатация портал оқимни янги трансплантатга кескин йўналтиради; шу вақтда жигар артерияси портал оқимга тескари мослашувчи буфер механизм орқали ўз тонусини ўзгартиради. Веноз чиқиш эса трансплантат позицияси, анастомоз кенглиги, реконструкция қилинган V/VIII сегментар веналар ва

марказий веноз босимга боғлиқ [6, 8, 20]. Шу сабабли учала ҳавза алоҳида эмас, ягона гидродинамик тизим сифатида қаралиши лозим.

Эрта ДУТнинг биринчи вазифаси — техник очиқликни тасдиқлаш. Иккинчи вазифаси — қон оқимининг йўналиши ва миқдорий хусусиятларини баҳолаш. Учинчи вазифаси — кейинги текширувлар учун шахсий базавий "нол нуқта"ни яратиш. Бу базавий ёзувсиз кейинги паст ёки юқори қийматни беморнинг ўзига хос нормаси, ўтувчан адаптация ёки патологик ўзгариш сифатида ажратиш қийин [1, 17, 19].

ТДЖТда томирлар калибри кичик, анастомозлар нисбатан қисқа ва геометрияси ўзгарувчан бўлади. Жигар артериясида бурилиш ёки тортиш, портал венада диаметрлар номувофиқлиги, веноз чиқишда трансплантат позициясига боғлиқ компрессия бутун жигар трансплантациясига нисбатан кўпроқ учрайди. Шу боис умумий жигар трансплантацияси учун қабул қилинган сонли чегаралар тирик донор қисман трансплантатида клиник контекстсиз қўлланилса, нотўғри мусбат хулосалар кўпайиши мумкин [1, 2, 4].

Портал вена: юқори тезлик ҳар доим гиперперфузиями? Нормал портал оқим гепатопетал, нисбатан узлуксиз ва нафасга боғлиқ енгил ўзгарувчан бўлади. Реперфузиядан кейин цирротик жигарнинг юқори қаршилиги йўқолиши ва қисман трансплантатнинг кичик томир ҳавзаси сабаб портал вена тезлиги вақтинча ошиши мумкин. Анастомозда диаметр фарқи ёки бурчакланиш ҳам локал тезликни оширади. Шунинг учун эрта юқори чизиқли тезликнинг ўзи портал гиперперфузия ёки КҲТС ташхисини қўймайди [1, 16, 17, 19].

Портал ҳавзани баҳолашда камида тўрт саволга жавоб олиниши керак: оқим йўналиши сақланганми; анастомоз ва анастомоздан ташқари сегментлар ўртасида тезлик фарқи қандай; томир ичида тромб ёки кескин тор нуқта борми; кўрсаткич кейинги текширувда қайси томонга ўзгармоқда. Гепатофугал ёки маятниксимон оқим, оқимнинг йўқолиши, кескин локал алиасинг ва анастомоз олди-дистал фарқнинг сақланиб қолиши механик муаммони истисно қилишни талаб қилади [1, 4, 5].

Чизиқли тезлик ҳажмий қон оқимига тенг эмас. Ҳажмий оқим томирнинг ички диаметри ва вақт бўйича ўртача тезлигига боғлиқ; диаметрдаги кичик хатолик ҳисобланган оқимни сезиларли ўзгартиради. Трансплантатга тушаётган портал юкламани патофизиологик талқин қилишда ҳажмий оқимни трансплантат массасига нисбатан баҳолаш мантиқан тўғрироқ, аммо бу ёндашув ҳам веноз чиқиш ва системали гемодинамикадан ажратилмаслиги керак [20]. Мазкур шарҳда аниқ қарор комбинациялари эмас, ўлчовларни стандартлаштириш тамойили муҳим деб қаралади.

Портал оқимнинг пастлиги ҳам бир хил мазмунга эга эмас. У тромбоз ёки стеноз, гиповолемия, паст юрак чиқариши, юқори синусоидал қаршилик, веноз конгестия ёки йирик портосистемик шунтлар орқали "steal" механизми билан боғлиқ бўлиши мумкин. Демак, паст тезликни фақат портал вена ичидаги муаммо сифатида қабул қилиш етарли эмас; талоқ, коллатераллар, жигар веналари ва системали босим бир вақтда баҳоланади.

Жигар артерияси: резистив индексдан ташқари талқин. Жигар артерияси спектрида энг юқори систолик тезлик (peak systolic velocity, PSV), диастола охиридаги тезлик (end-diastolic velocity, EDV), резистив индекс (resistive index, RI) ва систолик тезланиш вақти баҳоланади. RI қуйидаги нисбатни ифодалайди: (PSV–EDV)/PSV. Бироқ у қон оқимининг ҳақиқий ҳажми эмас; дистал қаршилик, паренхима шиши, вазоспазм, портал оқим, юрак ритми ва техник ўлчов шароитига боғлиқ билвосита параметрдир [1, 17].

Операциядан кейинги дастлабки кунларда RIнинг юқори бўлиши ва диастолик оқимнинг камайиши кўп ҳолларда ўтувчан ҳолат ҳисобланади. Охирги адабиётларда нормал очиқ жигар артериясида юқори қаршиликли спектр тез-тез учрашини ва бир неча

кун ичида нормаллашишини кўрсатган [17]. Шу сабабли клиник барқарор беморда битта юқори RI натижаси шошилинч инвазив аралашув учун етарли асос эмас. У базавий текширув билан солиштирилиб, артериал оқимнинг мавжудлиги, паренхима перфузияси ва кейинги динамика билан бирга баҳоланади.

Жигар артерияси стенозида анастомоз соҳасида локал тезлик ошиши, дистал тармоқларда RIнинг пасайиши ва систолик кўтарилишнинг секинлашиши билан "tardus-parvus" спектри кузатилиши мумкин. Амалиётда RI <0,5, тезланиш вақти >0,08 секунд ёки анастомозда жуда юқори PSV хавф белгиси сифатида ишлатилади, аммо ҳеч бир мезон якка ҳолда мутлақ эмас [1, 2, 4, 17]. Бурчак хатоси, артериянинг буралиши, кичик калибр ва локал турбулентлик ҳам худди шундай кўринишни бериш мумкин. Сақланиб қолувчи ёки прогрессив паттерн компьютер-томографик ангиография (КТА), контраст кучайтирилган ультратовуш ёки ангиография билан тасдиқланиши лозим.

Артериал оқимнинг умуман аниқланмаслиги жигар артерияси тромбозини (ЖАТ) биринчи навбатда ўйлашга мажбур қилади. Бироқ техник омиллар — чуқур жойлашув, бемор ҳаракати, газ, нотўғри рангли шкала ва паст сезгирлик — сохта "оқим йўқ" хулосасини бериши мумкин. Шу сабабли текширув тажрибали оператор томонидан оптималлаштирилиб такрорланади, заруратда контраст усул ёки КТАга зудлик билан ўтилади. Катта LDLT сериясида интенсив ётоқ олди ДУТ эрта ЖАТни биринчи икки ҳафтада аниқлашга ёрдам берган [3].

Жигар артерияси ТДЖТдан кейин ўт йўлларининг деярли ягона қон манбаи бўлгани учун, кечикиб қолган артериал асорат паренхима ферментларидан олдин билиар ишемия билан намоён бўлиши мумкин [2, 4]. Шу боис артериал спектрни фақат ALT/AST кўтарилганда текшириш кеч бўлиши мумкин; серияли назоратнинг асосий қиймати клиник белгилари ҳали шаклланмаган асоратни ушлашда кўринади.

Жигар веналари ва пастки кавак вена: фазалиликни тўғри ўқиш. Нормал жигар венаси спектри юрак циклига боғлиқ трифазали тўлқинга эга. Бироқ операциядан кейинги шиш, юқори марказий веноз босим, сунъий нафас, PEEP, трансплантат қаттиқлиги ва датчикнинг жойлашуви спектрни бифазали ёки монофазали қилиши мумкин [1, 5, 17]. Шунинг учун илк текширувда фазалиликнинг йўқолиши автоматик равишда веноз чиқиш обструкцияси дегани эмас.

Хавфли ҳолат — монофазаликнинг сақланиб қолиши ёки кучайиши, анастомоз соҳасида локал тезланиш/алиасинг, сегментар веналар ўртасида асимметрия, паренхимада регионар конгестия ва клиник асцитнинг ортиши билан бирга келиши. ТДЖТда V ва VIII сегмент веналари, ўрта жигар венаси ҳавзаси ва қўшимча пастки ўнг жигар веналарининг реконструкцияси функционал дренажланувчи массани белгилайди [6, 20]. Техник жиҳатдан очиқ асосий вена мавжуд бўлса ҳам, трансплантат позицияси ёки реконструкция қилинмаган сегментлар туфайли паренхиманинг бир қисми конгестияга учраши мумкин.

Веноз чиқишни баҳолашда доминант вена номи, анастомоздан олдинги ва кейинги участкалар, пастки кавак вена, нафас фазаси ва марказий веноз босим қайд этилиши зарур. Битта периферик венадан олинган монофазали спектр бутун трансплантат учун умумлаштирилмаслиги керак. Айнан сегментар хариталаш қисман трансплантатда "томир очиқ" ва "паренхима етарли дренажланяпти" тушунчалари ўртасидаги фарқни очиб беради.

Ўзбекистонда ривожланаётган тирик донор трансплантацияси дастури мураккаб веноз реконструкцияларни маҳаллий шароитда амалга ошириш мумкинлигини кўрсатди [18]. Бу тажриба допплер протоколини операция техникаси билан боғлаш зарурлигини таъкидлайди: ультратовуш мутахассиси қайси веналар реконструкция қилинганини,

қайси сегментлар улар орқали дренажланишини ва қайси синтетик ёки аутологик кондуит қўлланганини билиши керак.

1-жадвал. Эрта даврда асосий допплер кўрсаткичларининг клиник талқини

Томир ҳавзаси/кўрсаткич	Кутилиши мумкин бўлган эрта ҳолат	Хавфли паттерн	Асосий талқин чеклови
Портал вена: йўналиш ва чизиқли тезлик	Гепатопетал оқим; анастомозда вақтинча тезланиш; қисман трансплантатда юқори тезлик	Оқим йўқолиши, гепатофугал/маятниксимон оқим, сақланувчи кескин локал тезланиш	Диаметр, юрак чиқариши, анастомоз геометрияси ва портосистемик шунтларга боғлиқ
Жигар артерияси: PSV, EDV, RI	Ўтувчан юқори RI ёки кам диастолик оқим; кейинги кунларда нормаллашиш	Оқим йўқ; сақланувчи tardus-parvus; прогрессив паст RI; анастомозда жуда юқори тезлик	Бурчак, вазопрессор, системали босим, вазоспазм ва артерия буралиши таъсир қилади
Жигар веналари: фазалилик	Дастлабки бифазали/монофазали спектр шиш ёки сунъий нафас билан боғлиқ бўлиши мумкин	Сақланувчи монофазалик, анастомозда алиасинг, сегментар асимметрия ва конгестия	CVP, PEEP, нафас фазаси ва қайси вена текширилгани муҳим
Пастки кавак вена ва веноз анастомоз	Нафасга боғлиқ ўзгарувчанлик; позицияга боғлиқ деформация	Тор участкали тезланиш, оқимда кескин градиент, коллатераллар ва конгестия	Трансплантат позицияси ҳамда бемор ҳолати натижани ўзгартиради

Техник қон-томир асоратларини эрта ажратиш. Эрта ЖАТ, жигар артерияси стенози, портал вена тромбози ёки стенози ва жигар веноз чиқиш обструкцияси трансплантат йўқотилишига олиб келиши мумкин бўлган, вақтга жуда сезгир асоратлардир. Уларнинг клиник белгилари дастлаб ноаниқ: ферментлар ошиши, лактат клиренсининг секинлашиши, коагулопатия, билирубин кўтарилиши ёки гемодинамик беқарорлик. ДУТ ушбу симптомлар сабабини тез саралашга ёрдам беради, аммо ташхисни тасдиқлашда КТА, контраст кучайтирилган ультратовуш, магнит-резонанс ангиография ёки инвазив ангиография талаб қилиниши мумкин [2,4,5].

ЖАТда асосий белги артериал оқимнинг йўқолишидир. Стенозда эса дистал tardus-parvus, паст RI ва локал анастомотик тезлик ошиши кузатилади. Портал тромбозда люмен ичида эхоген масса ва оқим йўқолиши, стенозда тор нуқта ҳамда олдинги-кейинги тезлик фарқи аниқланади. Веноз чиқиш обструкциясида жигар венаси фазалилиги сусайишига қўшимча равишда анастомозда турбулентлик, регионар конгестия ва асцит аҳамиятли. Ҳар бир паттерн “техник асорат бор/йўқ” бинар хулосасидан кўра, эҳтимол даражаси ва кейинги тасдиқловчи қадам билан берилиши мақсадга мувофиқ.

Серияли мониторингнинг диагностик фойдаси ва ортиқча текширув хавфи ўртасида мувозанат зарур. Chiang ва ҳаммуаллифлар 419 нафар катта ёшли LDLT

реципиентида интенсив ДУТ орқали биринчи икки ҳафтада 9 та эрта ЖАТ ҳолатини аниқлаган [3]. Minciuna ва ҳаммуаллифларнинг 708 нафар реципиентни қамраб олган тадқиқотида режали операциядан кейинги ДУТ биринчи ҳафтадаги кўп қон-томир воқеаларини топган, аммо мусбат прогноз қиймати паст ва битта асоратни аниқлаш учун текширувлар сони юқори бўлган [11]. Бу қарама-қарши эмас: ДУТнинг хавфсизлиги юқори, аммо ҳар бир шубҳали сонни инвазив аралашувга айлантирмаслик учун икки босқичли текширув йўли зарур.

2-жадвал. Эрта гемодинамик паттернларни дифференциал талқин қилиш

Клиник-ультратовуш вазияти	**Эҳтимолий механизм**	**Муҳим фарқловчи белгилар**	**Кейинги қадам**
Жигар артерияси оқими аниқланмайди	ЖАТ ёки техник визуализация муаммоси	Рангли шкала, датчик бурчаги, контраст перфузия; паренхима ва билиар ишемия белгилари	Зудлик билан эксперт қайта ДУТ; КТА/ангиография
Дистал tardus-parvus ва паст RI	Артериал стеноз; кам ҳолда системали паст босим ёки техник артефакт	Анастомозда локал jet, серияли сақланиш, босим нормаллашгандан кейин ҳам қолиши	КТА ёки ангиография билан тасдиқлаш
Портал тезлик юқори, артериал диастолик оқим камайган	Физиологик эрта адаптация ёки портал-доминант ортиқча юклама	Вақт бўйича нормаллашиш, клиник функция, веноз чиқиш ва системали гемодинамика	Қайта серияли ДУТ; клиник-лаборатор интеграция
Портал оқим паст/реверсив	ПВ тромбози/стенози, гиповолемия, шунт steal, юқори синусоидал қаршилик	Люмен ҳолати, анастомоз градиенти, коллатераллар, MAP/CVP, жигар веналари	Сабабга йўналтирилган КТА/интервенцион баҳолаш
Жигар венаси монофазали ва асцит ортиб боради	Веноз чиқиш обструкцияси ёки юқори CVP/PEEP	Сегментар конгестия, анастомозда алиасинг, IVC, юрак/нафас контексти	Гемодинамик коррекция; қайта ДУТ; заруратда КТА/венография

Кичик ҳажмли трансплантат синдроми ва эрта дисфункция контекстида ДУТ. КҲТС техник асоратдан фарқли равишда клиник-биокимёвий синдром бўлиб, унинг ташхиси холестаз, коагулопатия, асцит ва орган дисфункциясининг вақт бўйича ривожланиши ҳамда альтернатив сабабларни истисно қилишга асосланади. 2023 йилги ILTS–iLDLT–LTSI консенсуси синдромни A–C даражаларга ажратиб, уни фақат кичик GRWR ёки бир мартаги портал тезлик билан тенглаштирмасликни таъкидлади [7, 9, 10].

Кейинги янгиланишлар ҳам КҲТСни анатомик масса, портал юклама, артериал буфер жавоби ва веноз чиқишнинг ўзаро таъсири сифатида талқин қилмоқда [8, 20].

ДУТ КҲТСни мустақил ташхисламайди. У, аввало, ЖАТ, портал тромбоз, веноз чиқиш обструкцияси каби альтернатив сабабларни аниқлайди ёки истисно қилишга ёрдам беради. Иккинчидан, қисман трансплантатнинг мослашув фенотипини кўрсатади: портал оқимнинг сақланиб юқори туриши, артериал диастолик оқимнинг етарли тикланмаслиги ва веноз спектрнинг нормаллашмаслиги клиник дисфункциядан олдин хавфни кўрсатиши мумкин [16, 20]. Бироқ мазкур комбинацияни тайёр универсал қоида деб қабул қилиш эмас, уни проспектив стандартлаштирилган тадқиқотларда текшириш зарур.

Портал босим ва оқимни камайтириш бўйича далиллар ҳам бир хил эмас. Ogura ва Troisi ишлари кичик трансплантатда портал юкламани назорат қилиш зарурлигини кўрсатган [17]; Vasavada ва ҳаммуаллифлар портал оқимни эрта дисфункциянинг муҳим предиктори деб баҳолаган [20]. Бироқ 2025 йилги рандомизацияланган тадқиқотда селезен артериясини боғлаш портал гемодинамикани пасайтирган бўлса-да, кенг ЭАД якуний нуқтасини ишончли камайтирмаган [13]. Бу натижа ДУТда “оқим юқори” деган хулоса аралашув учун автоматик кўрсатма эмаслигини, механизм ва клиник фенотипни аниқлаш зарурлигини кўрсатади.

Морфометрик хавф ҳам қатъий тақдир эмас. Халқаро кўп марказли таҳлил ультрапаст трансплантат–реципиент вазн нисбатига эга трансплантатлар эксперт марказларда қониқарли натижа бериши мумкинлигини кўрсатди [15]. Демак, допплер мониторингининг вазифаси “кичик трансплантатни жазолаш” эмас, унинг ҳақиқий гемодинамик мослашувини кузатишдир. Паст морфометрик кўрсаткич нормаллашувчи портал ва артериал траектория билан компенсацияланган бўлиши мумкин; аксинча, морфометрик жиҳатдан етарли трансплантат веноз конгестия ёки техник муаммо туфайли функционал кичиклашиши мумкин.

ЭАДни Olthoff мезонлари ва LDLTга мос қайта таърифлар стандартлаштирди [12-14]. 2026 йилги EAGLE-LDLT модели эрта трансплантат етишмовчилиги хавфини кўп марказли маълумотлар асосида баҳолайди [20]. Бундай лаборатор-клиник моделлар “қайси беморда натижа оғир бўлади?” деган саволга жавоб беради; ДУТ эса “қайси тузатилиши мумкин бўлган гемодинамик механизм ҳозир устун?” деган саволни қўяди. Энг тўғри стратегия уларни рақобатчи эмас, бир-бирини тўлдирувчи восита сифатида қўллашдан иборат.

Серияли динамика: бир марталик чегарадан устун тамойил. Клиник ахборот кўпинча абсолют қийматда эмас, унинг йўналишида жойлашган. Физиологик мослашувда дастлаб юқори бўлган портал тезлик пасайиб, артериал диастолик оқим тикланади, RI ўрта диапазонга яқинлашади ва веноз спектр фазалилиги яхшиланади. Хавфли траекторияда эса аномалия сақланади ёки бир томир ҳавзасидаги ўзгариш бошқа ҳавзалар билан зиддиятга киради. Масалан, портал оқим кучли сақланган ҳолда артериал оқим сусайиши ёки веноз конгестиянинг кучайиши алоҳида сондан кўра муҳимроқ.

Серияли баҳолашнинг яна бир афзаллиги ҳар бир беморни ўзи билан таққослашдир. Турли аппаратлар, операторлар ва трансплантат анатомияси сабаб универсал референс диапазонлар кенг. Биринчи сифатли текширув шахсий базавий ҳолатни белгилайди; кейинги ўзгаришлар шу ёзувга нисбатан талқин қилинади. Бу ёндашув ҳам нотўғри мусбат шубҳаларни, ҳам клиник аҳамиятли прогрессив ўзгаришни ўтказиб юборишни камайтиради [17, 19].

Бироқ “кўпроқ текширув — доимо яхшироқ” деган қоида ҳам тўғри эмас. Текширувлар сони ортиши артефакт ва тасодифий четланишларни кўпайтириши, КТА ва инвазив ангиографияга ортиқча йўллашга олиб келиши мумкин [11]. Шунинг учун ҳар

бир марказ техник хавф, операция тури, ресурслар ва маҳаллий асоратлар частотасига мос протокол тузиши; юқори хавфли беморда назоратни кучайтириши, барқарор беморда эса клиник жиҳатдан асосланган интерваллларни қўллаши керак.

Ўлчов ва ҳисоботни стандартлаштириш. ДУТнинг энг катта заиф томони операторга боғлиқликдир. Текширув натижаси аппарат пресети, рангли шкала, девор фильтри, спектрал sample volume, инсонация бурчаги, ўлчов жойи ва беморнинг нафас фазасига боғлиқ. Илмий мақола ёки клиник реестрда фақат “portal velocity” ёки “RI” устунини сақлаш етарли эмас; ўлчов қандай шароитда олингани ҳам маълумотнинг бир қисми ҳисобланади.

Портал венада анастомоз ва анатомик бир хил сегментдан ўлчаш, ички диаметрни бир хил фазада баҳолаш, спектрни камида бир неча юрак цикли давомида ёзиш керак. Жигар артериясида анастомозга яқин ҳамда дистал интраҳепатик тармоқлар алоҳида кўрилади; бурчак имкони борича 60°дан оширилмайди. Жигар веналарида қайси вена, анастомозга нисбатан жойлашув ва нафас/сунъий нафас ҳолати аниқ қайд этилади. Ҳар бир шубҳали натижа DICOM тасвири ва спектрал тўлқин билан архивланиши шарт.

Текширув вақтида ўрта артериал босим, юрак уриши, марказий веноз босим, вазопрессор дозаси ва сунъий нафаснинг мусбат экспиратор босими каби контекст кўрсаткичлар ҳам киритилса, талқин сезиларли яхшиланади. Масалан, паст EDV вазоспазмданми, системали гипотензияданми ёки портал буфер жавобиданми — клиник контекстсиз ажратиш қийин. Хавфли паттернни тасдиқлашда иккинчи тажрибали мутахассис ёки марказий қайта ўқиш механизми мақбул.

Ҳисоботда факт ва талқин ажратилиши керак. Факт қисмида томир очиқлиги, оқим йўналиши ва ўлчанган параметрлар; талқин қисмида “физиологик эрта ўзгариш эҳтимоли”, “механик асоратдан шубҳа”, “серияли қайта баҳолаш зарур” каби эҳтимолга асосланган хулоса берилади. Бу клиницистни бир сонга боғлаб қўймайди ва кейинги қарорни аниқроқ йўналтиради.

3-жадвал. ТДЖТдан кейин ДУТни стандартлаштириш учун минимал маълумотлар тўплами

Блок	Мажбурий маълумот	Қандай хатони камайтиради	Амалий изоҳ
Вақт ва клиник ҳолат	Реперфузия/операциядан ўтган вақт, MAP, юрак уриши, вазопрессор, CVP, сунъий нафас	Гемодинамик контекстсиз нотўғри талқин	Ҳар бир серияли текширувда қайд этилади
Портал вена	Оқим йўналиши, ўлчов жойи, ички диаметр, вақт бўйича ўртача тезлик, анастомоз ҳолати	Чизиқли тезликни ҳажмий оқим билан тенглаштириш	Бир хил анатомик сегмент ва бир хил техника
Жигар артерияси	PSV, EDV, RI, тезланиш вақти, анастомоз ва дистал тармоқлар	Фақат RIга таяниш ва стенозни ўтказиб юбориш	Бурчак, рангли шкала ва sample volume сақланади
Жигар веналари/IVC	Текширилган вена номи, фазалилик, анастомоз, сегментар конгестия, IVC	Бир периферик спектрни бутун трансплантатга умумлаштириш	Операция протоколидаги веноз реконструкция харитаси билан боғланади
Сифат назорати	DICOM, оператор коди, такрорий ўлчов, шубҳали ҳолатда иккинчи ўқиш	Операторлараро фарқ ва audit имкони йўқлиги	Регистр ва илмий таҳлил учун мажбурий

Қарама-қарши далиллар ва талқин чегаралари. Биринчи қарама-қаршилик юқори RIга тегишли. Айрим серияларда у эрта дисфункция ёки оғир натижа билан боғланган, бошқа ишлар эса нормал очиқ артерияларда ҳам вақтинча юқори RI кенг тарқалганини кўрсатган [16, 17, 19]. Фарқнинг сабаби текширув вақти, реципиент оғирлиги, вазопрессорлар, трансплантат тури ва якуний нуқталарнинг бир хил эмаслигидир. Шу боис RIнинг прогноз қиймати динамик ва кўп омилли контекстда текширилиши лозим.

Иккинчи қарама-қаршилик режали мониторингнинг интенсивлиги билан боғлиқ. Интенсив назорат эрта ЖАТни клиник белгилардан олдин топиши мумкин [3], аммо кенг популяцияда мусбат прогноз қиймати паст бўлиши ва кўп "шубҳали, аммо асоратсиз" натижалар бериши мумкин [11]. Амалий ечим — барча беморда сифатли базавий текширув, кейин эса жарроҳлик анатомияси, қон томир калибри, гемодинамик беқарорлик ва лаборатор динамикага асосланган хавфга мослаштирилган назоратдир.

Учинчи қарама-қаршилик КҲТС ва портал гиперперфузияни тенглаштиришдир. Портал юклама муҳим механизм, аммо КҲТС кўп омилли синдром; веноз чиқиш, артериал кислород етказилиши, донор паренхимаси сифати ва реципиент захираси ҳам натижани белгилайди [7-10, 20]. Гемодинамик модуляциянинг физиологик самараси клиник якуний нуқтани ҳар доим яхшиламаслиги 2025 йилги рандомизацияланган тадқиқотда намоён бўлди [13]. Демак, допплер белгиси аралашувга автоматик буйруқ эмас, сабабий фенотипни аниқлаш воситасидир.

Тўртинчи чеклов — марказлар ўртасида ташқи кўчирувчанлик. Бир марказдаги аппарат, оператор тажрибаси, веноз реконструкция техникаси ва қон оқимини бошқариш сиёсати бошқа марказдан фарқ қилади. Шунинг учун маҳаллий чегаралар ички валидациядан ўтказилмаса, уларни универсал стандарт деб бериш мумкин эмас. Халқаро адабиётдаги умумий паттернлар амалиётга мослаштирилади, аммо ҳар бир миллий дастур ўзининг сифат назорати ва валидацион маълумотларини шакллантириши зарур.

Ўзбекистон шароитида амалий ва илмий истиқболлар. Ўзбекистонда ТДЖТ дастурининг шаклланиши ва дастлабки 40 операция натижаларининг нашр қилиниши ушбу юқори технологик ёрдамни миллий тизимда амалга ошириш мумкинлигини кўрсатди [18]. 2026 йилдаги веноз реконструкция бўйича тажриба эса қисман трансплантатда индивидуал анатомик қарорлар ва узоқ муддатли мониторингнинг аҳамиятини кучайтирди [18]. Кейинги босқич фақат операциялар сонини ошириш эмас, натижаларни стандартлаштирилган маълумотлар орқали илмий бошқаришдан иборат.

Миллий ёки марказлараро проспектив регистрда ДУТнинг аниқ вақти, аппарат модели, оператор, томирларнинг ўлчов жойи, системали гемодинамика ва тасдиқловчи КТА/ангиография натижалари бирлаштирилиши керак. Қон-томир асоратлари, КҲТС ва ЭАД бир-биридан мустақил, олдиндан белгиланган таърифлар билан кодланса, допплер паттернларининг ҳақиқий диагностик ва прогноз қийматини баҳолаш мумкин бўлади.

Ташкилий жиҳатдан уч даражали тизим мақбул: операция хонасида базавий томир харитаси; реанимацияда стандарт серияли назорат; шубҳали ҳолатда трансплантолог, ультратовуш мутахассиси ва интервенцион радиолог иштирокида тезкор консилиум. ДУТ тасвирларини DICOM шаклида сақлаш, иккиламчи қайта ўқиш ва операторлараро мувофиқликни даврий баҳолаш миллий сифат тизимининг таркибий қисми бўлиши керак.

Илмий жиҳатдан энг муҳим йўналиш — бир марталик чегаралар эмас, вақтга боғлиқ кўп томирли траекторияларни проспектив текшириш. Бундай тадқиқотлар техник асоратни физиологик мослашувдан эртароқ ажратиш, КҲТС механизмини аниқлаш ва тасвирлаш натижаларини лаборатор прогноз моделлари билан бирлаштириш имконини беради. Шу орқали маҳаллий маълумотлар халқаро далилларни

такрорлашдан ташқари, Ўзбекистон реципиентларига мос клиник қарорларни шакллантиради.

Хулоса. Тирик донордан жигар трансплантациясидан кейинги эрта допплер ультратовуш мониторинги техник қон-томир асоратларини аниқлаш билан чекланмайди; у қисман трансплантатнинг портал, артериал ва веноз мослашувини динамик баҳолайди. Бир марталик юқори портал тезлик, юқори ёки паст RI ва монофазали веноз спектр кўп ҳолларда етарли спецификликка эга эмас. Талқин томир очиқлиги, системали гемодинамика, серияли ўзгариш йўналиши ва клиник-лаборатор ҳолатни бирлаштирганда ишончли бўлади.

Артериал оқимнинг йўқолиши, сақланиб қолувчи tardus-parvus спектри, портал оқимнинг кескин сусайиши ёки реверсияси, анастомозда прогрессив локал тезланиш ва давомли веноз монофазалик шошилинч тасдиқловчи текширувни талаб қилади. КҲТС ва ЭАДни эса ДУТнинг ўзи билан ташхислаб бўлмайди; у альтернатив техник сабабларни ажратиш ва гемодинамик фенотипни кўрсатишга хизмат қилади.

Ўзбекистонда ТДЖТ дастурининг кейинги сифат босқичи стандарт операцион протокол, DICOM архиви, клиник гемодинамика билан интеграция қилинган проспектив регистр ва марказлараро валидацияни талаб қилади. Шунда ДУТ алоҳида рақамлар йиғиндиси эмас, трансплантат хавфсизлигини таъминловчи такрорланувчан ва клиник қарорга йўналтирилган мониторинг тизимига айланади.

АДАБИЁТЛАР

1. Abdelaziz O., Attia H. Doppler ultrasonography in living donor liver transplantation recipients: intra- and post-operative vascular complications. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(27):6145–6172. doi:10.3748/wjg.v22.i27.6145.

2. Brookmeyer C.E., Bhatt S., Fishman E.K., Sheth S. Multimodality imaging after liver transplant: top 10 important complications. RadioGraphics. 2022;42(3):702–721. doi:10.1148/rg.210108.

3. Chiang P.L., Cheng Y.F., Huang T.L., et al. Intensive Doppler ultrasonography for early detection of hepatic artery thrombosis after adult living donor liver transplantation. Annals of Transplantation. 2020;25:e924336. doi:10.12659/AOT.924336.

4. Delgado-Moraleda J.J., Ballester-Vallés C., Martí-Bonmatí L. Role of imaging in the evaluation of vascular complications after liver transplantation. *Insights into Imaging*. 2019;10:78. doi:10.1186/s13244-019-0759-x.

5. Di Martino M., Rossi M., Mennini G., et al. Imaging follow-up after liver transplantation. *British Journal of Radiology*. 2016;89(1064):20151025. doi:10.1259/bjr.20151025.

6. Durairaj M.S., Pamecha V., Bhangui P., et al. Middle hepatic vein reconstruction in adult living donor liver transplantation using right lobe graft: a randomized controlled trial. *British Journal of Surgery*. 2021;108(12):1426–1432. doi:10.1093/bjs/znab346.

7. Hakeem A.R., Mathew J.S., Vinaixa Aunés C., et al. Preventing small-for-size syndrome in living donor liver transplantation: guidelines from the ILTS-iLDLT-LTSI Consensus Conference. *Transplantation*. 2023;107(10):2203–2215. doi:10.1097/TP.0000000000004769.

8. Ikegami T., Tsunematsu M., Onda S., et al. Essential updates 2024/2025: history, pathogenesis, definition, prevention, and management of small-for-size syndrome in living-donor liver transplantation. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2026;10(1):35–41. doi:10.1002/ags3.70088.

9. Kirchner V.A., Shankar S., Victor D.W., et al. Management of established small-for-size syndrome in post living donor liver transplantation: medical, radiological, and surgical interventions. *Transplantation*. 2023;107(10):2238–2246. doi:10.1097/TP.0000000000004771.

10. Kow A.W.C., Liu J., Patel M.S., et al. Post living donor liver transplantation small-for-size syndrome: definitions, timelines, biochemical, and clinical factors for diagnosis. *Transplantation*. 2023;107(10):2226–2237. doi:10.1097/TP.0000000000004770.

11. Minciuna I., den Hoed C., van der Meer A.J., et al. The yield of routine post-operative Doppler ultrasound to detect early post-liver transplantation vascular complications. *Transplant International*. 2023;36:11611. doi:10.3389/ti.2023.11611.

12. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B., et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. Liver Transplantation. 2010;16(8):943–949. doi:10.1002/lt.22091.

13. Pamecha V., Tharun G., Patil N.S., et al. Graft inflow modulation by splenic artery ligation for portal hyperperfusion does not decrease rates of early allograft dysfunction in adult live donor liver transplantation: a randomized control trial. *Annals of Surgery*. 2025;281(4):561–572. doi:10.1097/SLA.0000000000006369.

14. Pomposelli J.J., Goodrich N.P., Emond J.C., et al. Patterns of early allograft dysfunction in adult live donor liver transplantation: the A2ALL experience. *Transplantation*. 2016;100(7):1490–1499. doi:10.1097/TP.0000000000001240.

15. Reddy M.S., Rammohan A., Gupta S., et al. International multicenter study of ultralow graft-to-recipient weight ratio grafts in adult living donor liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2024;24(12):2246–2257. doi:10.1016/j.ajt.2024.06.013.

16. Salman A., Sholkamy A., Salman M., et al. Study of early postoperative Doppler changes post living donor liver transplantation and their impact on early mortality and small-for-size syndrome: a retrospective study. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:309–317. doi:10.2147/IJGM.S280456.

17. Sanyal R., Zarzour J.G., Ganeshan D.M., Bhargava P., Lall C.G., Little M.D. Postoperative Doppler evaluation of liver transplants. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2014;24(4):360–366. doi:10.4103/0971-3026.143898.

18. Semash K., Dzhanbekov T., Akbarov M., et al. Implementation of a living donor liver transplantation program in the Republic of Uzbekistan: a report of the first 40 cases. *Clinical Transplantation and Research*. 2024;38(2):116–127. doi:10.4285/ctr.24.0013.

19. Stell D., Downey D., Marotta P., et al. Prospective evaluation of the role of quantitative Doppler ultrasound surveillance in liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2004;10:1183–1188. doi:10.1002/lt.20231.

20. Wehrle C.J., Fujiki M., Satish S., et al. Mechanisms and management of graft inflow and outflow in liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2025;83(6):1427–1442. doi:10.1016/j.jhep.2025.06.024.

UO'K: 613.2:614.31:616-084(575.1)

OZIQ-OVQAT XAVFSIZLIGI XAVF OMILLARI BILAN BOG'LIQ KASALLIKLAR PROFILAKTIKASINING ZAMONAVIY YONDASHUVLARI VA USLUBIY MUAMMOLARI

Rasulov Fozil Xasanovich *- Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti Mikrobiologiya, virusologiya, immunologiya kafedrasi mudiri, t.f.n., dotsent.*
Xakimov Rahmatillo Abdusalomovich *- **Central Azian Medical University Xalqaro tibbiyot universiteti** katta o'qituvchisi.*

Tadqiqot maqsadi. Oziq-ovqat xavfsizligi xavf omillari bilan bog'liq kasalliklar profilaktikasi bo'yicha zamonaviy dalillar bazasini kasallik yuki, xavf omillari tuzilmasi, boshqaruv tizimlari va aholiga qaratilgan aralashuvlarni adabiyotlar tahlili asosida qiyosiy baholash va uslubiy muammolarni aniqlash.

Annotatsiya. Mazkur maqolada global epidemiologik sintezlar, sistematik sharhlar, metaanalizlar hamda xalqaro va milliy me'yoriy hujjatlar tahlil qilingan. Tahlil natijasida oziq-ovqat orqali yuqadigan kasalliklarning global yuki yiliga 600 million kasallanish holati, 420 ming o'lim va 33 million DALYni tashkil etishi, o'limning uchdan bir qismi (125 ming) besh yoshgacha bolalar hissasiga to'g'ri kelishi tasdiqlangan. Xavf omillari qamrovi 31 tadan 42 taga kengaytirilib, unga birinchi marta og'ir metallar kiritilgan. Boshqaruv tizimlari samaradorligi masalasida hal etilmagan qarama-qarshilik aniqlanib, uning ildizi jarayon va yakuniy natija ko'rsatkichlarining almashtirilishida ekani ko'rsatilgan. Aholiga va oziq-ovqat bilan ishlovchi xodimlarga qaratilgan ta'lim aralashuvlarining samaradorligi metaanalitik darajada isbotlangan. Markaziy Osiyo mintaqasiga oid dalillar bazasi o'ta cheklangan: 20 ta manbadan faqat bittasi mintaqaga bevosita tegishli.

Materiallar va usullar. PubMed, Springer Nature ma'lumotlar bazalarida hamda O'zbekiston Respublikasi qonunchilik ma'lumotlari milliy bazasida (lex.uz) 2017–2026-yillar oralig'ida qidiruv o'tkazildi. Kiritish mezonlari: global yoki mintaqaviy epidemiologik sintezlar, sistematik sharhlar va metaanalizlar, xalqaro tashkilotlarning rasmiy hujjatlari, amaldagi milliy me'yoriy hujjatlar. Yakuniy tahlilga 20 ta manba tanlab olindi. Tahlil tematik guruhlash va dalillar darajasi bo'yicha tanqidiy baholash usullari bilan bajarildi.

Xulosa. Profilaktik chora-tadbirlar samaradorligi jarayon ko'rsatkichlari orqali emas, balki yakuniy epidemiologik ko'rsatkichlar orqali baholanishi lozim. Mintaqada aholining oziq-ovqat xavfsizligi bo'yicha bilimi va amaliyotini o'rganish hamda kimyoviy ekspozitsiyaning kompleks bahosini olish birinchi darajali ilmiy vazifa hisoblanadi.

Kalit so'zlar: oziq-ovqat xavfsizligi, alimentar kasalliklar, xavf omillari, profilaktika, kasallik yuki, HACCP, og'ir metallar, Markaziy Osiyo.

Цель исследования. Сравнительная оценка современной доказательной базы по профилактике заболеваний, связанных с факторами риска пищевой безопасности бремени болезней, структуры факторов риска, систем управления и вмешательств, направленных на население, на основе анализа литературы и выявление методологических проблем.

Аннотация. В статье проанализированы глобальные эпидемиологические синтезы, систематические обзоры, метаанализы, а также международные и национальные нормативные документы. Установлено, что глобальное бремя болезней пищевого происхождения составляет 600 миллионов случаев заболеваний, 420 тысяч смертей и 33 миллиона DALY в год, причём треть смертей (125 тысяч) приходится на детей до пяти лет. Охват факторов риска расширен с 31 до 42, в перечень впервые включены тяжёлые металлы. Выявлено неразрешённое противоречие в вопросе

эффективности систем управления пищевой безопасностью; показано, что его корень заключается в подмене конечных показателей результата показателями процесса. Эффективность образовательных вмешательств, направленных на население и работников пищевой сферы, подтверждена на метаналитическом уровне. Доказательная база по региону Центральной Азии крайне ограничена: из 20 источников лишь один относится непосредственно к региону.

Материалы и методы. Поиск проведён в базах данных PubMed, Springer Nature и в Национальной базе данных законодательства Республики Узбекистан (lex.uz) за период 2017–2026 годов. Критерии включения: глобальные или региональные эпидемиологические синтезы, систематические обзоры и метаанализы, официальные документы международных организаций, действующие национальные нормативные акты. В окончательный анализ включено 20 источников. Анализ выполнен методами тематической группировки и критической оценки по уровню доказательности.

Заключение. Эффективность профилактических мероприятий должна оцениваться не по показателям процесса, а по конечным эпидемиологическим показателям. Изучение знаний и практик населения региона в области пищевой безопасности, а также получение комплексной оценки химической экспозиции являются первоочередными научными задачами.

Ключевые слова: пищевая безопасность, алиментарно-зависимые заболевания, факторы риска, профилактика, бремя болезней, ХАССП, тяжёлые металлы, Центральная Азия.

Objective. To perform a comparative appraisal of the contemporary evidence base on the prevention of diseases associated with food safety risk factors disease burden, hazard structure, management systems, and population-directed interventions based on a literature analysis, and to identify methodological problems.

Abstract. This article analyses global epidemiological syntheses, systematic reviews, meta-analyses, and international and national regulatory documents. The global burden of foodborne disease was confirmed to amount to 600 million illnesses, 420 000 deaths, and 33 million DALYs annually, with one third of deaths (125 000) occurring in children under five years of age. The hazard scope of the estimates has been expanded from 31 to 42, with heavy metals included for the first time. An unresolved contradiction was identified regarding the effectiveness of food safety management systems; its root was shown to lie in the substitution of final outcome indicators by process indicators. The effectiveness of educational interventions directed at the population and at food handlers is confirmed at the meta-analytical level. The evidence base for the Central Asian region is extremely limited: of 20 sources, only one relates directly to the region.

Materials and Methods. A search was conducted in the PubMed and Springer Nature databases and in the National Database of Legislation of the Republic of Uzbekistan (lex.uz) for the period 2017–2026. Inclusion criteria were global or regional epidemiological syntheses, systematic reviews and meta-analyses, official documents of international organisations, and national regulatory acts in force. Twenty sources were included in the final analysis. Thematic grouping and critical appraisal by level of evidence were applied.

Conclusion. The effectiveness of preventive measures should be assessed through final epidemiological outcomes rather than process indicators. Studying the food safety knowledge and practices of the regional population and obtaining a comprehensive assessment of chemical exposure constitute priority scientific tasks.

Keywords: food safety, foodborne disease, risk factors, prevention, disease burden, HACCP, heavy metals, Central Asia.

Dolzarbligi. Oziq-ovqat mahsulotlarining xavfsizligi jamoat salomatligini saqlashning asosiy shartlaridan biri bo‘lib qolmoqda. Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining hisob-kitoblariga ko‘ra, dunyoda yiliga taxminan 600 million kasallanish holati oziq-ovqat orqali yuqadigan xavf omillari bilan bog‘liq bo‘lib, 420 ming kishi hayotdan ko‘z yumadi, umumiy yuk esa 33 million nogironlik hisobga olingan hayot yillarini (DALY) tashkil etadi [8]. Ushbu yukning taqsimoti notekis: o‘lim holatlarining 125 mingi, ya’ni deyarli uchdan bir qismi besh yoshgacha bo‘lgan bolalar hissasiga to‘g‘ri keladi, holbuki bu yosh guruhi dunyo aholisining atigi to‘qqiz foizini tashkil qiladi. Nozologik tuzilmani batafsil tahlil qilgan sintezga ko‘ra, o‘rganilgan yigirma ikkita bakterial, protozoy va virusli kasallik 2010-yilda ikki milliard holat va bir milliondan ortiq o‘lim keltirib chiqargan; ulardan 29 foizi aynan ifloslangan oziq-ovqat orqali yuqqan [10].

So‘nggi yillarda muammoning ilmiy talqinida sezilarli o‘zgarish yuz berdi: kasallik yukini baholash metodologiyasining yangilangan tahririda xavf omillari qamrovi o‘ttiz bittadan qirq ikkitaga kengaytirildi va ro‘yxatga birinchi marta og‘ir metallar - margimush, kadmiy, qo‘rg‘oshin hamda metilsimob - kiritildi [5]. Bu sof texnik yangilanish emas, balki paradigma o‘zgarishi bo‘lib, oziq-ovqat xavfsizligini o‘tkir yuqumli patologiya doirasidan chiqarib, surunkali nokommunikativ kasalliklar bilan bog‘lashni taqozo etadi. Muammoning iqtisodiy o‘lchami ham baholangan: past va o‘rta daromadli mamlakatlarda yillik zarar 100 milliard AQSh dollaridan oshadi [9].

O‘zbekiston Respublikasida soha munosabatlari 2025-yil 3-fevralda qabul qilingan bazaviy qonun bilan yagona doiraga birlashtirildi [1], ya’ni milliy me’yoriy baza tarkibiy jihatdan shakllangan deb baholanishi mumkin. Biroq mintaqaga oid ilmiy dalillar bazasining holati alohida tahlilni talab qiladi. Mazkur sharh 20 ta zamonaviy ilmiy manbani ko‘rib chiqish asosida bajarildi.

Tadqiqot maqsadi. Oziq-ovqat xavfsizligi xavf omillari bilan bog‘liq kasalliklar profilaktikasi bo‘yicha zamonaviy dalillar bazasini qiyosiy baholash, uslubiy muammolarni aniqlash hamda Markaziy Osiyo mintaqasiga oid ilmiy bo‘shliqlarni belgilash.

Materiallar va usullar. Qidiruv PubMed va Springer Nature bibliografik ma’lumotlar bazalarida, shuningdek O‘zbekiston Respublikasi qonunchilik ma’lumotlari milliy bazasida (lex.uz) o‘tkazildi. Nashr yillari 2015–2026 yillar bilan chegaralandi; ushbu chegara Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining kasallik yukini baholash bo‘yicha birinchi yirik hisoboti chop etilgan yildan boshlanadi. Qidiruv kalit so‘zlari: “food safety”, “foodborne disease”, “risk factors”, “prevention”, “disease burden”, “HACCP”, “risk-based inspection”, “food handling practices”, “heavy metals in food”, “Central Asia”.

Kiritish mezonlari: global yoki mintaqaviy miqyosdagi epidemiologik sintezlar; sistematik sharhlar va metaanalizlar; xalqaro tashkilotlarning rasmiy standart va strategiya hujjatlari; O‘zbekiston Respublikasining amaldagi me’yoriy-huquqiy hujjatlari; to‘liq matn yoki rasmiy annotatsiyaning mavjudligi. Chiqarish mezonlari: alohida texnologik jarayonga bag‘ishlangan tor ixtisoslashgan ishlar; hajmi uch sahifadan kam bo‘lgan anjuman tezislari; iqtisodiy ta’minot masalalariga bag‘ishlangan, gigiyenik mazmunga ega bo‘lmagan nashrlar. Yakuniy tahlilga 20 ta manba kiritildi.

Tahlil ikki bosqichda bajarildi. Birinchi bosqichda manbalar tematik guruhlarga ajratildi: kasallik yuki va uning evolyutsiyasi; xavf omillari tuzilmasi; me’yoriy asoslar; boshqaruv tizimlari; aholiga qaratilgan aralashuvlar; mintaqaviy dalillar. Ikkinchi bosqichda har bir manba dalillar darajasi bo‘yicha baholandi; mezonlar sifatida tadqiqot dizayni, natija ko‘rsatkichlarining turi (jarayon yoki yakuniy) hamda geografik vakillik olindi.

Tadqiqot natijalari va uning muhokamasi. Tahlilga kiritilgan 20 ta manbaning tarkibi: global epidemiologik sintezlar - 4 ta (20 %), sistematik sharhlar va metaanalizlar - 5 ta (25 %), xalqaro standart va strategiya hujjatlari - 2 ta (10 %), milliy me’yoriy hujjat - 1 ta (5 %), original tadqiqotlar va tahliliy sharhlar - 8 ta (40 %). Geografik taqsimot: xalqaro (global) miqyos - 11 ta

(55 %), Yevropa va Shimoliy Amerika - 5 ta (25 %), Afrika va Janubiy Osiyo - 3 ta (15 %), Markaziy Osiyo - 1 ta (5 %).

Kasallik yuki va uning o‘lchov chegaralari. Global yukni baholash bo‘yicha dalillar bazasi eng ishonchli qismni tashkil etadi. 2015-yilda chop etilgan ikkita parallel sintez [8, 10] hozirgacha asosiy manba bo‘lib qolmoqda. Ularning uslubiy yutug‘i kasallikning umumiy yukidan aynan oziq-ovqat omiliga bog‘liq ulushni ajratib olish imkonini bergan atributiv ulush ko‘rsatkichini kiritishdadir; ushbu ko‘rsatkich profilaktika samaradorligining nazariy chegarasini belgilaydi. 2026-yilda nashr etilgan yangilangan hisob-kitoblarda diareyaviy va nodiareyaviy enterik kasalliklar alohida guruhlarga ajratildi [11], bu esa ularning epidemiologik xulq-atvori va nazorat qilinishidagi farqni hisobga olish zaruratini aks ettiradi.

Xavf omillari tuzilmasining kengayishi. Metodologiyaning yangilangan tahririda og‘ir metallarning kiritilishi [5] kimyoviy xavf omillari yo‘nalishidagi tadqiqotlarga yangi turtki berdi; oziq-ovqat mahsulotlarida og‘ir metallar kontaminatsiyasini baholash bo‘yicha ishlar soni ortmoqda [12]. Markaziy Osiyo mintaqasiga bevosita tegishli tadqiqotda mintaqadagi suv havzalari va baliq mahsulotlari orqali aholining toksik metallarga ekspozitsiyasi tasdiqlangan [20]; ushbu ish og‘ir metallarning oziq-ovqat zanjiri orqali kirib kelishi mintaqada nazariy emas, o‘lchangan hodisa ekanini ko‘rsatadi. Bundan tashqari, iqlim o‘zgarishi mustaqil xavf modifikatori sifatida e’tirof etilgan: harorat va namlik rejimining o‘zgarishi patogen mikroorganizmlar hamda mikotoksin hosil qiluvchi zamburug‘larning tarqalish arealini kengaytiradi va mahsulotning saqlanish muddatini qisqartiradi [6].

Me’yoriy asoslarning evolyutsiyasi. Xalqaro me’yoriy bazaning bazaviy hujjati 2020-yilgi tahririda muhim konseptual o‘zgarishga uchradi: unga oziq-ovqat xavfsizligi madaniyati tushunchasi birinchi marta rasmiy me’yoriy kategoriya sifatida kiritildi [4]. Global strategiya darajasida a’zo davlatlar oldiga xavfga asoslangan nazorat tizimlarini qurish va kasallik yukini muntazam monitoring qilish vazifasi qo‘yilgan [16]. Milliy darajada bazaviy qonunning qabul qilinishi [1] me’yoriy tizimning shakllanganini ko‘rsatadi, biroq uning amaliy samaradorligi va xalqaro tavsiyalarga muvofiqligi mustaqil ilmiy baholanmagan.

Boshqaruv tizimlari samaradorligi: hal etilmagan qarama-qarshilik. Adabiyotlarda oziq-ovqat xavfsizligi menejmenti tizimlarining samaradorligi masalasida aniq ziddiyat kuzatiladi. Bir tomondan, tizimlarni joriy etish xavfsizlik muammosining yechimi sifatida taqdim etiladi. Ikkinchi tomondan, empirik tadqiqotlar boshqa manzarani beradi: korxona darajasidagi hujjatlashtirilgan menejment tizimining mavjudligi o‘z-o‘zidan real xavfning pasayishini kafolatlamaydi [2]. Oziq-ovqat xavfsizligi bo‘yicha yuzaga kelgan hodisalarning umumiy hissa qo‘shuvchi omillarini tahlil qilgan ishda aksariyat holatlarda muammoning ildizi me’yoriy talablarning yo‘qligida emas, balki mavjud talablarning amalda bajarilmasligida ekani ko‘rsatilgan [13]. Xavfga yo‘naltirilgan tekshiruv modellari bo‘yicha sistematik sharhda ilmiy tadqiqotlarda statistik jihatdan tasdiqlangan xavf omillari bilan amaliyotda qo‘llaniladigan tekshiruv mezonlari o‘rtasida sezilarli tafovut mavjudligi aniqlangan [19].

Ushbu ziddiyat mazmuniy emas, balki o‘lchov xarakteriga ega. Tizimlarni joriy etishni yechim sifatida taqdim etuvchi ishlarda natija ko‘rsatkichi sifatida tizimning joriy etilgani, sertifikat olinishi yoki hujjatlarning rasmiylashtirilgani qayd etiladi - bular jarayon ko‘rsatkichlaridir. Tanqidiy ishlarda esa mezon sifatida kasallanish darajasi, kasallik o‘choqlari soni yoki laborator nomuvofiqlik ulushi olinadi - bular yakuniy natija ko‘rsatkichlaridir [2, 13, 19]. Boshqacha aytganda, tomonlar turli o‘lchov birliklarida bahs yuritmoqda va ziddiyat metodologik tarzda hal etilmagunicha davom etaveradi. Ushbu kuzatuvda vaqt qatlami ham sezilarli: tavsifiy va apologetik ishlar asosan o‘n yillikning birinchi yarmiga, tanqidiy va empirik ishlar esa keyingi davrga to‘g‘ri keladi - soha formal joriy etish bosqichidan samaradorlikni o‘lchash bosqichiga o‘tmoqda.

Aholiga qaratilgan aralashuvlar: isbotlangan samara. Dalillar iyerarxiyasining eng yuqori pog'onasini ushbu yo'nalishdagi metaanalizlar egallaydi. Iste'molchilar uchun o'tkazilgan oziq-ovqat xavfsizligi bo'yicha ta'lim aralashuvlarining samaradorligi sistematik sharh va metaanaliz orqali tasdiqlangan [18]; xuddi shunday natija oziq-ovqat bilan ishlovchi xodimlarni o'qitish bo'yicha ham olingan [17]. Past va quyi o'rta daromadli mamlakatlar shahar iste'molchilarining bilimi, munosabati va amaliyotini umumlashtirgan qamrovli sharh ushbu guruh mamlakatlar uchun uslubiy ramka beradi [3]. Xulq-atvor ko'rsatkichini bevosita klinik natija bilan bog'lagan tadqiqotda onalarning gigiyena va oziq-ovqat bilan muomala amaliyoti kichik yoshdagi bolalarda diareya xavfining prediktori sifatida asoslangan [14] - bu KAP tadqiqotlarida kam uchraydigan yondashuvdir.

Mintaqaviy dalillar bazasi. Tahlil natijasida mintaqaviy vakillik eng jiddiy cheklov sifatida aniqlandi. Oziq-ovqat bozori bilan bog'liq jamoat salomatligi xavflarini umumlashtirgan sistematik sharh mavjud bo'lsa-da [7], Markaziy Osiyo mamlakatlariga oid empirik ma'lumotlar deyarli keltirilmagan. Mintaqaga bevosita tegishli yagona ishonchli manba baliq va suv mahsulotlaridagi toksik metallar bilan cheklangan [20]. O'zbekiston aholisining oziq-ovqat xavfsizligi bo'yicha bilimi, munosabati va amaliyotini o'rgangan nashr aniqlanmadi. Shuni ham qayd etish lozimki, terminologik jihatdan "food safety" (mahsulot zararsizligi) va "food security" (oziq-ovqat bilan ta'minlanganlik) tushunchalarining chalkashtirilishi mintaqaviy adabiyotda saqlanib qolmoqda, holbuki bu uch maqsad - ta'minot, zararsizlik va sog'lom ovqatlanish - har doim bir yo'nalishda harakat qilmaydi [15].

Xulosalar.

1. Oziq-ovqat orqali yuqadigan kasalliklarning global yuki ishonchli o'lchangan (600 million kasallanish, 420 ming o'lim, 33 million DALY yiliga) va u jamoat salomatligining birinchi darajali muammosi hisoblanadi; yukning eng katta qismi besh yoshgacha bolalar va past daromadli mamlakatlar hissasiga to'g'ri keladi.

2. Xavf omillari tuzilmasi kengayib bormoqda: kasallik yukini baholash metodologiyasiga og'ir metallarning kiritilishi (31 dan 42 taga) profilaktikani surunkali kimyoviy ta'sir sohasiga kengaytirishni taqozo etadi.

3. Boshqaruv tizimlari samaradorligi bo'yicha adabiyotlardagi qarama-qarshilikning ildizi o'lchov metodologiyasidadir - jarayon va yakuniy natija ko'rsatkichlarining almashtirilishi. Milliy tadqiqotlarda samaradorlik kasallanish darajasi va laborator nomuvofiqlik ulushi kabi yakuniy ko'rsatkichlar orqali baholanishi lozim.

4. Aholiga va oziq-ovqat bilan ishlovchi xodimlarga qaratilgan ta'lim aralashuvlari dalillarga asoslangan profilaktik vosita hisoblanadi, biroq ularni loyihalash maqsadli guruhning boshlang'ich bilimi va amaliyoti haqidagi ma'lumotni talab qiladi.

5. Markaziy Osiyo mintaqasi va O'zbekiston bo'yicha dalillar bazasi o'ta cheklangan (20 ta manbadan 1 tasi). Aholining oziq-ovqat xavfsizligi bo'yicha bilimi, munosabati va amaliyotini o'rganish hamda kimyoviy ekspozitsiyaning kompleks bahosini olish birinchi darajali ilmiy vazifadir.

Amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalari mintaqada oziq-ovqat xavfsizligi bo'yicha profilaktika dasturlarini loyihalash uchun ilmiy asos yaratadi. Xususan, profilaktik chora-tadbirlar samaradorligini yakuniy epidemiologik ko'rsatkichlar orqali baholash tartibini joriy etish, kimyoviy ekspozitsiya monitoringiga og'ir metallar va pestitsid qoldiqlarini kiritish hamda aholi bilan ishlashning dalillarga asoslangan ta'lim modellarini qo'llash sanitariya-epidemiologik osoyishtalik xizmati amaliyotida foydalanilishi mumkin.

Kelgusidagi tadqiqotlar istiqbollari. Kelgusida O'zbekiston aholisi orasida oziq-ovqat xavfsizligi bo'yicha bilim, munosabat va amaliyotni o'rganish, milliy sharoit uchun validatsiyalangan so'rovnoma ishlab chiqish, xavf omillarining aholi darajasidagi atributiv

ulushini hisoblash hamda profilaktik aralashuvlar samaradorligini nazorat guruhi bo'lgan dizaynda baholash sohada ilmiy bilimlarni rivojlantirish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. O'zbekiston Respublikasining «Oziq-ovqat xavfsizligi to'g'risida»gi Qonuni, 2025-yil 3-fevral, O'RQ-1023-son // Qonunchilik ma'lumotlari milliy bazasi. – URL: https://lex.uz/docs/-7359113

2. Appling X. S., Lee P., Hedberg C. W. Understanding the relation between establishment food safety management and risk factor violations cited during routine inspections // Journal of Food Protection. – 2018. – Vol. 81, No. 12. – P. 1936–1940.

3. Choudhury S. et al. Food safety knowledge, attitude, and practices (KAP) of urban consumers in low-income and lower-middle-income countries: a scoping review // Foods. – 2026. – Vol. 15, No. 8. – P. 1381.

4. Codex Alimentarius Commission. General Principles of Food Hygiene: CXC 1-1969, Rev. 2020. – Rome: FAO/WHO, 2020.

5. Devleesschauwer B., Vaes L., Fernandez K. et al. Computational framework for the World Health Organization estimates of the global, regional and national burden of foodborne diseases, 2026 edition // medRxiv (preprint). – 2026. – DOI: 10.64898/2026.05.13.26353030

6. Duchenne-Moutien R. A., Neetoo H. Climate change and emerging food safety issues: a review // Journal of Food Protection. – 2021. – Vol. 84, No. 11. – P. 1884–1897.

7. Gizaw Z. Public health risks related to food safety issues in the food market: a systematic literature review // Environmental Health and Preventive Medicine. – 2019. – Vol. 24, No. 1. – P. 68.

8. Havelaar A. H. et al. World Health Organization global estimates and regional comparisons of the burden of foodborne disease in 2010 // PLoS Medicine. – 2015. – Vol. 12, No. 12. – P. e1001923.

9. Jaffee S., Henson S., Unnevehr L., Grace D., Cassou E. The Safe Food Imperative: Accelerating Progress in Low- and Middle-Income Countries. – Washington, DC: World Bank Group, 2019. – 179 p.

10. Kirk M. D. et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 22 foodborne bacterial, protozoal, and viral diseases, 2010: a data synthesis // PLoS Medicine. – 2015. – Vol. 12, No. 12. – P. e1001921.

11. Majowicz S. E. et al. WHO estimates of the global, regional, and national burden of eight foodborne non-diarrhoeal enteric disease hazards, 2000–21: an updated data synthesis // The Lancet Global Health. – 2026. – Art. 103981.

12. Mititelu M. et al. Assessing heavy metal contamination in food: implications for human health and environmental safety // Toxics. – 2025. – Vol. 13, No. 5. – P. 333.

13. Soon J. M., Brazier A. K. M., Wallace C. A. Determining common contributory factors in food safety and quality incidents // Trends in Food Science & Technology. – 2020. – Vol. 97. – P. 76–87.

14. Suparmi S. et al. Hygiene and food safety practices among mothers as predictors of diarrhea risk in toddlers. – 2025. – P. 1530828.

15. Walls H. et al. Food security, food safety & healthy nutrition: are they compatible? // Global Food Security. – 2019. – Vol. 21. – P. 69–71.

16. WHO Global Strategy for Food Safety 2022–2030: towards stronger food safety systems and global cooperation. – Geneva: World Health Organization, 2022.

17. Young I., Greig J., Wilhelm B. J., Waddell L. A. Effectiveness of food handler training and education interventions: a systematic review and meta-analysis // Journal of Food Protection. – 2019. – Vol. 82, No. 10. – P. 1714–1728.

18. Young I., Waddell L., Harding S. et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of food safety education interventions for consumers in developed countries // BMC Public Health. – 2015. – Vol. 15. – P. 822.

19. Ze Y. et al. Risk factors affecting the food safety risk in food business operations for risk-based inspection: a systematic review // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. – 2024.

20. Zhuzzhassarova G., Azarbayjani F., Zamaratskaia G. Fish and seafood safety: human exposure to toxic metals from the aquatic environment and fish in Central Asia // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 3. – P. 1590.

UO'K 612.392.73:616-056.3

GLUTEN SAQLOVCHI OZIQ-OVQAT MAHSULOTLARINING INSON SALOMATLIGIGA TA'SIRI VA ULARNI NAZORAT QILISH USULLARI SHARHI

Abdullaeva Dilafruz G'ayratovna[1], Razikov Farrux Ibragim o'g'li[1]

[1] Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Bolalar, o'smirlar va ovqatlanish gigiyenasi kafedrasi, Toshkent shahri, O'zbekiston.

***Abdullaeva Dilafruz G'ayratovna** - t.f.d., dotsent.*

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0858-4210, E-mail: d.g.abdullaeva@tashmeduni.uz

***Razikov Farrux Ibragim o'g'li** - mustaqil izlanuvchi.*

E-mail: razikovfarrux7@gmail.com

Annotatsiya: Gluten bug'doy, javdar va arpa tarkibidagi prolamin hamda glutelin oqsillarining umumlashtiruvchi nomi bo'lib, oziq-ovqat texnologiyasida xamirning elastikligi va mahsulot tuzilishini shakllantiradi. Biroq genetik moyil shaxslarda u selyakiya, IgE vositasidagi bug'doy allergiyasi va noselyakik gluten sezgirligi bilan bog'liq klinik holatlarni yuzaga keltirishi mumkin.

Mazkur sharhning **maqsadi** gluten saqlovchi mahsulotlarning inson salomatligiga ta'siri, glyutensiz parhezning afzallik va cheklovlari, oziq-ovqatdagi glutenni aniqlash usullari hamda parhezga rioya etilishini baholash imkoniyatlarini tanqidiy tahlil qilishdan iborat. Tahlil uchun 2017 - 2022-yillarda nashr etilgan 20 ta ilmiy manba klinik, oziqlanish va laboratoriya yo'nalishlari bo'yicha guruhlanib, tanqidiy-narrativ sintez qilindi.

Natijalar selyakiyada ichak so'rg'ichlari atrofiyasi, malabsorbsiya, kamqonlik, temir, folat, kalsiy, magniy va D vitamini yetishmovchiligi xavfi mavjudligini ko'rsatdi. Glyutensiz parhez shilliq qavat tiklanishi va simptomlar kamayishining asosiy sharti bo'lsa-da, tijoriy glyutensiz mahsulotlarga ortiqcha tayanish ratsion tolasi va mikronutrientlar yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin. Noselyakik gluten sezgirligida ayrim simptomlarning gluten emas, balki fruktanlar yoki nosebo javobi bilan bog'liqligi aniqlangan. Oziq-ovqatdagi glutenni aniqlashda ELISA amaliy usul bo'lib qolmoqda, LC-MS/MS murakkab va gidrolizlangan mahsulotlarni tekshirishda, lateral oqim testlari esa tezkor skriningda samaralidir. Siydik va najasdagi gluten immunogen peptidlari parhezdagi yaqindagi chetlanishni aniqlash imkonini beradi. Gluten bilan bog'liq xavflarni boshqarish klinik tashxis, dietologik kuzatuv, ishlab chiqarish gigiyenasi va laboratoriya nazoratini birlashtirgan kompleks yondashuvga asoslanishi lozim.

Kalit so'zlar: gluten, selyakiya, glyutensiz parhez, oziqlanish holati, ELISA, LC-MS/MS, gluten immunogen peptidlari.

Аннотация: Глютен — общее название проламиновых и глютелиновых белков пшеницы, ржи и ячменя, определяющих эластичность теста и структуру продукта. У генетически предрасположенных лиц он может вызывать целиакию, IgE-опосредованную аллергию на пшеницу и нецелиакическую чувствительность к глютену.

Цель обзора — критически оценить влияние глютенсодержащих продуктов на здоровье, преимущества и ограничения безглютеновой диеты, методы обнаружения глютена и возможности контроля соблюдения диеты. Для анализа 20 источников, опубликованных в 2017–2022 гг., сгруппировали по клиническим, диетологическим и лабораторным направлениям и провели критический нарративный синтез.

Результаты показали, что при целиакии существует риск атрофии кишечных ворсинок, мальабсорбции, анемии и дефицита железа, фолиевой кислоты, кальция, магния и витамина D. Хотя безглютеновая диета необходима для восстановления слизистой оболочки и уменьшения симптомов, чрезмерное употребление коммерческих безглютеновых продуктов может вызвать дефицит пищевых волокон и микронутриентов. При нецелиакической чувствительности отдельные симптомы могут быть связаны не с глютеном, а с фруктанами или ноцебо-реакцией. ELISA остается практичным методом обнаружения глютена, LC-MS/MS эффективен при анализе сложных и гидролизованных продуктов, а тесты с боковым потоком — при экспресс-скрининге. Иммуногенные пептиды глютена в моче и кале позволяют выявлять недавние нарушения диеты. Управление глютен-ассоциированными рисками требует комплексного подхода, сочетающего клиническую диагностику, диетологический мониторинг, гигиену производства и лабораторный контроль.

Ключевые слова: глютен, целиакия, безглютеновая диета, состояние питания, ELISA, LC-MS/MS, иммуногенные пептиды глютена.

Abstract: Gluten is the collective term for prolamin and glutelin proteins in wheat, rye, and barley, which determine dough elasticity and product structure. However, in genetically predisposed individuals, gluten can trigger celiac disease, IgE-mediated wheat allergy, or non-celiac gluten sensitivity.

This review critically evaluates the effects of gluten-containing foods on human health, the benefits and limitations of a gluten-free diet, methods for detecting gluten in food, and approaches to assessing dietary adherence. Twenty scientific sources published between 2017 and 2022 were grouped into clinical, nutritional, and laboratory domains and analyzed through critical narrative synthesis.

The evidence indicates that celiac disease is associated with intestinal villous atrophy, malabsorption, anemia, and deficiencies of iron, folate, calcium, magnesium, and vitamin D. Although a gluten-free diet is essential for mucosal recovery and symptom reduction, excessive reliance on commercial gluten-free products may result in inadequate dietary fiber and micronutrient intake. In non-celiac gluten sensitivity, some symptoms may be attributable to fructans or a nocebo response rather than gluten itself. ELISA remains a practical method for detecting gluten in food; LC-MS/MS is effective for analyzing complex and hydrolyzed products, while lateral flow tests are suitable for rapid screening. Gluten immunogenic peptides in urine and feces can detect recent dietary transgressions. Effective management of gluten-related risks requires an integrated approach combining accurate clinical diagnosis, dietetic monitoring, manufacturing hygiene, and laboratory control.

Keywords: gluten, celiac disease, gluten-free diet, nutritional status, ELISA, LC-MS/MS, gluten immunogenic peptides.

Kirish: gluten muammosining dolzarbligi. Don mahsulotlari ko‘plab aholi guruhlarida kundalik energiya, o‘simlik oqsili, B guruhi vitaminlari, mineral moddalar va ratsion tolasining muhim manbaidir. Bug‘doy unidan tayyorlangan non, makaron, qandolat va yarim tayyor

mahsulotlar oziq-ovqat tizimida ayniqsa katta ulushga ega. Glutenning texnologik qiymati uning suvni bog‘lash, yopishqoq-elastik to‘r hosil qilish va fermentatsiya vaqtida ajralgan gazni ushlab qolish xususiyatlari bilan belgilanadi. Shu sababli gluten faqat donning tabiiy komponenti emas, balki sous, kolbasa, ziravor aralashmasi, ichimlik va boshqa qayta ishlangan mahsulotlarda tekstura hosil qiluvchi yoki yordamchi ingredient sifatida ham uchraydi [1], [4], [10].

Glutenning keng tarqalishi uni klinik jihatdan sezgir insonlar uchun doimiy ekspozitsiya omiliga aylantiradi. Selyakiya gluten ta’sirida rivojlanadigan, irsiy moyillik va moslashuvchan immun javob bilan bog‘liq tizimli autoimmun kasallikdir. Singh va hammualliflarning 96 tadqiqotni birlashtirgan tizimli sharhda serologik belgilarga asoslangan umumiy tarqalish 1,4% (95% ishonch oralig‘i 1,1-1,7%), biopsiya bilan tasdiqlangan tarqalish esa 0,7% (0,5-0,9%) deb baholangan. Bolalarda biopsiya bilan tasdiqlangan ko‘rsatkich kattalarga nisbatan yuqori bo‘lgan - mos ravishda 0,9% va 0,5%; ayollarda ham erkaklarga qaraganda ko‘proq uchragan [2]. Mazkur farqlar skrining strategiyasi, diagnostik mezonlar va tadqiqot o‘tkazilgan mintaqalarga bog‘liq bo‘lsa-da, selyakiyaning faqat ayrim hududlarga xos kasallik emasligini ko‘rsatadi.

Muammoning ikkinchi tomoni - glutenni tibbiy ko‘rsatmasiz cheklash tendensiyasidir. Glyutensiz mahsulotlar bozori kengaygani sari ayrim sog‘lom shaxslar glutenni umumiy zararli modda sifatida qabul qilib, shifokor tekshiruvisiz parhez boshlamoqda. Bunday holat selyakiyani serologik va gistologik tasdiqlashni qiyinlashtiradi, ratsionni biryoqlama qiladi va xarajatni oshiradi. Cabanillas ta’kidlaganidek, qat’iy umrbod glyutensiz parhez selyakiya uchun zarur; IgE vositasidagi bug‘doy allergiyasida bug‘doydan saqlanish talab etiladi; noselyakik gluten sezgirligida esa tashxis selyakiya va allergiyani chiqarib tashlash hamda nazoratli provokatsiya natijasiga tayanishi kerak [10]. Demak, “glutenga bog‘liq buzilishlar” bir xil patogenezga ega holatlar emas va ularni bitta klinik yorliq ostida boshqarish ilmiy jihatdan to‘g‘ri emas.

Uchinchi muammo laborator nazorat bilan bog‘liq. “Glyutensiz” deb belgilangan mahsulotlarda xavfsizlik chegarasini ta’minlash xomashyo tanlash, ishlab chiqarish liniyasida kesishuvchi ifloslanishni oldini olish va yakuniy mahsulotni ishonchli tekshirishni talab etadi. Gluten oqsillarining don turi bo‘yicha farqlanishi, issiqlik, fermentatsiya va gidroliz ta’sirida parchalanishi, shuningdek oziq-ovqat matritsasining murakkabligi turli test natijalarini bir-biridan uzoqlashtirishi mumkin [11], [12], [15], [17]. Shuning uchun klinik xavfni faqat yorliq yoki bitta laborator natija bilan baholash yetarli emas.

Mazkur sharh gluten muammosini uch o‘zaro bog‘liq darajada ko‘rib chiqadi: birinchisi - organizmdagi immun va oziqlanish oqibatlari; ikkinchisi - glyutensiz parhezning sifati va amaliy bajarilishi; uchinchisi - oziq-ovqat hamda biologik namunalarda ekspozitsiyani aniqlash. Bunday yondashuv kasallikni davolash bilan oziq-ovqat xavfsizligi nazorati o‘rtasidagi uzviy bog‘liqlikni ochib beradi.

Sharh materiali va tahlil yondashuvi. Boshlang‘ich manba to‘plamida 2017-2022-yillarda nashr etilgan 20 ta ilmiy ish mavjud. Ular mavzuga ko‘ra to‘rtta guruhga ajratildi: epidemiologiya, patogenez va klinik farqlash; oziqlanish holati hamda glyutensiz parhez; oziq-ovqatdagi glutenni instrumental va immunokimyoviy aniqlash; siydik va najasdagi gluten immunogen peptidlari orqali real ekspozitsiyani nazorat qilish. Har bir ishning dizayni, tekshirilgan guruh yoki mahsulot matritsasi, asosiy natijasi va talqin cheklovi qiyoslandi.

Ushbu ish oldindan ro‘yxatdan o‘tkazilgan protokol, to‘liq ma’lumotlar bazasi qidiruvi va individual tadqiqotlardan bir xil yakuniy ko‘rsatkichlarni chiqarib olishga asoslangan yangi statistik tizimli sharh emas. Manbalar heterogen bo‘lib, ularda tarqalish, simptom ballari, nutrient iste’moli, immun markerlar, test sezgirligi va peptid ekspozitsiyasi kabi turli natijalar o‘lchangan. Shu sababli umumiy effekt o‘lchamini hisoblash ilmiy asosga ega bo‘lmaydi. Sharhda mavjud tizimli sharh natijalari [2] alohida keltirildi, qolgan ma’lumotlar esa tizimli tanqidiy-narrativ sintez usulida umumlashtirildi.

1-jadval. Tahlil qilingan manbalar korpusining tuzilishi

Dalil guruhi	Manbalar	Asosiy savol	Sintezdagi vazifasi
Epidemiologik va klinik-patogenetik ishlar	[1], [2], [3], [4], [9], [10]	Gluten qaysi kasalliklarni va qanday mexanizmlar orqali yuzaga keltiradi?	Selyakiya, bug‘doy allergiyasi va noselyakik sezgirlikni farqlash
Oziqlanish va glyutensiz parhez tadqiqotlari	[5], [6], [7], [8], [9]	Kasallik va parhez oziqlanish holatini qanday o‘zgartiradi?	Foyda, mikronutrient xavfi va dietologik kuzatuvni baholash
Oziq-ovqatdagi glutenni aniqlash ishlari	[11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]	Turli matritsalarda qaysi test ishonchli va amaliy?	ELISA, LC-MS/MS, sensor va tezkor testlarni taqqoslash
Biologik ekspozitsiya markerlari	[18], [19], [20]	Parhezga real rioya etish qanday bevosita tekshiriladi?	Siydik va najasdagi GIPning klinik qiymatini baholash

Gluten saqlovchi don va oziq-ovqat mahsulotlari. Gluten - bitta molekula emas, balki don endospermidagi saqlovchi oqsillarning murakkab majmuasidir. Bug‘doyda spirtli eritmada eruvchi prolaminlar gliadinlar, polimer glutelinlar esa gluteninlar deb ataladi. Gliadin fraksiyasi xamirning cho‘ziluvchanligiga, gluteninlar esa mustahkamligi va elastikligiga ko‘proq hissa qo‘shadi. Javdarda asosiy prolaminlar sekalinlar, arpada gordeinlar hisoblanadi. Bu oqsillarning glutamin va prolinga boy ketma-ketliklari odam proteazalari bilan to‘liq parchalanmaydigan peptidlarning saqlanib qolishiga sharoit yaratadi [4], [13].

Suli masalasi alohida yondashuvni talab qiladi. Suli aveninlari bug‘doy gliadinidan farq qiladi va ko‘pchilik selyakiyali bemorlarda toza, ifloslanmagan suli cheklangan miqdorda qabul qilinishi mumkin. Ammo suli yetishtirish, tashish va qayta ishlash jarayonida bug‘doy, arpa yoki javdar bilan kesishuvchi ifloslanish xavfi yuqori. Bundan tashqari, ayrim navlar immun reaktivligi bilan farqlanishi mumkin. Shu sababli oddiy “suli bor” yoki “suli yo‘q” yondashuvi o‘rniga sertifikatlangan xomashyo, klinik tolerantlik va laborator nazorat birgalikda baholanishi lozim.

Glutenning asosiy oziq-ovqat manbalari non va non-bulka mahsulotlari, makaron, lag‘mon, pechenye, vafli, tort, pirog, kraker, kuskus, bulg‘ur va bug‘doy yormasidir. Arpa solodi pivo, solod ekstrakti, ayrim nonushta donlari va aromatizatorlarda; javdar esa non va aralash un mahsulotlarida uchraydi. Yashirin manbalar sirasiga un bilan quyuqlashtirilgan sous va sho‘rvalar, soya sousining ayrim turlari, go‘sht yarim tayyor mahsulotlari, kolbasa, kotlet, qiyma aralashmalari, ziravor paketlari, shirinlik qoplamalari hamda gidrolizlangan o‘simlik oqsillari kiradi. Jira va Münch go‘sht mahsulotlariga texnologik qo‘shimcha sifatida don oqsillari qo‘shilishi mumkinligini ko‘rsatib, bir vaqtning o‘zida arpa, makkajo‘xori, suli, guruch, javdar va bug‘doy markerlarini aniqlovchi HPLC-MS/MS skrining usulini ishlab chiqqan [14].

Fermentatsiya va gidroliz xavfni avtomatik yo‘qotmaydi. Pivo yoki fermentlangan sous ishlab chiqarishda oqsil kichik peptidlarga parchalanadi; buning natijasida sandwich ELISA past signal berishi mumkin, ammo immunogen ketma-ketliklar saqlanib qoladi. Fiedler va hammualliflar prolin endopeptidaza qo‘shilgan model pivoda ham selyakiya bilan bog‘liq gluten peptidlarini LC-MS/MS yordamida aniqlagan [13]. Demak, “fermentlangan”, “gidrolizlangan” yoki “gluteni kamaytirilgan” texnologik tavsifi “glyutensiz” tushunchasining laborator va klinik ekvivalenti emas.

Glyutensiz mahsulot ishlab chiqarishda xavf faqat retsepturaga bog‘liq emas. Bir omborda donlarni saqlash, umumiy tegirmon, tashish uskunasi, elak, aralashtirgich, konveyer, pishirish yuzasi yoki qadoqlash liniyasi kesishuvchi ifloslanish manbai bo‘lishi mumkin. Shu sababli xavfsizlik tizimi tasdiqlangan yetkazib beruvchi, xomashyo spetsifikatsiyasi, hududiy ajratish, tozalash validatsiyasi, sirt va mahsulot skriningi hamda partiya bo‘yicha hujjatlashtirishdan tashkil topishi kerak. Tezkor lateral oqim testlari operativ nazorat uchun, ELISA miqdoriy partiya nazorati uchun, LC-MS/MS esa murakkab yoki bahsli holatni tasdiqlash uchun xizmat qilishi mumkin [15], [16], [17].

Selyakiya kasalligining rivojlanish mexanizmi. Selyakiya glutenning o‘zi bilan izohlanmaydi; kasallik yuzaga chiqishi uchun genetik moyillik, ichak to‘sig‘i, tug‘ma va orttirilgan immun javob hamda tashqi omillar o‘zaro ta’sir qiladi. Bemorlarning aksariyatida HLA-DQ2 yoki HLA-DQ8 molekulalari mavjud. Biroq bu allellar aholida kasallikka qaraganda ancha ko‘p uchraydi, shuning uchun ularning mavjudligi tashxisni tasdiqlamaydi, yo‘qligi esa kasallik ehtimolini keskin kamaytiradi [1], [4]. Virusli infeksiyalar, ichak mikrobiotasidagi siljishlar va to‘siq o‘tkazuvchanligining o‘zgarishi genetik moyillik fonida immun javobning shakllanishiga hissa qo‘shishi mumkin.

Hazm jarayonida gliadinning prolin va glutaminga boy bo‘laklari to‘liq parchalanmaydi. Epiteliya to‘sig‘idan lamina propriaga o‘tgan peptidlar to‘qima transglutaminazasi tomonidan deamidatsiyalanadi. Bu o‘zgarish peptidlarning HLA-DQ2/DQ8 bilan bog‘lanishini kuchaytirib, ularni antigen taqdim qiluvchi hujayralar orqali CD4+ T-limfotsitlarga ko‘rsatadi. Faollashgan T-hujayralar interferon-gamma, o‘sma nekrozi omili va boshqa yallig‘lanish mediatorlarini ishlab chiqaradi; B-hujayralar esa to‘qima transglutaminazasi, endomiziy va deamidatsiyalangan gliadin peptidlariga qarshi antitanalar hosil qiladi [4]. Ushbu antitanalar diagnostik qiymatga ega, ammo shilliq qavat zararlanishining yagona sababi emas.

Tug‘ma immun javobda interleykin-15 muhim o‘rin tutadi. U intraepitelial limfotsitlarning sitotoksik faolligini kuchaytirib, enterotsitlarning shikastlanishiga olib keladi. Kriptalarning giperplaziyasi, so‘rg‘ichlarning yassilanishi va intraepitelial limfotsitlar ko‘payishi natijasida ingichka ichakning so‘rilish yuzasi kamayadi. Shuning uchun kasallik klassik diareya va vazn yo‘qotishdan tashqari temir tanqis kamqonligi, o‘sishdan qolish, osteopeniya, bepushtlik, nevrologik belgilar yoki teri zararlanishi bilan namoyon bo‘lishi mumkin [1], [4], [9].

Selyakiya tashxisi odatda gluten iste’moli davom etayotgan paytda serologiya va klinik vaziyatga mos holda duodenal biopsiyaga tayanadi. IgA to‘qima transglutaminazasi antitanalari birlamchi skriningda, umumiy IgA esa IgA tanqisligini aniqlashda muhim. Endomizial antitanalar yuqori spetsifiklikka ega. Bolalarning ayrim toifalarida juda yuqori antitana titri va qo‘shimcha mezonlar asosida biopsiyasiz algoritmlar qo‘llanishi mumkin, ammo bu yondashuv malakali mutaxassis nazoratini talab qiladi. Glyutensiz parhezni tekshiruvdan oldin boshlash antitana titri va gistologik o‘zgarishlarni kamaytirib, noto‘g‘ri manfiy natijaga olib kelishi mumkin [1], [4].

Kasallik faolligi pasaygach ham ovqatlanish va shilliq qavat tiklanishini kuzatish zarur. Serologiyaning normallashishi parhezga umumiy javobni ko‘rsatadi, lekin tasodifiy kichik ekspozitsiyalarni yoki to‘liq bo‘lmagan gistologik tiklanishni har doim aks ettirmaydi [18]. Shuning uchun klinik simptomlar, antitanalar, gematologik va biokimyoviy ko‘rsatkichlar, dietolog bahosi, zarur hollarda qayta biopsiya va GIP testlari bir-birini to‘ldiruvchi vositalar sifatida ko‘rilishi kerak.

Bug‘doy allergiyasi va noselyakik gluten sezgirligi. Bug‘doy allergiyasi selyakiyadan patogenetik jihatdan farq qiladi. Unda bug‘doy oqsillariga, jumladan gliadin yoki boshqa albumin-globulin fraksiyalariga qarshi IgE vositasidagi tezkor javob ustun bo‘lishi mumkin. Klinik ko‘rinish urtikariya, angioedema, rinit, bronxospazm, qusish, qorin og‘rig‘i va anafilaksiyagacha boradi. Jismoniy yuklama bilan bog‘liq bug‘doyga qaram anafilaksiya alohida fenotip bo‘lib, oziq-ovqat iste’moli bilan kofaktor o‘rtasidagi vaqt aloqasini baholashni talab

qiladi. Tashxis anamnez, teri sinamasi, spetsifik IgE va zarur bo‘lsa shifokor nazoratidagi provokatsiyaga asoslanadi. Bu holatda “gluten”dan ko‘ra bug‘doyning barcha allergen komponentlari muhim bo‘lishi mumkin [10].

Noselyakik gluten sezgirligi selyakiya va IgE vositasidagi bug‘doy allergiyasi chiqarib tashlangan shaxslarda bug‘doy yoki gluten iste’molidan keyin paydo bo‘lib, cheklanganda kamayadigan ichak va ichakdan tashqari simptomlar bilan tavsiflanadi. Qorin dam bo‘lishi, og‘riq, diareya yoki qabziyat, charchoq, bosh og‘rig‘i va diqqat jamlash qiyinligi ko‘p uchraydi. Biroq ushbu sindrom uchun tasdiqlangan yagona biomarker yo‘q; o‘z-o‘ziga tashxis qo‘yish, irritabelli ichak sindromi, fermentlanuvchi uglevodlar va kutilayotgan zarar ta’siri natijalarni chalkashtiradi [3], [10].

Skodje va hammualliflar selyakiya chiqarib tashlangan, o‘zini glutenga sezgir deb hisoblagan 59 kishida gluten, fruktan va placebo berilgan ikki tomonlama ko‘r krossover sinov o‘tkazgan. Umumiy GSRS-IBS ballari gluten, fruktan va placeboda mos ravishda 33,1; 38,6 va 34,3 bo‘lgan; fruktan gluten bilan solishtirganda ko‘proq simptom, ayniqsa dam bo‘lishni yuzaga keltirgan, gluten va placebo o‘rtasida esa farq aniqlanmagan [3]. Bu natija bug‘doy tarkibidagi barcha simptomlarni avtomatik ravishda glutenga bog‘lash mumkin emasligini ko‘rsatadi.

Shu bois klinik algoritm avvalo bemor gluten iste’mol qilayotgan davrda selyakiya tekshiruvini, keyin bug‘doy allergiyasini baholashni nazarda tutishi kerak. Ushbu holatlar chiqarib tashlangach, qisqa eliminatsiya va standartlashtirilgan qayta provokatsiya ko‘rib chiqiladi. Juda keng va uzoq muddatli parhez cheklovi dietolog nazoratisiz tavsiya etilmasligi lozim. Chunki bug‘doy bilan birga ratsion tolasi, folat va boshqa boyitilgan don nutrientlari ham kamayadi; simptom sababini aniqlamasdan parhezni kengaytirish ovqatdan qo‘rqish va ratsionning ijtimoiy cheklanishini kuchaytirishi mumkin [5], [10]. Klinik farqlash mezonlari 2-jadvalda umumlashtirilgan.

2-jadval. Gluten bilan bog‘liq klinik holatlarning differensial tavsifi

Klinik holat	Asosiy mexanizm	Tashxisning tayanch mezoni	Boshqaruv tamoyili
Selyakiya	HLA-DQ2/DQ8 bilan bog‘liq autoimmun enteropatiya	Serologiya; zarur holatda duodenal biopsiya [1], [4]	Umrbod qat’iy glyutensiz parhez
Bug‘doy allergiyasi	IgE vositasidagi tezkor allergik javob	Anamnez, teri sinamasi, spetsifik IgE [10]	Bug‘doy allergenlaridan saqlanish; shoshilinch reja
Noselyakik gluten sezgirligi	Biomarkeri tasdiqlanmagan, heterogen holat	Selyakiya va allergiyani chiqarish, eliminatsiya/provokatsiya [3], [10]	Individual va imkon qadar tor parhez cheklovi

Glutenning ovqat hazm qilish tizimi va oziqlanish holatiga ta’siri. Selyakiyada ovqatlanish buzilishi ikki yo‘l bilan rivojlanadi: faol enteropatiya nutrientlarning so‘rilishini kamaytiradi, davolovchi parhez esa don mahsulotlari tanlovini keskin o‘zgartiradi. Proksimal ingichka ichakning zararlanishi temir, folat va kalsiy so‘rilishiga ayniqsa ta’sir qiladi. Og‘ir yoki uzoq davom etgan holatda yog‘lar, yog‘da eruvchi vitaminlar, rux, magniy va B12 vitamini bilan bog‘liq muammolar ham paydo bo‘lishi mumkin. Bolalarda bu jarayon bo‘y o‘sishining sekinlashuvi, vazn yetishmasligi yoki pubertatning kechikishi bilan namoyon bo‘ladi; ayrim

davolangan bemorlarda esa energiyasi zich glyutensiz mahsulotlar ortiqcha vazn xavfini kuchaytiradi [5], [6], [7], [8].

Kamqonlik selyakiyaning eng muhim ichakdan tashqari belgilaridan biridir. Martín-Masot va hammualliflar uning etiologiyasi ko‘p omilli ekanini ko‘rsatadi: temir so‘rilishining pasayishi yetakchi bo‘lsa-da, folat yoki B12 tanqisligi, yallig‘lanish, yashirin qon yo‘qotish va kamdan-kam gemoliz ham hissa qo‘shishi mumkin [9]. Shuning uchun faqat gemoglobin miqdori bilan cheklanmasdan ferritin, transferrin to‘yinganligi, yallig‘lanish markerlari, folat va B12 holatini klinik vaziyatga qarab baholash kerak. Glyutensiz parhez shilliq qavatni tiklab, so‘rilishni yaxshilaydi, ammo mavjud tanqislikni tez to‘ldirish uchun individual suplementatsiya talab qilinishi mumkin.

Bolalar va o‘smirlardagi tadqiqotlar “glyutensiz” va “muvozanatli” tushunchalari bir xil emasligini ko‘rsatadi. Ballestero-Fernández va hammualliflar selyakiyali hamda nazorat guruhidagi bolalar va o‘smirlarda yog‘ va oqsil ulushi yuqori, ratsion tolasi past ovqatlanish modelini qayd etgan; selyakiya guruhida temir va folat yetishmovchiligi xavfi ko‘proq bo‘lgan [6]. Kikut va hammualliflarning 13-18 yoshdagi 24 bemorni qamrab olgan ishida ratsion energiyasi ayrim ishtirokchilarda tavsiyadan 36% gacha kam bo‘lgan, folat iste’moli taxminan 187-194 mkg atrofida qolgan va 330 mkg me’yorga yetmagan, D vitamini esa 15 mkg tavsiyaga nisbatan 1,2-1,6 mkg darajasida bo‘lgan [7]. Kichik tanlanma natijalarni umumlashtirishni cheklaydi, biroq o‘smirlar parhezida muntazam individual baholash zarurligini aniq ko‘rsatadi.

Forchielli va hammualliflar yangi tashxis qo‘yilgan bolalarni bir yil kuzatib, o‘rtacha makronutrient iste’moli keskin o‘zgarmaganini aniqlagan. Energiya tavsiyaning 90%idan past, oqsil esa 200%idan yuqori bo‘lib qolgan; yog‘ umumiy energiyaning 34%ini tashkil etgan. Ijobiy jihatdan omega-6/omega-3 nisbati 13,3 dan 8,8 gacha yaxshilangan va tola iste’moli oshgan, ammo folat kamaygan [8]. Bu glyutensiz parhezning natijasi mahsulot tanlovi va oilaviy ovqatlanish ta’limiga bog‘liqligini ko‘rsatadi: bir xil cheklov ayrim oilalarda ratsion sifatini yaxshilashi, boshqalarida yangi tanqislik yaratishi mumkin.

3-jadval. Oziqlanish holatiga oid asosiy dalillar

Tadqiqot	Guruh/dizayn	Asosiy natija	Amaliy talqin
Ballestero-Fernández va boshq., 2019 [6]	Selyakiyali va nazorat bolalar/o‘smirlari	Har ikki guruhda oqsil va yog‘ yuqori, tola past; selyakiyada temir va folat xavfi yuqori	Tashxisdan keyin faqat gluten emas, ratsion sifati ham baholanishi kerak
Kikut va boshq., 2019 [7]	13-18 yoshdagi 24 bemor	Energiya tanqisligi 36% gacha; folat va D vitamini tavsiyadan ancha past	O‘smirlarda individual hisob va laborator kuzatuv zarur
Forchielli va boshq., 2020 [8]	Yangi tashxisli bolalarni 1 yil kuzatish	Energiya <90%, oqsil >200%; yog‘ 34%; omega nisbati va tola yaxshilangan, folat kamaygan	Parhez samarasi mahsulot tanloviga bog‘liq; davriy dietologik korreksiya kerak
Melini va Melini, 2019 [5]	Glyutensiz parhez bo‘yicha sharh	Tola, temir, kalsiy, magniy, D vitamini va B vitaminlari bo‘yicha xavf	Tabiiy glyutensiz mahsulotlar ulushini oshirish lozim
Martín-Masot va boshq., 2019 [9]	Kamqonlik bo‘yicha keng qamrovli sharh	Temir tanqisligi yetakchi, ammo folat/B12, yallig‘lanish va boshqa omillar ham muhim	Kamqonlik etiologiyasini kompleks tekshirish kerak

Glyutensiz parhezning foydasi va ehtimoliy kamchiliklari. Selyakiyada qat'iy va umrbod glyutensiz parhez hozirgi asosiy davolash usulidir. U antigen ekspozitsiyasini to'xtatib, yallig'lanish faolligini pasaytiradi, ichak so'rg'ichlari tiklanishiga, diareya va og'riq kamayishiga, vazn va o'sishning yaxshilanishiga yordam beradi. Uzoq muddatda davolanmagan kasallik bilan bog'liq osteoporoz, refrakter selyakiya va ayrim limfoproliferativ asoratlar xavfini kamaytirish maqsad qilinadi [1], [4]. Biroq klinik javobning tezligi yosh, boshlang'ich shilliq qavat shikasti, yashirin ekspozitsiya va hamroh kasalliklarga qarab farq qiladi.

Parhezning birinchi tamoyili glutenni boshqa mahsulot bilan mexanik almashtirish emas, balki tabiiy glyutensiz oziq-ovqatlardan muvozanatli ratsion tuzishdir. Guruch, makkajo'xori, grechka, tariq, quinoa, amarant, dukkaklilar, kartoshka, sabzavot, meva, tuxum, sut mahsulotlari, go'sht, baliq, yong'oq va urug'lar ratsionning asosini tashkil qilishi mumkin. Psevdodonlar tola, oqsil, folat, magniy va boshqa mikronutrientlar bilan ratsionni boyitadi [5], [7]. Sertifikatlangan suli individual tolerantlik va mahalliy tavsiyaga muvofiq qo'llansa, tola hamda ratsion xilma-xilligini oshiradi.

Tijoriy glyutensiz non, pechenye va qandolat mahsulotlari ko'pincha tozalangan kraxmal, yog', shakar, gidrokolloid va qo'shimchalarga tayanadi. Boyitish amaliyoti oddiy bug'doy unidagi kabi doimiy bo'lmagani sababli temir, folat va B guruhi vitaminlari kamroq bo'lishi mumkin. Sharh ma'lumotlari glyutensiz ratsionlarda tola, temir, kalsiy, magniy, D vitamini va ayrim B vitaminlari bo'yicha takrorlanuvchi nomutanosibliklar, yuqori glikemik javob hamda mahsulot narxi va mavjudligi bilan bog'liq muammolarni ko'rsatadi [5].

Parhezning xavfi tashxis paytidagi tanqislik bilan davolash davomida paydo bo'ladigan tanqislikni aralashtirib yuborishda ham namoyon bo'ladi. Faol selyakiyada temir yoki D vitamini yetishmasligi malabsorbsiya bilan bog'liq bo'lishi mumkin; shilliq qavat tiklangach, past iste'mol va noto'g'ri mahsulot tanlovi asosiy omilga aylanishi ehtimol. Shu sababli tashxis qo'yilganda antropometriya, umumiy qon tahlili, ferritin, folat, B12, D vitamini, kalsiy-fosfor almashinuvi va boshqa ko'rsatkichlar klinik zarurat bo'yicha baholanadi. Keyingi nazoratda "me'yorlashdi" degan taxminga emas, simptom, o'sish, ratsion va laborator dinamikaga tayanish kerak.

Parhezga rioya qilishning psixologik va ijtimoiy narxi ham mavjud. Oziq-ovqat yorlig'ini doimiy tekshirish, restoran yoki mehmondorchilikdagi xavotir, maktab va ish joyida mos taom topish qiyinligi, alohida mahsulot narxi va tasodifiy ifloslanish qo'rquvi hayot sifatiga ta'sir qiladi. Haddan tashqari qat'iy, ammo noto'g'ri tushunilgan cheklov ovqatlanish xavotiri va ijtimoiy ajralishga olib kelishi mumkin. Bunga qarshi aniq yozma ko'rsatma, amaliy oshxona gigiyenasi, yorliq o'qish ko'nikmasi va dietolog bilan qayta uchrashuvlar samaraliroqdir.

Glyutensiz parhez sog'lom aholiga universal profilaktik ratsion sifatida tavsiya etilmaydi. Selyakiyasi yoki tasdiqlangan bug'doy allergiyasi bo'lmagan shaxsda donlarni chiqarib tashlashning isbotlangan umumiy foydasi yo'q. Aksincha, butun donlar kamayishi tola va mikronutrient iste'molini pasaytirishi mumkin [5], [10]. Noselyakik sezgirlik gumonida maqsad imkon qadar tor va asoslangan cheklovni topishdir; masalan, fruktanlar muhim bo'lsa, barcha glyutensiz mahsulotlarni umrbod qo'llashdan ko'ra individual FODMAP yondashuvi mutaxassis nazoratida ma'qul bo'lishi mumkin [3].

Amaliy jihatdan sifatli glyutensiz ratsion besh tayanchga ega: tabiiy glyutensiz, kam qayta ishlangan mahsulotlar ustuvorligi; har ovqatda oqsil manbai; sabzavot, meva, dukkakli va psevdodon orqali tola; kalsiy, temir, folat va D vitaminiga yo'naltirilgan tanlov; hamda yashirin gluten va kesishuvchi ifloslanishni nazorat qilish. Suplementlar faqat laborator yoki klinik asos bo'lganda, doza va davomiylik nazorat qilingan holda berilishi kerak.

Glutenni aniqlash usullari: ELISA, HPLC, LC-MS/MS va tezkor testlar. Oziq-ovqatdagi gluten nazorati analitik natijani "bor" yoki "yo'q" deb berishdan ko'ra murakkabroq. O'lchovning maqsadi - xomashyodagi don turini aniqlash, yakuniy mahsulotdagi umumiy glutenni miqdoriy baholash, tozalashdan keyingi sirt nazorati yoki fermentlangan mahsulotdagi immunogen

peptidni tasdiqlash - usul tanlovini belgilaydi. Namuna olish xatosi, oqsilning notekis taqsimlanishi, ekstraksiya samarasi, issiqlik denaturatsiyasi, gidroliz va oziq-ovqat matritsasi natijaga usulning o‘zidan kam bo‘lmagan ta’sir ko‘rsatadi.

ELISA gluten nazoratida eng ko‘p qo‘llanadigan immunokimyoviy usuldir. Sandwich formatida antigen ikki antitana orqali ushlanadi va nisbatan butun yoki yirik oqsil fragmentlari uchun qulay. Competitive formatda namuna antigeni belgilangan antigen bilan antitana bog‘lanishi uchun raqobat qiladi; shu sababli fermentlangan va gidrolizlangan mahsulotlardagi qisqa peptidlarni baholashga ko‘proq mos keladi. R5 antitanasi ayrim sekalin va gliadin epitoplarini, G12 esa immunodominant 33-merga yaqin epitoplarni taniydi; boshqa to‘plamlarda Skerritt yoki bug‘doyga xos antitanalar ishlatiladi [12], [15], [17].

ELISAning afzalligi - sezgirlik, nisbatan arzon uskunalar, ko‘p namunani parallel tekshirish va miqdoriy natija. Cheklovi shundaki, “gluten” turli donlarda bir xil protein nisbatiga ega emas. Kalibrator ko‘pincha bug‘doy gliadiniga asoslanadi, natijani umumiy glutenga aylantirish koeffitsiyenti esa barcha don va qayta ishlash sharoitlariga bir xil mos kelmaydi. Rzychon va hammualliflar turli ELISA o‘lchovlarini uyg‘unlashtirish mumkinligini baholab, referens material, antitana spetsifikligi va ekstraksiya protokoli standartlashtirilmasdan laboratoriyalararo solishtirish qiyinligini ko‘rsatgan [11].

Yu va hammualliflar uch sandwich ELISA to‘plamini taqqoslaganda, glyutensiz mahsulotlarda natijalar asosan aniqlash chegarasidan past bo‘lgan, ammo glutenli non, makaron va kukun mahsulotlarida to‘plamlar o‘rtasida sezilarli farq aniqlangan. Nonlarda 24,0-40,2 g/kg, makaronlarda 6,5-72,6 g/kg va kukunlarda 23,0-86,9 g/kg diapazon qayd etilgan [15]. Bu farqlar yuqori konsentratsiyali mahsulotlarda testning gluten borligini topishini inkor etmaydi, biroq miqdoriy natijani bitta mutlaq qiymat sifatida talqin qilishda ehtiyotkorlikni talab qiladi.

Amnuaycheewa va hammualliflar R5 asosidagi ikki, G12 asosidagi bir va bug‘doy oqsiliga yo‘naltirilgan bir tijoriy sandwich ELISAni turli mahsulotlarda sinagan. Barcha to‘plamlar bug‘doy, javdar, arpa, tritikale, spelta, emmer va boshqa glutenli don manbalarini aniqlagan, ammo ayrim grechka kukunlari va o‘t asosidagi matritsalarda Morinaga to‘plami boshqa testlardan past natija bergan [17]. Mualliflarning asosiy xulosasi har bir laboratoriya o‘zida uchraydigan real matritsalarda test ish faoliyatini verifikatsiya qilishi kerakligidir.

Fermentlangan mahsulotlarda oddiy sandwich ELISA ayniqsa muammoli. Panda va hammualliflar to‘qqiz tijoriy to‘plamda uchraydigan antitana kon’yugatlarini birlashtirgan competitive multiplex ELISA yordamida bug‘doy va arpa pivolari, gluteni kamaytirilgan pivo, soya va teriyaki souslari hamda xamirturushli nonlarni tahlil qilgan. Turli antitanalarning javob profili mahsulotdagi proteoliz darajasi va peptid tarkibi haqida qo‘shimcha axborot bergan [12]. Bu yondashuv miqdorni bitta antitana bilan baholashdan ko‘ra boyroq, ammo rutinga joriy qilish uchun standartlash va validatsiya zarur.

HPLC va LC-MS/MS. Suyuqlik xromatografiyasi oqsil yoki peptidlarni ajratadi; tandem mass-spektrometriya esa massa-zaryad nisbati va fragmentatsiya spektri bo‘yicha marker peptidni yuqori selektivlik bilan tasdiqlaydi. Maqsadli LC-MS/MS bir nechta don turini bir tahlilda farqlashi, qayta ishlangan mahsulotda saqlangan peptidlarni topishi va immunoassay natijasini ortogonal usul bilan tekshirishi mumkin. Shu bilan birga, qimmat uskuna, malakali xodim, murakkab namuna tayyorlash va sertifikatlangan referens materiallarga ehtiyoj uni ommaviy skriningdan ko‘ra tasdiqlovchi yoki referens laboratoriya usuliga yaqinlashtiradi.

Jira va Münch go‘sht mahsulotlarida oltita don turidan har biri uchun uch-to‘rttadan marker peptidni tanlab, HPLC-MS/MS usulini ishlab chiqqan. Emulsiyali kolbasalarda 5-1000 mg/kg don oqsili diapazoni sinovdan o‘tkazilgan; aniqlash chegaralari don turiga qarab 5 yoki 10 mg/kgdan oshmagan va sinov to‘plamida noto‘g‘ri musbat yoki manfiy natija kuzatilmagan [14]. Bunday ko‘rsatkich yaxshi nazorat qilingan model matritsaga tegishli; boshqa mahsulotlarda to‘liq matritsa validatsiyasi zarur.

Mass-spektrometriyaning o‘z cheklovi ham mavjud. Marker peptid texnologik ishlovda yo‘qolishi yoki kimyoviy o‘zgarishi mumkin; hazm protokoli oqsilning chiqarilishi va parchalanishiga ta’sir qiladi; peptid signali doimo biologik immunogenlikning to‘liq o‘lchovi emas. Miqdoriy natija uchun izotop bilan belgilangan ichki standart, kalibrlash, tiklanish darajasi va o‘lchov noaniqligi hujjatlashtirilishi lozim.

Lateral oqim testlari. Lateral oqim immunoassayi bir martalik test tasmasida kapillyar oqim va belgilangan antitanaga asoslanadi. Hnasko va hammualliflar alfa-gliadin monoklonal antitanalari bilan vizual oltin reporterli test yaratib, murakkab oziq-ovqat matritsalarida yuqori sezgirlik va 5 daqiqadan qisqa natija vaqtini ko‘rsatgan [16]. Bunday testlar xomashyo, sirt, chayindi suv yoki jarayon oralig‘ida tez qaror qabul qilish uchun qulay, biroq partiya sertifikatsiyasida laborator miqdoriy usul bilan tasdiqlanishi lozim.

Tezkor test miqdoriy laborator tahlil o‘rnini to‘liq bosmaydi. Natija odatda belgilangan chegara atrofida sifat yoki yarim miqdoriy xulosa beradi; foydalanuvchi rangni subyektiv baholashi, namuna ekstraksiyasi va “hook” effekti xatoga olib kelishi mumkin. Eng oqilona model - tezkor test bilan skrining, xavfli yoki shubhali partiyani ELISA bilan miqdoriy tekshirish, fermentlangan yoki nizoli mahsulotni LC-MS/MS bilan tasdiqlash.

4-jadval. Glutenni aniqlash usullarining qiyosiy tavsifi

Usul	Analitik nishon	Kuchli tomoni	Asosiy cheklov	Maqbul qo‘llanish
Sandwich ELISA [11], [15], [17]	Nisbatan butun gluten/prolamin epitoplari	Sezgir, miqdoriy, ko‘p namuna, amaliy standart	Antitana va kalibrator farqi; gidrolizlangan mahsulotda past baholash	Yakuniy mahsulot va xomashyo partiyasini rutinda nazorat qilish
Competitive ELISA [12]	Qisqa va gidrolizlangan peptid epitoplari	Fermentlangan mahsulotga mosroq	Natijani umumiy glutenga aylantirish va standartlash murakkab	Pivo, sous, gidrolizat va fermentlangan matritsa
HPLC/LC-MS/MS [13], [14]	Don turiga xos marker peptidlar	Yuqori selektivlik, multiplex, ortogonal tasdiq	Qimmat uskuna, ekspertiza, murakkab validatsiya	Referens va tasdiqlovchi laboratoriya; bahsli matritsa
Lateral oqim testi [16]	Gliadin/glutenin epitoplari	5-15 daqiqada, uskunasiz yoki sodda o‘quvchi bilan	Ko‘pincha sifat/yarim miqdoriy; ekstraksiya va vizual talqin ta’siri	Xomashyo, sirt, chayindi va jarayon ichidagi tezkor skrining

Gluten immunogen peptidlari orqali parhezga rioya qilishni nazorat qilish. Selyakiyada parhezga rioya qilishni baholash odatda bemor suhbati, oziq-ovqat kundaligi, dietolog tekshiruvi va serologiyaga tayanadi. Bu vositalar muhim, ammo ularning har biri cheklangan: bemor yashirin ekspozitsiyani bilmasligi mumkin, kundalikda xato bo‘ladi, antitana titri esa yaqindagi kichik chetlanishga tez javob bermaydi. Duodenal biopsiya shilliq qavat holatini bevosita ko‘rsatadi, biroq invaziv va tez-tez takrorlash uchun noqulay. Gluten

immunogen peptidlarini (GIP) najas yoki siydikda aniqlash esa oqibatni emas, yaqindagi iste'molning o'zini o'lchashga qaratilgan.

GIP hazmga chidamli, T-hujayra javobini chaqira oladigan peptidlar bo'lib, ularning bir qismi najas bilan chiqariladi, so'rilgan qismi esa qonga o'tib buyrak orqali siydikda paydo bo'ladi. Moreno va hammualliflar 76 sog'lom hamda 58 selyakiyali ishtirokchida G12 asosidagi lateral oqim testini o'rgangan. Nazoratli iste'moldan keyin GIP siydikda 4-6 soatda aniqlanib, 1-2 kun saqlangan; test 25 mg dan ortiq gluten iste'molini aniqlash imkonini ko'rsatgan. Glyutensiz parhezdagi bemorlarning taxminan yarmida GIP topilgan. Villoz atrofiyasi bo'lmagan bemorlarning 89%ida GIP aniqlanmagan, miqdoriy GIP mavjud bo'lgan barcha bemorlarda esa shilliq qavat tiklanishi to'liq bo'lmagan [18].

Silvester va hammualliflar ehtiyotkor glyutensiz parhez tutayotgan bemorlardan ketma-ket yig'ilgan oziq-ovqat, siydik va najas namunalari asosida ishtirokchilarning 66%ida kamida bir marta o'lchanadigan gluten ekspozitsiyasi bo'lganini, barcha namunalarning qariyb 10%ida gluten aniqlanganini ko'rsatgan [19]. Mualliflar amalda ko'pchilik bemor mutlaq nol-gluten emas, past-glutenli ratsionda yashashini ta'kidlaydi. Bu xulosa bemorni ayblash emas, oziq-ovqat tizimidagi yashirin manbalar va amaldagi nazorat chegaralarini tan olish uchun muhim.

Stefanolo va hammualliflarning to'rt haftalik real hayot kuzatuvida 420 siydik va najas namunasining 159 tasi (37,9%) GIP musbat bo'lgan; bemorlarning 88,7%ida kamida bir musbat namuna aniqlangan. Bir martalik tekshiruv ekspozitsiyaning katta qismini o'tkazib yuborishi mumkin, chunki GIP ajralishi vaqtga bog'liq. Ketma-ket namuna olish yashirin chetlanishni aniqlash ehtimolini oshirgan [20].

5-jadval. GIP orqali parhezga rioya qilishni baholash dalillari

Tadqiqot	Namuna va kuzatuv	Asosiy topilma	Cheklov
Moreno va boshq., 2017 [18]	76 sog'lom, 58 selyakiyali; siydik GIP	4-6 soatda aniqlanish, 1-2 kunlik oyna; bemorlarning qariyb yarmida chetlanish; GIP shilliq qavat zarari bilan bog'liq	Siydik konsentratsiyasi, vaqt va individual ajralish ta'siri
Silvester va boshq., 2020 [19]	Ketma-ket oziq-ovqat, siydik va najas namunalari	Ishtirokchilarning 66%ida kamida bir o'lchanadigan ekspozitsiya	Kichik tanlanma; manba va vaqtni aniq bog'lash qiyin
Stefanolo va boshq., 2021 [20]	4 hafta, 420 siydik/najas namunasi	Namunalarning 37,9%i va bemorlarning 88,7%i kamida bir marta GIP musbat	Testlar va namuna turlarining aniqlash oynasi farq qiladi

GIP testlarini serologiya yoki biopsiyaning o'rniga qo'yish to'g'ri emas. Siydik odatda yaqindagi ekspozitsiyaning qisqa oynasini, najas esa biroz uzoqroq davrni aks ettiradi. Manfiy bir martalik natija boshqa kunlardagi iste'molni inkor qilmaydi; musbat natija esa manba, aniq doza yoki klinik zarar darajasini o'zi belgilamaydi. Eng foydali qo'llanish - simptom paytidagi yashirin ekspozitsiyani tekshirish, yangi tashxisdan keyin ta'lim samaradorligini baholash, javob bermayotgan bemorda dietik chetlanishni refrakter kasallikdan ajratish va eksperimental davolash sinovlarida ekspozitsiyani nazorat qilishdir [18], [20].

Muhokama, mavjud muammolar va ilmiy bo'shliqlar. Tahlil qilingan dalillar gluten masalasida ikki qarama-qarshi xatodan saqlanish zarurligini ko'rsatadi. Birinchi xato -

selyakiyali bemor uchun kichik ekspozitsiyani ahamiyatsiz deb hisoblash. GIP tadqiqotlari bemor “qat’iy parhez” deb baholagan sharoitda ham yashirin gluten tez-tez uchrashini va u shilliq qavat tiklanmasligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi [18], [19], [20]. Ikkinchi xato - sog‘lom aholi yoki funksional simptomli barcha shaxslarda glutenni universal toksin sifatida ko‘rish. Ikki tomonlama ko‘r sinovlarda o‘zini glutenga sezgir deb hisoblagan bemorlar ba’zan glutenni placebodan ajrata olmagan, fruktanlar esa kuchliroq simptom chaqirgan [3], [4].

Dalillar ierarxiyasi bir xil emas. Global tarqalish bo‘yicha katta tizimli sharh nisbatan barqaror umumiy baho beradi [2], ammo mintaqalararo skrining va biopsiya mezonlari farqi saqlanadi. Oziqlanish ishlarida ko‘p natijalar kichik kesim tanlanmalari yoki heterogen sharhlarga asoslangan [5], [6], [7], [8]. Shuning uchun “barcha glyutensiz ratsionlarda aynan bir xil tanqislik” degan xulosa chiqarib bo‘lmaydi. Barqaror signal shundan iboratki, temir, folat, kalsiy, magniy, D vitamini va ratsion tolasi qayta-qayta muammo sifatida uchraydi; ularning darajasi yosh, mamlakatdagi boyitish siyosati, mahsulot narxi va tabiiy glyutensiz oziq-ovqat ulushiga bog‘liq.

Analitik usullarda ham universal “oltin test” yo‘q. ELISA rutinda eng amaliy, lekin natija antitana va matritsaga bog‘liq. LC-MS/MS selektiv va bir necha don markerini tasdiqlaydi, ammo miqdoriy standartlash qimmat. Lateral oqim testlari ishlab chiqarishdagi tezkor qaror uchun yaxshi, biroq partiya sertifikatsiyasida laborator miqdoriy usul bilan bog‘lanishi kerak. Fermentlangan va gidrolizlangan mahsulotlar alohida muammo: oqsilning parchalanishi immunoassay signalini kamaytirishi mumkin, immunogen peptid esa saqlanadi [12], [13]. Kelajak tadqiqotlari natijani nafaqat “mg/kg gluten”, balki immunogen epitopekvivalent va klinik xavf bilan bog‘lash yo‘llarini ishlab chiqishi lozim.

Referens materiallar yetishmasligi analitik uyg‘unlashtirishning markaziy bo‘shlig‘idir. Bug‘doy gliadini asosidagi kalibrator arpa gordeini, javdar sekalini yoki issiqlikda o‘zgargan oqsil uchun to‘liq ekvivalent emas. Ekstraksiya eritmasi, qaytaruvchi reagent, namuna massasi va maydalash darajasi turli laboratoriyalarda bir xil bo‘lmasa, bir xil test to‘plami ham boshqa natija berishi mumkin [11], [15], [17]. Shuning uchun laboratoriya sifat tizimida ichki nazorat, qayta tiklanish sinovi, musbat/manfiy matritsa, takroriy o‘lchov va tashqi malaka sinovlari bo‘lishi kerak.

Klinik monitoringdagi bo‘shliq - parhezga rioya etish uchun yagona, standart vaqt jadvali yo‘qligi. Serologiya uzoqroq immun javobni, GIP yaqindagi iste’molni, biopsiya esa to‘qima natijasini ko‘rsatadi. Bu vositalar turli biologik oynalarni o‘lchaydi; ulardan birining manfiyligi boshqasini avtomatik inkor etmaydi. Kelajakda yosh, buyrak funksiyasi, suyuqlik iste’moli va namuna vaqtini hisobga olgan GIP me’yorlari, optimal takroriy namuna soni hamda GIP natijasining gistologik va hayot sifati ko‘rsatkichlari bilan bog‘liqligi yirik prospektiv tadqiqotlarda baholanishi kerak.

Noselyakik gluten sezgirligida tashxis mezonlari va fenotiplash eng katta ilmiy bo‘shliqlardan biridir. Selyakiya va allergiyani chiqarib tashlash zarur bo‘lsa-da, undan keyingi provokatsiya dozalari, davomiyligi va simptom mezonlari bir xil emas. Fruktan, amilaza-tripsin ingibitorlari va kutilma ta’sirini ajratish uchun standartlashtirilgan, ikki tomonlama ko‘r krossover sinovlar va obyektiv biomarkerlar talab etiladi [3], [4], [10]. Shuningdek, bemorning simptomini “faqat psixologik” deb inkor etmasdan, aniq triggerni topishga qaratilgan multidisiplinar yondashuv zarur.

Oziqlanish bo‘yicha kelajak tadqiqotlarida shunchaki nutrient miqdorini emas, oziq-ovqat modeli, qayta ishlanish darajasi, mahsulot narxi, oziq-ovqat xavfsizligi va mikrobiota ko‘rsatkichlarini birga baholash maqsadga muvofiq. Bolalar va o‘smirlarda o‘sish, suyak mineralizatsiyasi va psixososial natijalar uzoq muddat kuzatilishi kerak. Tabiiy glyutensiz psevdodonlar, dukkakli va boyitilgan mahsulotlar bilan ratsionni yaxshilash bo‘yicha randomizatsiyalangan amaliy intervensiyalar kam.

Integratsiyalashgan nazorat modeli. Dalillar asosida gluten xavfini boshqarish to‘rtta ketma-ket, ammo o‘zaro bog‘langan darajaga ega. Birinchi daraja - to‘g‘ri klinik tasnif: selyakiya, bug‘doy allergiyasi va noselyakik sezgirlikni farqlash. Ikkinchisi - dietologik boshqaruv: glutenni xavfsiz chiqarish bilan birga ratsion tolasini, temir, folat, kalsiy, magniy va D vitaminini ta’minlash. Uchinchisi - oziq-ovqat zanjiri nazorati: xomashyo, kesishuvchi ifloslanish, tozalash validatsiyasi va mahsulot testi. To‘rtinchisi - bemordagi real ekspozitsiyani klinik, serologik, zarur bo‘lsa gistologik va GIP markerlari bilan kuzatish.

Mazkur modelda hech bir test yakka holda mutlaq qaror bermaydi. Masalan, mahsulot ELISAda chegara ostida bo‘lishi mumkin, ammo fermentatsiya sabab peptid profili to‘liq aks etmasligi ehtimoli bor; bemorda serologiya manfiy, lekin takroriy GIP musbat bo‘lishi mumkin; simptom esa real gluten o‘rniga fruktan bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Qaror test maqsadi, namuna turi, vaqt va klinik kontekstni birlashtirib qabul qilinishi kerak. Amaliy bosqichlar 6-jadvalda keltirilgan.

6-jadval. Gluten bilan bog‘liq xavflarni boshqarishning integratsiyalashgan modeli

Nazorat bosqichi	Maqsad	Asosiy vositalar	Qaror mezoni
Klinik tasnif	Selyakiya, allergiya va noselyakik sezgirlikni farqlash	Anamnez, serologiya, allergologik tekshiruv, biopsiya	Tasdiqlangan tashxis va individual taktika
Dietologik boshqaruv	Glutenni chiqarib, ratsion sifatini saqlash	Ratsion tahlili, antropometriya, temir, folat, kalsiy va D vitamini nazorati	Simptomlar kamayishi va nutrient yetarliligi
Ishlab chiqarish gigiyenasi	Kesishuvchi ifloslanishni cheklash	Xomashyo spetsifikatsiyasi, zonalash, tozalash validatsiyasi	Jarayon va sirt nazoratining qoniqarli natijasi
Mahsulot laborator nazorati	Glutenni aniqlash va tasdiqlash	ELISA, lateral oqim testi, zarur holatda LC-MS/MS	Usul va matritsaga mos talqin
Bemor ekspozitsiyasi	Parhezdagi yashirin chetlanishni aniqlash	Dietologik suhbat, serologiya, siydik/najas GIP	Takroriy natijalar va klinik kontekstning mosligi

Xulosa. Gluten oziq-ovqat texnologiyasida muhim oqsil majmuasi bo‘lsa-da, selyakiya va bug‘doy allergiyasi bo‘lgan shaxslarda klinik ahamiyatli xavf omilidir. Selyakiyada HLA-DQ2/DQ8 bilan bog‘liq antigen taqdimoti, to‘qima transglutaminazasi orqali deamidatsiya, T-hujayra va IL-15 vositasidagi javob ichak shilliq qavatining zararlanishiga olib keladi. Noselyakik gluten sezgirligida esa simptomlar heterogen bo‘lib, gluten, fruktan va nosebo ta’sirini farqlash talab qilinadi.

Qat’iy glyutensiz parhez selyakiyani davolashning asosiy usuli, biroq uning sifati avtomatik ravishda yuqori bo‘lmaydi. Temir, folat, kalsiy, magniy, D vitamini va ratsion tolasi bo‘yicha xavf bolalar va kattalarda qayta-qayta kuzatilgan. Shu sababli parhez tabiiy glyutensiz, kam qayta ishlangan mahsulotlarga asoslanishi, antropometrik va laborator ko‘rsatkichlar bilan kuzatilishi zarur.

Oziq-ovqat nazoratida ELISA amaliy miqdoriy asos bo‘lib qoladi; LC-MS/MS don turiga xos peptidlarni va murakkab matritsalarni tasdiqlaydi; lateral oqim testlari tezkor ishlab chiqarish skriningini ta’minlaydi. Antitana, kalibrator, ekstraksiya va qayta ishlash farqlari sababli natija usul va matritsa kontekstida talqin qilinishi kerak. Siydik va najasdagi GIP parhezga yaqindagi chetlanishni bevosita ko‘rsatib, anketa va serologiyani to‘ldiradi, ammo ularni ham takroriy namuna va klinik baholash bilan birga qo‘llash lozim.

Gluten bilan bog‘liq xavfni samarali kamaytirish diagnostika, muvozanatli dietoterapiya, oziq-ovqat ishlab chiqarish gigiyenasi, validatsiyalangan laborator tahlil va biologik ekspozitsiya monitoringini yagona tizimga birlashtirishni talab qiladi.

ADABIYOTLAR

1. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet 2018;391:70-81. doi:10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
2. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:823-836.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037.
3. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. Gastroenterology 2018;154:529-539.e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.040.
4. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med 2019;17:142. doi:10.1186/s12916-019-1380-z.
5. Melini V, Melini F. Gluten-free diet: gaps and needs for a healthier diet. Nutrients 2019;11:170. doi:10.3390/nu11010170.
6. Ballestero-Fernández C, Varela-Moreiras G, Úbeda N, et al. Nutritional status in Spanish children and adolescents with celiac disease on a gluten-free diet compared to non-celiac disease controls. Nutrients 2019;11:2329. doi:10.3390/nu11102329.
7. Kikut J, Konecka N, Szczuko M. Quantitative assessment of nutrition and nutritional status of patients with celiac disease aged 13-18. Rocz Panstw Zakl Hig 2019;70:359-367. doi:10.32394/rpzh.2019.0084.
8. Forchielli ML, Diani L, Labriola F, et al. Gluten deprivation: what nutritional changes are found during the first year in newly diagnosed coeliac children? Nutrients 2020;12:60. doi:10.3390/nu12010060.
9. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: a comprehensive review. Nutrients 2019;11:2557. doi:10.3390/nu11112557.
10. Cabanillas B. Gluten-related disorders: celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. Crit Rev Food Sci Nutr 2020;60:2606-2621. doi:10.1080/10408398.2019.1651689.
11. Rzychon M, Brohée M, Cordeiro F, et al. The feasibility of harmonizing gluten ELISA measurements. Food Chem 2017;234:144-154. doi:10.1016/j.foodchem.2017.04.092.
12. Panda R, Boyer M, Garber EAE. A multiplex competitive ELISA for the detection and characterization of gluten in fermented-hydrolyzed foods. Anal Bioanal Chem 2017;409:6959-6973. doi:10.1007/s00216-017-0677-z.
13. Fiedler KL, Panda R, Croley TR. Analysis of gluten in a wheat-gluten-incurred sorghum beer brewed in the presence of proline endopeptidase by LC/MS/MS. Anal Chem 2018;90:2111-2118. doi:10.1021/acs.analchem.7b04371.
14. Jira W, Münch S. A sensitive HPLC-MS/MS screening method for the simultaneous detection of barley, maize, oats, rice, rye and wheat proteins in meat products. Food Chem 2019;275:214-223. doi:10.1016/j.foodchem.2018.09.041.

15. Yu JM, Lee JH, Park JD, et al. Analyzing gluten content in various food products using different types of ELISA test kits. Foods 2021;10:108. doi:10.3390/foods10010108.
16. Hnasko RM, Jackson ES, Lin AV, et al. A rapid and sensitive lateral flow immunoassay for the detection of gluten in foods. Food Chem 2021;355:129514. doi:10.1016/j.foodchem.2021.129514.
17. Amnuaycheewa P, Niemann L, Goodman RE, et al. Challenges in gluten analysis: a comparison of four commercial sandwich ELISA kits. Foods 2022;11:706. doi:10.3390/foods11050706.
18. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. Gut 2017;66:250-257. doi:10.1136/gutjnl-2015-310148.
19. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, et al. Most patients with celiac disease on gluten-free diets consume measurable amounts of gluten. Gastroenterology 2020;158:1497-1499.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.016.
20. Stefanolo JP, Tálamo M, Dodds S, et al. Real-world gluten exposure in patients with celiac disease on gluten-free diets, determined from gliadin immunogenic peptides in urine and fecal samples. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:484-491.e1. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.038.

UDK 616-006.487-053.2:615.277.3

BOLALARDA NEYROBLASTOMANING KIMYOTERAPIYAGA SEZUVCHANLIGI VA DORI VOSITALARIGA REZISTENTLIGI: ZAMONAVIY BIOMARKERLAR HAMDA MULTIPARAMETRIK PROGNOZLASH ISTIQBOLLARI

Sabirov Djaxongir Ruziyevich *- DSc., Toshkent Davlat tibbiyot universiteti kafedrasi professori, Milliy tibbiyot markazi direktorining o'rinbosari. e-mail: gocjahongir@gmail.com;*
Parpiyev Bekzod Ulug'bek o'g'li *- Bolalar milliy tibbiyot markazi Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va klinik immunologiyasi bo'limi shifokor-onkologi, tayanch doktoranti*

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi. Bolalarda neyroblastomaning kimyoterapiyaga sezuvchanligi va dori vositalariga rezistentligini baholashda qo'llaniladigan klinik, morfologik, immunogistokimyoviy, molekulyar va dinamik biomarkerlarning daliliy qiymatini tahlil qilish hamda multiparametrik prognozlash imkoniyatlarini baholash.

Materiallar va usullar. INRG/COG stratifikatsiyasi, INRC mezonlari, MIBG tekshiruvi, suyak ko'migi va minimal qoldiq kasallik monitoringi, MYCN, ALK, TP53/p53, BCL-2, PHOX2B, Trk retseptorlari, hujayraviy plastiklik holatlari, ctDNA, radiomika va raqamli patologiyaga oid klinik hamda molekulyar tadqiqotlar tahlil qilindi.

Xulosa. Alohida olingan biror biomarker individual terapevtik javobni yetarli aniqlikda bashorat qila olmaydi. Erta anatomik regressiya ham rezistent qoldiq klonlarning to'liq yo'qolganini anglatmaydi. Shu sababli klinik xavf darajasi, o'sma to'qimasining biologik xususiyatlari va davolash jarayonidagi javob dinamikasini birlashtiruvchi, izohlanadigan hamda bosqichma-bosqich validatsiya qilinadigan multiparametrik model eng maqbul yondashuv hisoblanadi.

Kalit so'zlar: neyroblastoma, kimyoterapiyaga sezuvchanlik, kimyorezistentlik, MYCN, minimal qoldiq kasallik, multiparametrik prognozlash.

Аннотация. Цель исследования. Проанализировать доказательную ценность клинических, морфологических, иммуногистохимических, молекулярных и динамических биомаркеров, используемых для оценки чувствительности и резистентности нейробластомы к химиотерапии у детей, а также оценить возможности мультипараметрического прогнозирования.

Материалы и методы. Проанализированы клинические и молекулярные исследования, посвящённые стратификации INRG/COG, критериям INRC, MIBG, исследованию костного мозга и мониторингу минимальной остаточной болезни, а также MYCN, ALK, TP53/p53, BCL-2, PHOX2B, Trk-рецепторам, состояниям клеточной пластичности, ctDNA, радиомике и цифровой патологии.

Заключение. Ни один отдельно взятый биомаркер не обеспечивает достаточной точности индивидуального прогнозирования терапевтического ответа. Ранняя анатомическая регрессия также не свидетельствует о полном устранении резистентных остаточных клонов. Наиболее обоснованным подходом является интерпретируемая и поэтапно валидируемая мультипараметрическая модель, объединяющая исходный клинический риск, биологические характеристики опухолевой ткани и динамику ответа на проводимое лечение.

Ключевые слова: нейробластома, чувствительность к химиотерапии, химиорезистентность, MYCN, минимальная остаточная болезнь, мультипараметрическое прогнозирование.

Abstract. Purpose of the study. To analyze the evidentiary value of clinical, morphological, immunohistochemical, molecular and dynamic biomarkers used to assess

chemotherapy sensitivity and resistance in pediatric neuroblastoma and to evaluate the prospects for multiparametric prediction.

Materials and methods. Clinical and molecular studies concerning INRG/COG stratification, INRC criteria, MIBG imaging, bone marrow and minimal residual disease monitoring, MYCN, ALK, TP53/p53, BCL-2, PHOX2B, Trk receptors, cellular plasticity states, ctDNA, radiomics and digital pathology were analyzed.

Conclusion. No single biomarker provides sufficient accuracy for predicting an individual therapeutic response. Early anatomical regression does not necessarily indicate the complete eradication of resistant residual clones. The most appropriate approach is an interpretable and progressively validated multiparametric model combining baseline clinical risk, tumor tissue biology and longitudinal treatment-response dynamics.

Keywords: neuroblastoma, chemotherapy sensitivity, chemoresistance, MYCN, minimal residual disease, multiparametric prediction.

Kirish. Neyroblastoma rivojlanayotgan simpatik nerv tizimi hujayralaridan kelib chiqadigan embrional o‘sma bo‘lib, klinik xulq-atvorining keskin geterogenligi bilan ajralib turadi. Ayrim kichik yoshdagi bemorlarda o‘sma spontan regressiya yoki yetilish yo‘nalishiga o‘tishi mumkin, yuqori xavfli shakllarda esa erta metastazlanish, intensiv davolashga yetarli bo‘lmagan javob va qaytalanish kuzatiladi. Shu sababli neyroblastoma pediatrik aniq (precision) onkologiyaning model kasalliklaridan biri hisoblanadi [10,11].

Xalqaro amaliyotda dastlabki qarorlar yosh, INRGSS bosqichi, morfologik toifa, MYCN holati, ploidlik va segmentar xromosoma aberratsiyalarini birlashtiruvchi xavf stratifikatsiyasiga asoslanadi. COG klassifikatorining yangilanishi biologik ko‘rsatkichlar an’anaviy anatomik bosqichdan tashqari mustaqil axborot berishini tasdiqladi [8]. Biroq xavf guruhi individual o‘smaning aynan induksion kimyoterapiyaga qanday javob berishini to‘liq tushuntirmaydi: bir xil toifadagi bemorlarda yumshoq to‘qima komponentining regressiyasi, skelet metastazlarining tozalanishi va suyak ko‘migidagi qoldiq kasallik dinamikasi turlicha bo‘lishi mumkin.

Muammoga statik emas, vaqt bo‘yicha yangilanadigan tizim sifatida yondashish zarur. Boshlang‘ich genomik drayverlar o‘smaning biologik yo‘nalishini belgilaydi, davolash esa sezgir hujayralarni yo‘q qilish bilan birga rezistent subklonlar va qayta dasturlangan hujayra holatlarini saralaydi. Demak, kimyosezuvchanlik “javob bor yoki yo‘q” degan bir martalik belgi emas; u o‘sma massasi, funksional faollik, suyak ko‘migi, MRD va klonal evolyutsiyaning o‘zaro mos yoki nomos dinamikasidir.

Maqsad. Bolalarda neyroblastomaning kimyoterapiyaga sezuvchanligi va rezistentligini bashorat qilishda qo‘llanilayotgan klinik, morfologik, immunogistokimyoviy, molekulyar-genetik va dinamik ko‘rsatkichlarni qiyosiy tahlil qilish, ularning cheklovlarini aniqlash hamda milliy klinik amaliyotga mos multiparametrik modelning ilmiy asoslarini shakllantirish.

Material va usullar. Sharh state-of-the-art analitik yondashuvda bajarildi. PubMed/MEDLINE, Scopus va Web of Science bazalarida 2008-yildan 2026-yil iyunigacha chop etilgan xalqaro konsensuslar, randomizatsiyalangan va prospektiv klinik tadqiqotlar, “tashxis–retsidiv” juft namunalari, single-cell/multi-omics, suyuq biopsiya, radiomika hamda prognostik modellar bo‘yicha ishlar tanlandi; tarixiy ahamiyatga ega klassik manbalar ham saqlandi. Qidiruvda “neuroblastoma”, “chemoresistance”, “MYCN”, “ALK”, “minimal residual disease”, “ctDNA”, “single-cell”, “radiomics”, “response criteria” va “prediction model” atamalari turli

kombinatsiyalarda qo‘llanildi. Dalillar analitik ishonchlilik, prognoz bilan bog‘liqlik, davolash ta’sirini bashorat qilish qobiliyati va klinik qo‘llashga tayyorlik mezonlari bo‘yicha baholandi.

Natijalar va muhokama

1.Xavf stratifikatsiyasi va davolashga javobni xalqaro baholash. INRG tizimi jarrohlikdan keyingi bosqichga qaram yondashuvni davolash boshlanishidan oldin aniqlanadigan INRGSS va image-defined risk factors bilan almashtirdi [11]. COG klassifikatori esa segmentar xromosoma o‘zgarishlarini qo‘shib, bir xil klinik bosqichdagi o‘smalar biologik jihatdan bir xil emasligini ko‘rsatdi [8]. Ushbu tizimlar umumiy xavfni ishonchli ajratadi, biroq alohida bemorda aynan qaysi o‘sma kompartmenti davolashga kech javob berishini yoki molekulyar qoldiq kasallik saqlanishini oldindan aniq ayta olmaydi.

2017-yilda qayta ko‘rib chiqilgan INRC birlamchi va yumshoq to‘qima o‘choqlari, skelet metastazlari hamda suyak ko‘migi javobini yagona tizimga birlashtirdi [12]. KT va MRT anatomik regressiya hamda operabellikni baholaydi, ammo nekroz, fibroz yoki ganglionevromatoz yetilish tufayli qoldiq massa faol o‘smaga teng bo‘lmasligi mumkin. MIBG-avid o‘smalarda yarim miqdoriy Curie/SIOPEN yondashuvlari skelet yuklamasi dinamikasini o‘lchaydi; MIBG-avidlik bo‘lmaganda FDG-PET qo‘shimcha ahamiyat kasb etadi.

Suyak ko‘migi neyroblastoma uchun alohida biologik kompartmentdir. Ikki tomonlama aspirat va trepanobiopsiya morfologik baholashning asosi bo‘lib qoladi, biroq o‘choqli infiltratsiya namuna olish (sampling) xatosini keltirib chiqaradi. Immunotsitologiya va RT-qPCR MRDni morfologik chegaradan past darajada aniqlashi mumkin, ammo laboratoriyalararo standart, chegaraviy qiymat va terapiyani o‘zgartiruvchi ishonchli klinik harakat chegarasi (action threshold) hali to‘liq shakllanmagan.

2. Molekulyar va immunogistokimyoviy determinantlar. MYCN amplifikatsiyasi neyroblastomaning eng qayta-qayta tasdiqlangan noxush biomarkeridir. Biroq MYCNni birlamchi kimyorezistentlikning bevosita sinonimi sifatida qabul qilish noto‘g‘ri: yuqori proliferativ o‘sma induksiya boshida tez kichrayishi, shu bilan birga minimal rezistent klon saqlanib qolishi mumkin. Keng genomik tadqiqotlar mutatsion yuklama nisbatan past bo‘lsa ham, xromotripsis, kopiya soni o‘zgarishlari va telomerlarni saqlash mexanizmlari kuchli klinik fenotip yaratishini ko‘rsatdi [1]. Shu sababli markerning prognostik qiymati uning ma’lum preparatga javobni prediktiv baholash qobiliyatidan ajratilishi kerak.

ALK neyroblastomadagi eng farmakologik nishonlanadigan drayverlardan biridir. Germinal va somatik faollashtiruvchi variantlar o‘sma patogenezidagi sababiy rolni tasdiqlagan. Shunga qaramay, turli ALK mutatsiyalari ingibitorlarga bir xil sezgir emas, retsidivda esa RAS–MAPK yo‘li bilan bog‘liq yangi o‘zgarishlar boyib boradi [5]. Demak, tashxis paytidagi bitta molekulyar test butun kasallik davri uchun yetarli emas; refrakterlik yoki retsidivda to‘qima yoki ctDNA orqali qayta profillash zarur.

TP53 mutatsiyasi birlamchi neyroblastomada kam uchraydi, ammo qaytalangan kasallikda p53/MDM2/p14ARF o‘qining buzilishi ancha ko‘p kuzatiladi. BCL-2 oilasi esa DNK shikastlanishi apoptoz bilan yakunlanadimi yoki hujayra yashab qoladimi, degan funksional chegarani belgilaydi. Shu bois p53 yoki Bcl-2 IGK bo‘yicha yakka natija genotip va biologik bog‘liqlikning to‘liq ekvivalenti emas. PHOX2B differensiyalanmagan kichik dumaloq hujayrali o‘smalarda tashxisni aniqlashtirish uchun yuqori spetsifik marker bo‘lsa-da, uning diagnostik ishonchliligi mustaqil prediktiv biomarker sifatida isbotlanganini anglatmaydi. TrkA/B/C retseptorlari differensiyalanish va neyrotrofik signalni aks ettiradi, lekin vaqt va mikromuhitga bog‘liq ekspressiya ularni qat’iy binar mezonga aylantirishga yo‘l qo‘ymaydi.

3. Hujayra plastiklik holatlari va o‘smaviy mikromuhit. Neyroblastomada rezistentlik faqat oldindan mavjud mutatsiyalangan subklonning tanlanishi bilan izohlanmaydi. Transkriptomik va epigenomik ishlar adrenergik (ADRN) hamda mezenximal/neural-crest-like (MES) holatlarni ajratdi; ular barqaror “ikki xil o‘sma” emas, balki o‘zaro o‘tishi mumkin bo‘lgan

funksional holatlardir [16]. Single-cell tadqiqotlar o‘sma hujayralarining rivojlanayotgan simpatoadrenal liniya bilan aloqasini va umumiy neyroblastoma dasturlarini aniqlashtirdi.

Grossmann va hammualliflar induksion kimyoterapiyadan keyin saqlanib qolgan persister-hujayralarda MYC(N) dasturining pasayishi, NF-κB faollashuvi va mikromuhit bilan signal almashinuvi kuchayishini ko‘rsatdi [7]. Bu topilma muhim klinik paradoksni tushuntiradi: asosiy massa sezgir bo‘lgani uchun tasvirlashda yaxshi javob kuzatiladi, ammo stressga moslashgan kam sonli populyatsiya keyinchalik retsidiv manbaiga aylanishi mumkin. 2025-yildagi longitudinal single-cell multiomik atlas davolash nafaqat malign hujayralarni, balki makrofaglar va stromal nishalarni ham qayta tashkil qilishini ko‘rsatdi [18].

Mikromuhit tarkibidagi makrofaglar, fibroblastlar, endotelial hujayralar, ekstrasellyulyar matriks va gipoksiya dori yetkazilishini, DNK reparatsiyasini hamda immun effektor javobini o‘zgartiradi. Demak, bir martalik biopsiya rezistentlikning vaqt va fazodagi barcha qatlamlarini ushlamaydi. Rutin amaliyot uchun minglab single-cell belgilari emas, balki ADRN/MES muvozanati, proliferatsiya, gipoksiya va makrofagal infiltratsiyani ifodalovchi ixcham surrogat panelni ishlab chiqish maqsadga muvofiq.

4. Dinamik biomarkerlar va rezistentlikni yengish strategiyalari. Statik marker davolashdan oldingi ehtimolni bildiradi; dinamik marker esa ayni bemorning o‘smasi berilgan terapiya ta’sirida qanday o‘zgarganini ko‘rsatadi. MIBG yuklamasining pasayishi, suyak ko‘migi tozalanishi va MRD kinetikasi bir-birini to‘ldiradi. PHOX2B MRD uchun spetsifik nishon sifatida validatsiyalangan, ko‘p genli RT-qPCR paneli esa bitta transkriptning o‘zgaruvchanligiga qaraganda barqarorroq. Biroq MRDni “musbat/manfiy” tarzida soddalashtirish o‘rniga uning logarifmik kamayishi, negativizatsiyagacha bo‘lgan vaqt va qayta paydo bo‘lishi tahlil qilinishi maqsadga muvofiq.

ctDNA minimal invaziv ravishda kopiya soni buzilishlari, MYCN va ALK bilan bog‘liq klonlarni kuzatish imkonini beradi. Lorlatinibga rezistentlikni o‘rgangan tadqiqotda ketma-ket plazma tahlili compound ALK variantlari va RAS–MAPK bypass mexanizmlarini ko‘rsatdi [2]. Shu bilan birga, kichik o‘sma yuklamasida DNK ajralishi past bo‘lishi mumkin; manfiy natija biologik klon yo‘qligini mutlaq isbotlamaydi. Eng to‘g‘ri strategiya to‘qima biopsiyasining fazoviy kontekstini suyuq biopsiyaning vaqt bo‘yicha monitoringi bilan birlashtirishdir.

Rezistentlikni yengish bo‘yicha klinik natijalar turli biologik qatlamlarni nishonlashdan olingan. Busulfan–melphalan konsolidatsiyasi va tandem autolog transplantatsiya yuqori xavf guruhida hodisasiz yashashni yaxshilagan, lekin toksiklik va qaytalanish muammosini to‘liq bartaraf etmagan [13]. Anti-GD2 antitanalari standart davolashni o‘zgartirgan, irinotekan–temozolomidga dinutuksimab qo‘shilishi esa retsidiv/refrakter kasallikda javob chastotasini oshirgan. ALK-drayverli o‘smalarda lorlatinib klinik faollik ko‘rsatgan, ammo keyingi rezistentlik dinamik genotiplash zarurligini ta’kidlaydi [6]. GD2-CAR-T tadqiqotlari og‘ir davolangan bemorlarda ham uzoq davom etuvchi javob bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatdi, lekin samaradorlik o‘sma yuklamasi, T-hujayra persistensiyasi va mikromuhitga bog‘liq [4,9].

Bu ma’lumotlardan kelib chiqadigan asosiy xulosa: “qaysi dori” savoli “qachon” va “qaysi mexanizmga asoslanib” savollaridan ajralmasdir. Empirik intensifikatsiya o‘rniga erta javobdagi nomuvofiqlikni aniqlash, rezistentlik mexanizmini qayta baholash va shundan keyin nishonli yoki immunoterapevtik qo‘shimchani tanlash klinik jihatdan mantiqiyroqdir.

5. Radiomika, raqamli patologiya va prognostik modelning metodologiyasi. Radiomika KT, MRT yoki PET/KT tasvirlaridan shakl, tekstura va geterogenlikning miqdoriy belgilarini ajratadi. Neyroblastomada ^{18}F-FDG PET/KT radiomikasi MYCN, 1p va 11q o‘zgarishlarini prognozlash imkoniyatini ko‘rsatgan [14]. Raqamli gistopatologiya esa yadro zichligi, differensiyalanish, stroma va fazoviy morfologiyani standartlashtirishga urinmoqda;

2024-yildagi ish neyroblastik o‘smalarni morfologik tasniflash va molekulyar xususiyatlarni bashorat qilish istiqbolini namoyish etdi [15].

Shu bilan birga, kichik bir markazli tanlanmalarda olingan yuqori ROC-AUC ko‘rsatkichi yangi klinik muhitda saqlanishi shart emas. Skaner va rekonstruksiya protokoli, segmentatsiya, oldindan xususiyat tanlash hamda ma’lumotlarning o‘quv va test guruhlariga noto‘g‘ri ajratilishi overfittingga olib keladi. TRIPOD hisobotning shaffofligini, PROBAST esa model tadqiqotlaridagi sistematik xatolarni baholashni talab qiladi [3,17]. Shuning uchun diskriminatsiya bilan birga kalibrlash, Brier score, decision-curve va tashqi validatsiya majburiy ko‘rsatkich sifatida qaralishi lozim.

Cheklangan klinik tanlanmada “qora quti” deep-learning modelidan ko‘ra biologik asoslangan ixcham regressiya modeli maqsadga muvofiq. Avval 6–10 asosiy prediktor oldindan belgilanadi, uzluksiz ko‘rsatkichlar asossiz dichotomizatsiya qilinmaydi, missing data ko‘p martalik imputatsiya bilan boshqariladi, model bootstrap orqali ichki validatsiyadan o‘tkaziladi. Keyin molekulyar yoki raqamli modulning bazaviy klinik modelga qo‘shadigan qiymati tekshiriladi.

6. Qarama-qarshiliklar, ochiq savollar va O‘zbekiston uchun amaliy model. Birinchi konseptual muammo “sezuvchanlik” yakuniy nuqtasining bir xil emasligidir. Yumshoq to‘qima massasining kichrayishi, MIBG javobi, suyak ko‘migi tozalanishi, to‘liq javob va hodisasiz yashash o‘zaro bog‘liq, ammo aynan bir hodisa emas. Markerlar turli endpointlarga nisbatan baholanganida natijalarni bevosita solishtirish noto‘g‘ri bo‘ladi.

Ikkinchi muammo prognostik va prediktiv rollarning aralashishidir: MYCN noxush natija bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin, lekin bu har doim ma’lum preparatdan qo‘shimcha foydani aniqlaydi degani emas.

Uchinchi muammo — biologik chuqurlik va real qo‘llanish o‘rtasidagi tafovut. Single-cell va spatial-omics rezistentlikning yangi qatlamlarini ochadi, biroq qimmat, yangi to‘qima talab qiladi va katta hajmli, kam voqeali ma’lumotda noto‘g‘ri ijobiy xulosalar xavfini oshiradi.

To‘rtinchi muammo — vaqt bo‘yicha geterogenlik: tashxisdagi namuna davolashdan keyingi xavfli klonni aks ettirmasligi mumkin.

Beshinchi muammo — ko‘p markazli tashqi validatsiyaning yetishmasligi, ayniqsa Markaziy Osiyo populyatsiyalarida.

O‘zbekiston sharoitida bosqichli arxitektura ilmiy va iqtisodiy jihatdan eng real ko‘rinadi. Birinchi daraja barcha bemorlarda INRGSS, standart morfologiya, MYCN, tasvirlash va suyak ko‘migi holatini qamrab oladi. Ikkinchi daraja ALK, p53/Bcl-2/Ki-67/PHOX2B paneli hamda MRDni qo‘shadi. Uchinchi daraja refrakterlik yoki retsidivda ctDNA, kengaytirilgan genom paneli, radiomika va omik modulni ishga tushiradi. Modelning vazifasi protokolni almashtirish emas, balki standart trajektoriyadan og‘ayotgan bemorni erta aniqlash va ekspert qarorini miqdoriy dalil bilan mustahkamlashdir.

Xulosa. Neyroblastomada kimyoterapiyaga rezistentlik bitta gen yoki bitta morfologik belgi bilan izohlanmaydi. U boshlang‘ich genomik arxitektura, apoptoz va DNK shikastiga javob, hujayra holatlari o‘rtasidagi plastiklik, gipoksiya, immun-stromal mikromuhit hamda terapiya bosimi ostidagi klonal evolyutsiyaning qo‘shma natijasidir. Shuning uchun statik xavf klassifikatori klinik jihatdan zarur bo‘lsa-da, individual javobni to‘liq bashorat qilmaydi.

Eng yetuk daliliy komponentlar — INRG/COG stratifikatsiyasi, INRC, miqdoriy MIBG, standartlashtirilgan suyak ko‘migi tekshiruvi, MYCN va ALKdir. MRD, ctDNA, single-cell multiomika, radiomika va raqamli patologiya qo‘shimcha axborot beradi, ammo ularning klinik qiymati bazaviy model ustidan isbotlanishi kerak. Kelajakdagi prognoz tizimi ixcham, izohlanadigan, vaqt bo‘yicha yangilanadigan va qaror bilan bog‘langan bo‘lishi lozim.

Asosiy xulosalar

1. Davolashga javob yumshoq to‘qima o‘choqlari, MIBG, suyak ko‘migi va MRDning birlashtirilgan dinamikasi sifatida baholanishi kerak.

2. MYCN va ALK molekulyar yadro uchun majburiy, biroq ular telomer, segmentar genom va retsidivdagi klonal kontekstdan ajratib talqin qilinmasligi lozim.

3. PHOX2B, Ki-67, p53, Bcl-2 va Trk markerlari yakka binar prediktor emas; ularning qiymati morfologiya va obyektiv javob bilan integratsiyada namoyon bo‘ladi.

4. Refrakterlik yoki retsidivda qayta molekulyar baholash zarur, chunki terapiya ALK/RAS–MAPK va p53 yo‘llarida yangi rezistent subklonlarni saralashi mumkin.

5. Milliy amaliyot uchun eng maqbul yo‘l — bazaviy, kengaytirilgan va tadqiqot modullaridan iborat, bootstrap hamda keyinchalik tashqi kohortada validatsiyalanadigan bosqichli modeldir.

ADABIYOTLAR

1. Ackermann S., Cartolano M., Hero B. et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma // Science. 2018. Vol. 362, No. 6419. P. 1165–1170. DOI: 10.1126/science.aat6768.
2. Berko E.R., Kamili A., Yeo M. et al. Circulating tumor DNA reveals mechanisms of lorlatinib resistance in patients with relapsed/refractory ALK-driven neuroblastoma // Nature Communications. 2023. Vol. 14. Article 2641. DOI: 10.1038/s41467-023-38195-0.
3. Collins G.S., Reitsma J.B., Altman D.G. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis: the TRIPOD statement // BMJ. 2015. Vol. 350. Article g7594. DOI: 10.1136/bmj.g7594.
4. Del Bufalo F., De Angelis B., Caruana I. et al. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma // New England Journal of Medicine. 2023. Vol. 388, No. 14. P. 1284–1295. DOI: 10.1056/NEJMoa2210859.
5. Eleveld T.F., Oldridge D.A., Bernard V. et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations // Nature Genetics. 2015. Vol. 47, No. 8. P. 864–871. DOI: 10.1038/ng.3333.
6. Goldsmith K.C., Park J.R., Kayser K. et al. Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma: phase 1 trial results // Nature Medicine. 2023. Vol. 29, No. 5. P. 1092–1102. DOI: 10.1038/s41591-023-02297-5.
7. Grossmann L.D., Chen C.H., Uzun Y. et al. Identification and characterization of chemotherapy-resistant high-risk neuroblastoma persister cells // Cancer Discovery. 2024. Vol. 14, No. 12. P. 2387–2406. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0046.
8. Irwin M.S., Naranjo A., Zhang F.F. et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: a report from the Children’s Oncology Group // Journal of Clinical Oncology. 2021. Vol. 39, No. 29. P. 3229–3241. DOI: 10.1200/JCO.21.00278.
9. Locatelli F., Pagliara D., De Ioris M.A. et al. GD2-targeting CAR T cells in high-risk neuroblastoma: a phase 1/2 trial // Nature Medicine. 2025. Vol. 31. P. 3689–3699. DOI: 10.1038/s41591-025-03874-6.
10. Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G. et al. Neuroblastoma // Nature Reviews Disease Primers. 2016. Vol. 2. Article 16078. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78.
11. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F. et al. The International Neuroblastoma Risk Group staging system: an INRG Task Force report // Journal of Clinical Oncology. 2009. Vol. 27, No. 2. P. 298–303. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
12. Park J.R., Bagatell R., Cohn S.L. et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: a consensus statement from the NCI Clinical Trials Planning Meeting // Journal of Clinical Oncology. 2017. Vol. 35, No. 22. P. 2580–2587. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.0177.

13. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B. et al. Effect of tandem autologous stem cell transplant vs single transplant on event-free survival in patients with high-risk neuroblastoma: a randomized clinical trial // JAMA. 2019. Vol. 322, No. 8. P. 746–755. DOI: 10.1001/jama.2019.11642.
14. Qian L., Yang S., Zhang S. et al. Prediction of MYCN amplification, 1p and 11q aberrations in pediatric neuroblastoma via pre-therapy 18F-FDG PET/CT radiomics // Frontiers in Medicine. 2022. Vol. 9. Article 840777. DOI: 10.3389/fmed.2022.840777.
15. Ramesh S., Dyer E., Pomaville M. et al. Artificial intelligence-based morphologic classification and molecular characterization of neuroblastic tumors from digital histopathology // npj Precision Oncology. 2024. Vol. 8. Article 255. DOI: 10.1038/s41698-024-00745-0.
16. van Groningen T., Koster J., Valentijn L.J. et al. Neuroblastoma is composed of two super-enhancer-associated differentiation states // Nature Genetics. 2017. Vol. 49, No. 8. P. 1261–1266. DOI: 10.1038/ng.3899.
17. Wolff R.F., Moons K.G.M., Riley R.D. et al. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies // Annals of Internal Medicine. 2019. Vol. 170, No. 1. P. 51–58. DOI: 10.7326/M18-1376.
18. Yu W., Biyik-Sit R., Uzun Y. et al. Longitudinal single-cell multiomic atlas of high-risk neuroblastoma reveals chemotherapy-induced tumor microenvironment rewiring // Nature Genetics. 2025. Vol. 57, No. 5. P. 1142–1154. DOI: 10.1038/s41588-025-02158-6.

УДК 616.155.392-053.2-089.843:612.017.1

ИММУННАЯ РЕКОНСТИТУЦИЯ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Сабиров Джахонгир Рузиевич *- д.м.н., доцент, научный руководитель отделения детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии Национального детского медицинского центра, профессор кафедры Ташкентского государственного медицинского университета;*
Султон Шахзода Рустамжон кизи *- клинический ординатор отделения детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии в Детском национальном Медицинском центре.*

Аннотация. Bolalarda o‘tkir leykoz bo‘yicha allogen gematopoetik hujayralar transplantatsiyasidan keyin immun tizimning tiklanishi bir vaqtda kechmaydigan, donor, graft manbai, konditsionerlash, seroterapiya, transplantatning xo‘jayinga qarshi kasalligi va virus reaktivatsiyalariga bog‘liq jarayondir.

Sharhning maqsadi T-, B- va NK-hujayra bo‘g‘inlari rekonstitutsiyasining biologik mexanizmlari hamda infeksiya, transplantatsiyaga bog‘liq o‘lim va retsidiv bilan klinik aloqalarini tahlil qilishdan iborat. 2015-yil yanvaridan 2026-yil iyuligacha PubMed/MEDLINE va Europe PMC bazalaridagi nashrlar, shuningdek avvalgi asosiy ishlar o‘rganildi. Erta davrda NK-hujayralar va periferik kengayuvchi CD8+ T-hujayralar ustunlik qiladi; to‘liq CD4+ va naiv T-hujayra repertuarining tiklanishi timusga bog‘liq va ko‘proq vaqt talab qiladi. 100-kungacha CD4+ hujayralarning 50/mkl dan yuqori barqaror tiklanishi amaliy mezon sifatida taklif etilgan, biroq yoshga mos ko‘rsatkichlar va transplantatsiya kontekstidan ajratib qo‘llanmasligi kerak. B-hujayralar sonining tiklanishi gumoral kompetentlikni, NK-hujayra miqdori esa sitotoksik yetuklikni avtomatik anglatmaydi. Immun monitoring OQK, donor ximerizmi, virus yuklamasi va immunosupressiv ekspozitsiya bilan birgalikda baholanganda klinik qiymati oshadi. O‘zbekiston uchun asosiy va kengaytirilgan immun panel, standart vaqt nuqtalari hamda prospektiv pediatrik registr taklif etiladi.

Kalit so‘zlar: bolalar o‘tkir leykozi; allogen transplantatsiya; immun rekonstitutsiya; CD4+ T-hujayralar; NK-hujayralar; virus reaktivatsiyasi; donor ximerizmi.

Аннотация. Иммунная реконституция после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток у детей представляет собой не линейное «восстановление лимфоцитов», а последовательную перестройку врождённого и адаптивного иммунитета.

Цель обзора — критически проанализировать механизмы восстановления Т-, В- и NK-клеточных звеньев, факторы, изменяющие их кинетику, и клиническую связь с инфекциями, реакцией «трансплантат против хозяина», нерецидивной смертностью и противолейкозным контролем. Проведён целевой поиск публикаций в PubMed/MEDLINE и Europe PMC за январь 2015 — июль 2026 года с включением более ранних методологически значимых исследований. В раннем периоде преобладают NK-клетки и периферически экспандирующиеся CD8+ Т-клетки; восстановление CD4+ и наивного Т-клеточного репертуара требует тимического неогенеза и зависит от возраста. Международный консенсус 2025 года предложил устойчивое достижение CD4+ >50 клеток/мкл к 100-му дню как практический ориентир, но не как универсальный терапевтический порог. Численное восстановление В-клеток может опережать гуморальную компетентность, а раннее увеличение NK-клеток — их функциональную зрелость. Кинетика определяется типом донора и трансплантата, кондиционированием,

экспозицией антитимоцитарного или анти-Т-лимфоцитарного глобулина, посттрансплантационным циклофосфамидом, реакцией «трансплантат против хозяина», глюкокортикоидами и вирусными реактивациями. Наибольшую клиническую ценность имеет траектория восстановления, интерпретированная совместно с измеримой остаточной болезнью, линейно-специфическим донорским химеризмом, вирусной нагрузкой и иммуносупрессивной экспозицией. Предложена двухуровневая панель иммуномониторинга и программа проспективной валидации для детской трансплантационной практики Узбекистана.

Ключевые слова: острый лейкоз у детей; аллогенная трансплантация; иммунная реконституция; CD4+ Т-клетки; NK-клетки; вирусная реактивация; донорский химеризм.

Summary. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children is not a linear recovery of lymphocyte counts but a sequential rebuilding of innate and adaptive immunity. This analytical review examines T-cell, B-cell, and natural killer cell recovery, factors that modify their kinetics, and associations with infection, graft-versus-host disease, non-relapse mortality, and leukemia control. A targeted search of PubMed/MEDLINE and Europe PMC was performed for January 2015 through July 2026 and supplemented by earlier landmark studies. Natural killer cells and peripherally expanding CD8+ T cells dominate early recovery, whereas restoration of CD4+ and naive T-cell diversity requires thymic neogenesis and is age-dependent. A 2025 international consensus proposed sustained CD4+ recovery above 50 cells/μL by day 100 as a pragmatic benchmark, but not a universal treatment threshold. Numerical B-cell recovery may precede humoral competence, and early natural killer cell counts do not necessarily reflect cytotoxic maturation. Recovery trajectories are shaped by donor and graft type, conditioning, anti-thymocyte or anti-T-lymphocyte globulin exposure, post-transplant cyclophosphamide, graft-versus-host disease, corticosteroids, and viral reactivation. Clinical value is greatest when immune trajectories are interpreted together with measurable residual disease, lineage-specific donor chimerism, viral load, and immunosuppressive exposure. We propose a two-tier monitoring panel and a prospective validation agenda for pediatric transplantation in Uzbekistan.

Keywords: pediatric acute leukemia; allogeneic hematopoietic cell transplantation; immune reconstitution; CD4+ T cells; natural killer cells; viral reactivation; donor chimerism.

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) при высокорисковых и рецидивных острых лейкозах у детей одновременно решает две противоположные иммунологические задачи. Необходимо сформировать устойчивое донорское кроветворение и эффект «трансплантат против лейкоза», но ограничить отторжение, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и воспалительное повреждение. Кондиционирование, серотерапия и профилактика РТПХ уменьшают аллореактивность, одновременно задерживая восстановление противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета.

В клинической практике иммунное восстановление нередко описывают абсолютным числом лимфоцитов или отношением CD4/CD8. Такой подход удобен, но чрезмерно упрощает биологию процесса. Ранняя численная экспансия определённой популяции не тождественна восстановлению разнообразного рецепторного репертуара, цитотоксической функции, гуморальной памяти и ответа на вакцинацию. Выраженное увеличение CD8+ Т-клеток при цитомегаловирусной реактивации, например, может отражать узкую антиген-специфическую экспансию, а не полноценную иммунную компетентность.

У детей проблема имеет особое значение. Тимус сохраняет значительно больший регенераторный потенциал, чем у взрослых, однако его функция различается у младенца,

школьника и подростка, а также повреждается предшествующей химиотерапией, кондиционированием и РТПХ. Следовательно, абсолютные пороги из смешанных возрастных когорт должны интерпретироваться с учётом возраста и конкретной трансплантационной платформы [18–20].

Цель обзора. Систематизировать современные представления о последовательности и механизмах иммунной реконституции после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами; оценить её связь с инфекционными осложнениями, РТПХ, нерецидивной смертностью и рецидивом; обосновать клинически выполнимую панель динамического иммуномониторинга с учётом измеримой остаточной болезни (МОБ) и донорского химеризма.

Материал и методы поиска. Выполнен целевой аналитический поиск в PubMed/MEDLINE и Europe PMC за период с 1 января 2015 года по 31 июля 2026 года. Использовали комбинации терминов “pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation”, “immune reconstitution”, “CD4 recovery”, “naive T cells”, “recent thymic emigrants”, “B-cell recovery”, “NK-cell recovery”, “gamma delta T cells”, “viral reactivation”, “graft-versus-host disease”, “relapse” и “donor chimerism”. Более ранние работы включали, если они определяли методологию мониторинга, пороговые значения или механистическую концепцию.

Приоритет отдавали педиатрическим и многоцентровым когортам, исследованиям с повторными измерениями и клиническими конечными точками, а также консенсусным документам. Работы, в которых иммунная реконституция оценивалась только процентным содержанием клеток без абсолютных чисел или без указания сроков, рассматривались как ограниченные. Обзор является аналитическим, а не формальным систематическим; выводы строились на согласованности механизмов, воспроизводимости ассоциаций и клинической применимости.

Иммунная реконституция как последовательность биологических фаз

NK-клетки: раннее численное восстановление и более позднее функциональное созревание. NK-клетки относятся к наиболее ранним лимфоидным популяциям, достигающим количественно значимых уровней в первые недели после алло-ТГСК. Это соответствует их роли в раннем противовирусном и потенциальном противолейкозном контроле. В ряде педиатрических исследований более быстрое восстановление NK-клеток ассоциировалось с благоприятными исходами [12,13,21]. Однако суммарный фенотип CD3−CD16+/CD56+ скрывает функционально различные субпопуляции. CD56bright-клетки обладают выраженной цитокин-продуцирующей активностью, тогда как CD56dim-клетки чаще демонстрируют зрелую цитотоксичность; их соотношение меняется в процессе реконституции [12].

Количество NK-клеток нельзя интерпретировать вне контекста серотерапии, KIR-лигандных взаимодействий, вирусных инфекций, источника трансплантата и посттрансплантационного циклофосфамида. Для исследовательской панели целесообразно сочетать абсолютное число NK-клеток с CD56bright/CD56dim и маркерами созревания, а при наличии ресурсов — с функциональным тестом. В рутинной практике расширенная фенотипизация оправдана только тогда, когда результат способен изменить клиническую интерпретацию.

CD8+ Т-клетки: периферическая экспансия без гарантии широкого репертуара. На раннем этапе CD8+ Т-клетки восстанавливаются преимущественно за счёт периферической экспансии зрелых донорских клеток. Этот путь обеспечивает относительно быстрое увеличение абсолютного числа, но репертуар может оставаться олигоклональным и смещённым к антигенам, вызвавшим посттрансплантационную

стимуляцию. Особенно выраженная экспансия наблюдается при CMV-реактивации, что нередко поддерживает длительную инверсию отношения CD4/CD8.

Общий показатель CD8+ не раскрывает соотношение наивных, центральных клеток памяти, эффекторных клеток памяти и терминально дифференцированных эффекторов. Достижение возрастной нормы по CD8+ не гарантирует восстановления ответа на новые антигены и не исключает глубокого дефекта CD4-зависимой кооперации.

CD4+ Т-клетки и тимопоэз: центральная ось позднего восстановления. CD4+ Т-клеточная реконституция является одним из наиболее устойчивых интегральных показателей восстановления адаптивного иммунитета. В многоцентровой когорте из 315 пациентов достижение более 50 CD4+ клеток/мкл в двух последовательных измерениях к 100-му дню было связано с лучшей общей выживаемостью и меньшей нерецидивной смертностью [2]. В расширенной когорте из 503 пациентов ранняя CD4+ реконституция, а также восстановление В-клеток более 25/мкл ассоциировались с более благоприятными исходами [3]. Международная группа экспертов в 2025 году предложила использовать устойчивое достижение CD4+ >50/мкл к 100-му дню как практический ориентир гармонизированного мониторинга [1].

Сильная сторона этого показателя состоит не в “магическом” значении числа 50, а в его способности интегрировать влияние возраста, тимического резерва, серотерапии, РТПХ, инфекции и стероидной нагрузки. Его слабость — в риске превратить прогностический ориентир в универсальный лечебный порог. У ребёнка раннего возраста 60 CD4+/мкл может означать выраженное отставание от возрастной нормы, тогда как у подростка динамика 20→45→80/мкл может быть информативнее единичного значения.

Долговременное разнообразие Т-клеточного репертуара формируется тимус-зависимым путём. Наивные CD4+CD45RA+CCR7+ клетки и недавние тимические эмигранты, часто определяемые как CD4+CD45RA+CD31+, дают более прямое представление о тимопоэзе, чем общий CD4+ показатель [4,16,17]. Измерение T-cell receptor excision circles может дополнять фенотипирование, но не заменяет его: результат зависит от клеточной пролиферации и лабораторной методики.

В-клетки и гуморальный иммунитет: численное восстановление предшествует функции. В-клетки нередко достигают количественно приемлемых значений раньше, чем восстанавливаются классовое переключение, память, специфические антитела и ответ на вакцинацию. Поэтому абсолютное число CD19+ следует рассматривать вместе с IgG, IgA, IgM, потребностью во внутривенном иммуноглобулине, инфекционным анамнезом и, на поздних сроках, поствакцинальными титрами. Влияние ритуксимаба, РТПХ и длительной иммуносупрессии способно существенно отложить гуморальное восстановление.

Порог В-клеток >25/мкл к 100-му дню в многоцентровом анализе дополнял CD4+ реконституцию как прогностический признак [3]. Однако он также не идентичен функциональной компетентности. В клиническом алгоритме показатель полезен как характеристика траектории, но решение о прекращении заместительной иммуноглобулинотерапии или начале ревакцинации требует более широкого набора данных.

γδ Т-клетки и регуляторные Т-клетки. γδ Т-клетки соединяют свойства врождённого и адаптивного иммунитета, распознавая стресс-индуцированные антигены вне классической HLA-рестрикции. У детей после трансплантации по поводу лейкоза более выраженное восстановление γδ Т-клеток ассоциировалось с меньшим числом инфекций и лучшей бессобытийной выживаемостью [14]. К перспективным

дополнительным параметрам иммунного мониторинга относятся динамика $CD3^+TCR\gamma\delta^+$ лимфоцитов, включая $V\delta1^+$- и $V\delta2^+$-субпопуляции, отражающие раннее восстановление противоинфекционного и потенциального противолейкозного иммунитета, а также $CD4^+CD25^{high}CD127^{low}FOXP3^+$ регуляторные Т-клетки, характеризующие восстановление иммунной толерантности и контроль аллореактивности после алло-ТГСК. Эти данные биологически убедительны, но пока не определяют универсального клинического порога.

Регуляторные Т-клетки ограничивают аллореактивность и участвуют в формировании толерантности, но их роль в балансе РТПХ и эффекта «трансплантат против лейкоза» сложна. Фенотип CD4+CD25highCD127low повышает воспроизводимость определения, однако абсолютное число, супрессивная функция и тканевая миграция не тождественны. Treg целесообразно включать в расширенный исследовательский модуль, а не в обязательную панель каждого рутинного визита.

Таблица 1. Клиническая интерпретация основных клеточных траекторий

Популяция	Типичная ранняя кинетика	Биологический смысл	Ключевое ограничение
NK-клетки	Численно восстанавливаются в первые недели	Ранний противовирусный и потенциальный противолейкозный контур	Количество не равно цитотоксической зрелости; важны субпопуляции
CD8+ Т-клетки	Периферическая экспансия раньше CD4+	Вирус-специфический и эффекторный контроль	Олигоклональная экспансия может имитировать полноценное восстановление
CD4+ Т-клетки	Более медленное, тимус-зависимое восстановление	Кооперация адаптивного иммунитета; интегральный маркер риска	Порог 50/мкл требует возрастного и клинического контекста
Наивные Т-клетки / RTE	Поздняя и возраст-зависимая динамика	Тимопоэз и формирование нового репертуара	Фенотипические определения различаются между лабораториями
В-клетки	Число может нормализоваться раньше функции	Гуморальная реконституция и готовность к вакцинации	CD19+ не отражает память, классовое переключение и специфические антитела
γδ Т-клетки / Treg	Вариабельная динамика	Инфекционный контроль, толерантность и аллореактивность	Недостаточно валидированных клинических порогов

Данные показатели рассматриваются как перспективные исследовательские биомаркеры, а не как уже утверждённые критерии изменения лечения.

Факторы, модифицирующие иммунную реконституцию

Возраст, донор и источник трансплантата. Возраст является биологическим модификатором, а не просто ковариатой. У младших детей тимус-зависимый путь обычно обладает более высоким потенциалом, но предшествующая терапия и кондиционирование могут нивелировать преимущество. У подростков восстановление часто приближается к взрослому типу. Следовательно, референсы должны быть возраст-адаптированными, а статистический анализ — учитывать нелинейную связь возраста с клеточными траекториями.

Костный мозг, периферические гемопоэтические клетки и пуповинная кровь различаются по дозе Т-клеток, доле наивных клеток и скорости приживления. HLA-совместимость и методы ex vivo или in vivo Т-клеточной деплеции дополнительно меняют раннюю реконституцию. Одинаковое число CD4+ на 60-й день может иметь разный биологический смысл при пуповинной крови и Т-клеточно насыщенном периферическом трансплантате [5].

ATG/ATLG: экспозиция важнее номинальной дозы. Антитимоцитарный и анти-Т-лимфоцитарный глобулин уменьшают риск отторжения и РТПХ, но сохраняющаяся после инфузии трансплантата лимфолитическая активность способна элиминировать донорские Т-клетки и отсрочить CD4+ реконституцию. Фармакокинетические исследования показали, что одинаковая доза в мг/кг создаёт неодинаковую экспозицию, особенно у детей; на клиренс влияют масса тела, исходное число лимфоцитов и источник трансплантата [6,10,11].

В многонациональном проспективном исследовании детей с ОЛЛ длительная активная экспозиция ATLG была связана с меньшей частотой РТПХ II–IV степени, более медленным ранним восстановлением CD4+/CD8+ и большей EBV-реактивацией; у пациентов, трансплантированных во второй или третьей ремиссии, высокая экспозиция ассоциировалась с повышенным риском рецидива [9]. Цель серотерапии, следовательно, состоит не в максимальной иммуносупрессии, а в экспозиции, достаточной для контроля аллореактивности без чрезмерного подавления эффекта «трансплантат против лейкоза».

РТПХ, глюкокортикоиды и порочный круг иммунодефицита. Острая РТПХ и её лечение повреждают иммунную реконституцию несколькими путями: воспалительная травма тимуса и слизистых барьеров сочетается с системной иммуносупрессией, потерей лимфоцитов и повышенной микробной транслокацией. CD4+ восстановление после начала РТПХ сохраняет прогностическое значение: в двухцентровой валидации оно было связано с выживаемостью [8]. Поэтому иммуномониторинг не теряет смысла при развитии РТПХ, но временную шкалу следует привязывать не только ко дню трансплантации, но и к началу стероидов и последующих линий терапии.

Высокие дозы глюкокортикоидов создают особый фенотип: абсолютные числа быстро меняются вследствие перераспределения и апоптоза, а риск вирусной, грибковой и бактериальной инфекции возрастает раньше, чем лабораторные траектории стабилизируются. В модели риска необходимы текущая и кумулятивная стероидная экспозиция, а не только факт наличия РТПХ.

Вирусные реактивации: причина и маркер иммунной недостаточности. CMV, EBV и аденовирусные реактивации находятся в двунаправленной связи с иммунной реконституцией. Недостаточность вирус-специфического контроля повышает риск реактивации, а антигенная стимуляция, противовирусная терапия и системное воспаление, в свою очередь, изменяют клеточные профили. В педиатрическом исследовании множественные вирусные реактивации были тесно связаны с неблагоприятными исходами в контексте замедленного иммунного восстановления [7].

Изолированное повышение CD8+ или NK-клеток во время CMV-реактивации нельзя автоматически считать благоприятной реконституцией. Необходимо анализировать вирусную нагрузку, длительность виремии, специфичность клеток, CD4-помощь и токсичность терапии. Практически это означает, что иммунограмма и количественная вирусная ПЦР должны рассматриваться в одной временной шкале.

Таблица 2. Двухуровневая панель посттрансплантационного иммуномониторинга

Уровень	Показатели	Рекомендуемые точки	Назначение
Базовый	Абсолютные CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+/CD56+; CD4/CD8; IgG, IgA, IgM; общий анализ крови	До кондиционирования; +30, +60, +100, +180, +365; дополнительно при осложнениях	Рутинная оценка траектории и инфекционного риска
Вирусологический контур	Количественная ПЦР CMV, EBV, аденовируса по локальному протоколу	Чаще в ранний период; далее по риску	Интерпретация клеточных изменений в антигенном контексте
Расширенный Т-клеточный	Наивные/память; RTE CD4+CD45RA+CD31+; Treg CD4+CD25highCD127low	+60, +100, +180, +365 либо исследовательские окна	Тимопоэз, рецепторный репертуар и толерантность
Расширенный NK/B-клеточный	CD56bright/CD56dim; маркеры созревания; B-клетки памяти; поствакцинальные антитела	+30/+60 для NK; +180/+365 для B-функции	Функциональная зрелость и готовность к ревакцинации
Интеграционный	МОБ, общий и линейно-специфический химеризм, иммуносупрессия, РТПХ, вирусная нагрузка	Синхронно с ключевыми иммунными точками	Время-зависимое обновление риска и решение MDT

Иммунная реконституция и клинические исходы. Наиболее воспроизводима связь раннего CD4+ восстановления с инфекциями и нерецидивной смертностью. CD4+ Т-клетки координируют противовирусный ответ, поддерживают В-клеточную дифференцировку и функцию CD8+ Т-клеток, участвуют в контроле грибковых и оппортунистических инфекций. Устойчивость важнее единичного анализа: два последовательных значения выше выбранного порога надёжнее результата, полученного во время острого события [1–3]. Вместе с тем прогностический маркер не является заместительной конечной точкой: не доказано, что любое вмешательство, повышающее абсолютное число CD4+, автоматически улучшает выживаемость.

Связь быстрого Т-клеточного восстановления с РТПХ нелинейна. Ранняя экспансия аллореактивных эффекторов может повышать риск РТПХ, тогда как последующее эффективное восстановление регуляторного и наивного пула способствует

толерантности. Общий CD3+ или CD4+ показатель не раскрывает баланс эффекторов и регуляторов; клиническая оценка РТПХ остаётся определяющей.

Доказательства связи иммунной реконституции с рецидивом менее однородны, чем с инфекциями и нерецидивной смертностью. Быстрое восстановление некоторых Т- или NK-популяций может отражать эффект «трансплантат против лейкоза», но одновременно зависит от серотерапии, вирусных событий, РТПХ и ранних вмешательств. Педиатрические работы предложили многопараметрические оценки иммунной реконституции и риска рецидива [3,15], однако они требуют внешней валидации.

Интеграция с МОБ и донорским химеризмом. МОБ имеет наибольшую лейкоз-специфичность, но зависит от чувствительности метода, качества образца и стабильности молекулярной мишени [22–26]. Линейно-специфический химеризм может выявлять расширение реципиентского кроветворения раньше общего химеризма, однако сам по себе не доказывает рецидив [27–29]. Иммунная реконституция добавляет третье измерение — способность донорского иммунитета контролировать инфекцию и потенциально минимальный лейкозный клон.

Практически полезна не сумма разрозненных результатов, а согласованность траекторий. Устойчивая отрицательная МОБ, стабильный донорский химеризм и нарастающие CD4+/наивные Т-клетки формируют профиль низкого риска. Конверсия МОБ в положительную, снижение миелоидного или CD3+ донорского химеризма и сохраняющаяся глубокая CD4-лимфопения образуют конвергентный профиль высокого риска. Дискордантные комбинации требуют повторной МОБ другим методом, анализа отдельной клеточной фракции, оценки вирусной нагрузки, лекарственной экспозиции и качества образца.

Ни одна комбинация не должна автоматически запускать отмену иммуносупрессии, инфузию донорских лимфоцитов или таргетную терапию: эти вмешательства имеют риск тяжёлой РТПХ и иной токсичности. Задача мониторинга — своевременно вывести пациента на трансплантационный консилиум и сделать логику решения воспроизводимой.

Методологическая основа будущего исследования. Проспективная когорта должна включать последовательных детей с ОЛЛ и ОМЛ после первой алло-ТГСК, но анализировать нозологии раздельно или с заранее заданной стратификацией. Для иммунологической статьи обоснованной первичной точкой является клинически значимая вирусная реактивация или тяжёлая инфекция к дню +180; рецидив следует сохранить как ключевую, но более редкую конечную точку. Рецидив и нерецидивная смерть требуют моделей конкурирующих рисков.

Повторные измерения нельзя сводить к сравнению средних в отдельные дни. Смешанные модели оценивают индивидуальные траектории; landmark-анализ на днях +60 и +100 — связь уже достигнутого восстановления с последующими событиями; при достаточном числе событий совместные модели могут связать продольную динамику со временем до исхода. Пороговые значения следует валидировать, а не выбирать по максимальному индексу Youden в той же небольшой выборке.

Главный статистический риск — переобучение. Модель должна включать ограниченный набор биологически обоснованных предикторов, penalized regression и bootstrap-валидацию. Помимо C-индекса необходимы калибровка, клиническая полезность и доля ложных сигналов. Преаналитика фиксируется столь же строго: временное окно, время от забора до анализа, метод абсолютного подсчёта, панель антител, прибор, стратегия гейтирования и контроль качества.

Перспективы для клинической иммунологии в Узбекистане. Формирование педиатрической программы алло-ТГСК создаёт возможность не переносить готовые взрослые пороги механически, а получить национальные возраст-адаптированные траектории. На первом этапе необходимо обеспечить полноту базовой панели и синхронность с МОБ, химеризмом и вирусной ПЦР. На втором этапе биобанк периферической крови и плазмы позволит исследовать TCR-репертуар, цитокиновый профиль, функциональную активность NK-клеток и иммунные фенотипы, не перегружая первичный клинический протокол.

Практическими продуктами должны стать стандарт операционной процедуры, электронный регистр, карта иммунного риска и алгоритм MDT. Для каждого сигнала заранее определяется действие: повторить анализ, подтвердить другим методом, оценить вирусную нагрузку, пересмотреть лекарственную экспозицию или провести консилиум. Такая система уменьшает зависимость решения от случайного единичного результата.

В дальнейшем единая платформа создаст основу для исследований вирус-специфических Т-клеток, донорских лимфоцитов, клеточной терапии, ревакцинации, микробиома и персонализированного дозирования серотерапии. Научная устойчивость такой программы начинается с простого требования: каждый показатель должен иметь биологически понятный вопрос, стандартное время измерения и заранее определённую клиническую интерпретацию.

Заключение. Иммунная реконституция после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами является многофазным процессом: раннее численное восстановление NK- и CD8+ клеток не эквивалентно полноценной адаптивной компетентности, а CD4+ и наивная Т-клеточная реконституция в значительной степени отражают сохранность тимопоэза. Устойчивое достижение CD4+ >50 клеток/мкл к 100-му дню представляет полезный международный ориентир, который следует интерпретировать с учётом возраста, донорской платформы, ATG/ATLG, РТПХ, стероидов и вирусных событий. Число В-клеток необходимо дополнять оценкой гуморальной функции, количество NK-клеток — по возможности фенотипом созревания. Наиболее обоснован траекторный подход, объединяющий иммунные показатели с МОБ, линейно-специфическим донорским химеризмом, вирусной нагрузкой и иммуносупрессивной экспозицией. Проспективная валидация двухуровневой панели в национальной педиатрической когорте способна сформировать научную основу риск-адаптированной посттрансплантационной помощи и дальнейшего развития клинической иммунологии в Узбекистане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hammoudi T, Nucera S, Troullioud Lucas AG, et al. Harmonized immune recovery monitoring after hematopoietic cell transplantation: evidence and practical guidance. Blood Adv. 2025;9(23):6141–6157. doi:10.1182/bloodadvances.2025016915.
2. van Roessel I, Prockop S, Klein E, et al. Early CD4+ T cell reconstitution as predictor of outcomes after allogeneic HCT. Cytotherapy. 2020;22(9):503–510. doi:10.1016/j.jcyt.2020.05.005.
3. Troullioud Lucas AG, Lindemans CA, Bhoopalan SV, et al. Early immune reconstitution as predictor of outcomes after allogeneic HCT. Cytotherapy. 2023;25(9):977–985. doi:10.1016/j.jcyt.2023.05.012.
4. Justus JLP, Beltrame MP, de Azambuja AP, et al. Immune recovery and recent thymic emigrated T lymphocytes after pediatric HCT. Cytotherapy. 2024;26(9):980–987. doi:10.1016/j.jcyt.2024.04.073.

5. Bartelink IH, Belitser SV, Knibbe CA, et al. Immune reconstitution kinetics as an early predictor for mortality using various stem cell sources in children. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(2):305–313. doi:10.1016/j.bbmt.2012.10.010.
6. Admiraal R, van Kesteren C, Jol-van der Zijde CM, et al. Association between ATG exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric HCT. Lancet Haematol. 2015;2(5):e194–e203. doi:10.1016/S2352-3026(15)00045-9.
7. Admiraal R, de Koning CCH, Lindemans CA, et al. Viral reactivations and outcomes in the context of immune reconstitution after pediatric HCT. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(6):1643–1650.e9. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.992.
8. de Koning C, Prockop S, van Roessel I, et al. CD4+ T-cell reconstitution predicts survival after acute graft-versus-host disease. Blood. 2021;137(6):848–855. doi:10.1182/blood.2020007905.
9. Oostenbrink LVE, von Asmuth EGJ, Jol-van der Zijde CM, et al. ATLG exposure is associated with acute graft-versus-host disease and relapse in pediatric ALL. Haematologica. 2024;109(9):2854–2863. doi:10.3324/haematol.2023.284632.
10. Barriga F, et al. Individualized anti-thymocyte globulin dosing in pediatric allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplant. 2024;59(4):473–478. doi:10.1038/s41409-024-02206-5.
11. Lakkaraja M, et al. Anti-thymocyte globulin exposure in CD34+ T-cell-depleted allogeneic HCT. Blood Adv. 2022;6:1054–1063. doi:10.1182/bloodadvances.2021005584.
12. Huenecke S, Cappel C, Esser R, et al. Development of NK-cell subpopulations during immune reconstitution after pediatric allo-HSCT. Front Immunol. 2017;8:109. doi:10.3389/fimmu.2017.00109.
13. Huttunen P, Taskinen M, Siitonen S, Saarinen-Pihkala UM. Very early T-cell and NK-cell recovery after pediatric allogeneic HSCT. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(3):522–528. doi:10.1002/pbc.25347.
14. Perko R, Kang G, Sunkara A, et al. Gamma delta T cell reconstitution, infections and event-free survival after pediatric leukemia HCT. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(1):130–136. doi:10.1016/j.bbmt.2014.09.027.
15. Spadea M, Saglio F, Tripodi SI, et al. Immune reconstitution and relapse risk scoring in children receiving allogeneic SCT for acute leukemias. Transplant Direct. 2021;7(11):e774. doi:10.1097/TXD.0000000000001226.
16. Drozdov D, Petermann K, Dougoud S, et al. Dynamics of recent thymic emigrants in pediatric patients after allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplant. 2022;57(4):620–626. doi:10.1038/s41409-022-01594-w.
17. Krenger W, Blazar BR, Holländer GA. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2011;117(25):6768–6776. doi:10.1182/blood-2011-02-334623.
18. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Front Immunol. 2016;7:507. doi:10.3389/fimmu.2016.00507.
19. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. Curr Opin Hematol. 2012;19(4):324–335. doi:10.1097/MOH.0b013e328353bc7d.
20. Mouton W, Aguilhon L, Alcazer V, et al. Temporal evolution of functional immune reconstitution after allogeneic HSCT. Transplant Cell Ther. 2025;31(6):367–381.

УДК: 616.155.294 - 053.8 : 612.07.1 - 092 - 07 – 08

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Бегалиева Рахат Махсетбаевна *- врач гематолог, Республиканский многопрофильный медицинский центр им. Халмурадова. Республика Каракалпакстан, г. Нукус*
Эл. Почта: begaliyeva78@inbox.ru

Аннотация: Иммунная тромбоцитопения у взрослых представляет собой гетерогенное аутоиммунное заболевание, при котором ускоренное периферическое разрушение тромбоцитов сочетается с иммунным повреждением мегакариоцитов и недостаточным образованием новых тромбоцитов. В статье обобщены данные об антителозависимом и Т-клеточном повреждении, десиалировании, диагностической верификации заболевания и современных вариантах лечения.

Цель исследования: Систематизация современных представлений о патогенезе, диагностических подходах и лечении иммунной тромбоцитопении у взрослых с акцентом на персонализацию терапии.

Материалы и методы: Проведен целенаправленный поиск и анализ научных публикаций, отобранных по соответствию теме патогенеза, диагностики и лечения иммунной тромбоцитопении у взрослых. Поиск научной литературы проводился в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar.

Результаты: Обобщены иммунные механизмы заболевания, критерии исключающей диагностики и последовательность терапии.

Заключение: По данным рассмотренных авторов, ведение взрослых пациентов с ИТП должно учитывать выраженность кровоточивости, сопутствующие факторы, переносимость и результат предшествующей терапии. Расширение знаний о патогенезе формирует основу для применения таргетных средств.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения; тромбоциты; аутоантитела; десиалирование; мегакариоциты; диагностика; глюкокортикостероиды; агонисты рецептора тромбопоэтина; ритуксимаб; фостаматиниб.

Annotatsiya: Kattalarda immun trombotsitopeniya trombotsitlarning periferik qonda tez parchalanishi megakariositlarning immun shikastlanishi va yangi trombotsitlar hosil bo‘lishining yetarli emasligi bilan birga kechadigan geterogen autoimmun kasallik hisoblanadi. Maqolada antitanaga bog‘liq va T-hujayrali shikastlanish, desializatsiya, kasallikni diagnostik tasdiqlash hamda zamonaviy davolash usullariga oid ma’lumotlar umumlashtirilgan.

Tadqiqot maqsadi: Kattalarda immun trombotsitopeniyaning patogenezi, diagnostik yondashuvlari va davolash usullari haqidagi zamonaviy qarashlarni terapiyani individuallashtirishga alohida e’tibor qaratgan holda tizimlashtirish.

Materiallar va usullar: Kattalarda immun trombotsitopeniyaning patogenezi, diagnostikasi va davolashiga oid mavzuga muvofiq ilmiy nashrlarni maqsadli izlash va tahlil qilish amalga oshirildi. Ilmiy adabiyotlar PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar xalqaro ma’lumotlar bazalarida izlandi.

Natijalar: Kasallikning immun mexanizmlari, istisno qilishga asoslangan diagnostika mezonlari va davolashning izchil bosqichlari umumlashtirildi.

Xulosa: Ko‘rib chiqilgan mualliflar ma’lumotlariga ko‘ra, immun trombotsitopeniyasi bo‘lgan katta yoshli bemorlarni davolashda qon ketish darajasi, hamroh omillar, davolashning o‘zlashtirilishi va avvalgi terapiya natijalari hisobga olinishi lozim. Kasallik patogenezi haqidagi bilimlarning kengayishi target preparatlarni qo‘llash uchun ilmiy asos yaratadi.

Kalit so'zlar: immun trombotsitopeniya; trombotsitlar; autoantitanalar; desializatsiya; megakariositlar; diagnostika; glyukokortikosteroidlar; trombopoetin retseptori agonistlari; rituksimab; fostamatinib.

Abstract: Immune thrombocytopenia in adults is a heterogeneous autoimmune disorder in which accelerated peripheral platelet destruction is accompanied by immune-mediated megakaryocyte injury and insufficient production of new platelets. This article summarizes current evidence on antibody-mediated and T-cell-mediated damage, desialylation, diagnostic verification of the disease, and contemporary treatment options.

Objective: To systematize current concepts of the pathogenesis, diagnostic approaches, and treatment of immune thrombocytopenia in adults, with particular emphasis on individualized therapy.

Materials and methods: A targeted search and analysis of scientific publications were performed. The publications were selected according to their relevance to the pathogenesis, diagnosis, and treatment of immune thrombocytopenia in adults. The literature search was conducted in the international databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar.

Results: The immune mechanisms of the disease, the criteria for diagnosis by exclusion, and the sequence of therapeutic interventions were summarized.

Conclusion: According to the reviewed studies, the management of adults with immune thrombocytopenia should take into account the severity of bleeding, associated clinical factors, treatment tolerability, and the outcomes of previous therapy. Expanding knowledge of the disease pathogenesis provides a basis for the use of targeted therapeutic agents.

Keywords: immune thrombocytopenia; platelets; autoantibodies; desialylation; megakaryocytes; diagnosis; glucocorticosteroids; thrombopoietin receptor agonists; rituximab; fostamatinib.

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — приобретенное иммуноопосредованное заболевание, основным лабораторным критерием которого является изолированное уменьшение количества тромбоцитов ниже 100×10^9/л при отсутствии других очевидных причин тромбоцитопении. В современной терминологии ИТП уже не рассматривается исключительно как «идиопатическая пурпура»: геморрагические проявления могут отсутствовать даже при значительном снижении числа тромбоцитов, тогда как патогенез заболевания во многих случаях получает обоснованное объяснение. Согласно классификации Международной рабочей группы, выделяют впервые диагностированную ИТП, персистирующую форму, продолжающуюся от 3 до 12 месяцев, и хроническую ИТП, сохраняющуюся свыше одного года [18]. Подобное разграничение имеет не только классификационную ценность. Оно определяет временные ориентиры при выборе лечебной тактики, прогнозировании спонтанного ответа и рассмотрении целесообразности инвазивных вмешательств.

Традиционно ИТП подразделяют на первичную и вторичную. Для первичной формы характерно развитие изолированной тромбоцитопении при отсутствии установленного заболевания, которое могло бы обусловить иммунное разрушение тромбоцитов. Вторичная ИТП, напротив, ассоциируется с инфекционными заболеваниями, системными аутоиммунными процессами, иммунодефицитными состояниями, лимфопролиферативной патологией либо применением отдельных лекарственных препаратов. Вместе с тем такое разделение в определенной мере условно: иммунологические механизмы различных форм могут перекрываться, а первоначально расцененная как «первичная» ИТП при длительном наблюдении иногда становится ранним проявлением системного заболевания. По этой причине ИТП сохраняет статус диагноза исключения и требует повторной клинической оценки при нетипичном

течении, изменениях гемограммы или утрате ранее достигнутого ответа на терапию [1, 12].Эпидемиологические показатели зависят от возраста, пола, диагностических критериев и особенностей регистра, однако у взрослых заболеваемость обычно оценивается в несколько случаев на 100 тыс. населения в год. В молодом и среднем возрасте ИТП чаще выявляется у женщин, тогда как среди пожилых пациентов гендерное различие сглаживается или меняет направление. Для взрослой популяции особенно характерна склонность к затяжному течению: в ряде когорт хроническая форма формируется у значительной части больных, иногда — до трех четвертей впервые диагностированных пациентов [1, 12]. Сообщается, что первичная ИТП приобретает хроническое течение приблизительно у 75% взрослых пациентов. С.Г. Захаров подтверждает, что заболевание существенно влияет на качество жизни: 85% пациентов отмечали недостаток энергии, 77% — снижение способности к физическим нагрузкам, а 75% — ограничения при выполнении повседневных действий. Эти данные отражают клиническое значение ИТП, не ограничивающееся только геморрагическими проявлениями [1, 12].

В целом ИТП рассматривают как гетерогенное заболевание, развитие которого обусловлено одновременным ускорением разрушения тромбоцитов и недостаточной компенсацией их потери за счет образования новых клеток. В патогенезе участвуют антитромбоцитарные аутоантитела, Fcγ-рецептор-зависимый фагоцитоз, система комплемента, десиалирование, цитотоксические Т-лимфоциты и иммунное повреждение мегакариоцитов. S. Audia и соавт. также связывают формирование ИТП с сочетанным воздействием гуморальных и клеточных механизмов [1, 3, 12].

Патогенетические механизмы развития иммунной тромбоцитопении. Одним из ключевых звеньев патофизиологии ИТП считают нарушение иммунологической толерантности к антигенам собственных тромбоцитов.

Как отмечают X. Ji и соавт. [7], в нормальных условиях центральные и периферические механизмы иммунного контроля ограничивают выживание аутореактивных В- и Т-клеточных клонов. При ИТП эффективность такого контроля снижается: нарушается соотношение эффекторных и регуляторных лимфоцитов, возрастает активность антигенпрезентирующих клеток и формируется цитокиновое окружение, поддерживающее аутоиммунную реакцию. Дисбаланс Th1/Th2 и Th17/Treg, снижение количества либо функциональной активности регуляторных Т-клеток, наряду с активацией фолликулярных Т-хелперов, создают предпосылки для длительной стимуляции В-клеточного звена. A. Mititelu и соавт. подтверждают, что нарушения функций В- и Т-клеток способствуют устойчивому образованию патологических аутоантител и развитию аномальных клеточных реакций [7, 12].

Согласно данным S. Audia и соавт., наиболее подробно изучены IgG-аутоантитела, направленные против мембранных гликопротеинов тромбоцитов [3]. В большинстве случаев их мишенями становятся комплексы GPIIb/IIIa и GPIb/IX/V, несколько реже — GPIa/IIa, GPVI и другие антигены. Связываясь с тромбоцитом, антитело опсонизирует его поверхность, после чего Fc-фрагмент иммуноглобулина распознается активирующими Fcγ-рецепторами макрофагов селезенки и запускает фагоцитоз клетки. Этим механизмом объясняется быстрый эффект вмешательств, подавляющих активность макрофагов или блокирующих взаимодействие с Fc-рецепторами, а также исторически высокая эффективность спленэктомии. Однако функции селезенки не ограничиваются ролью своеобразного «фильтра». Именно в ней антигены поглощенных тромбоцитов представляются CD4+ Т-лимфоцитам, тогда как фолликулярные Т-хелперы посредством оси CD40/CD154 и интерлейкина-21 активируют аутореактивные В-клетки, которые впоследствии дифференцируются в плазматические клетки. В результате возникает

замкнутый патогенетический цикл: разрушение тромбоцитов одновременно поддерживает последующее образование аутоантител [3, 12].Эффекторная активность макрофагов определяется балансом активирующих и ингибирующих Fcγ-рецепторов. При ИТП сдвиг в сторону активирующих сигналов увеличивает фагоцитарную способность моноцитов и тканевых макрофагов. Внутриклеточная передача сигнала от Fcγ-рецептора во многом зависит от тирозинкиназы селезенки Syk. Практическое значение этого звена стало очевидным после появления фостаматиниба: подавление Syk препятствует поглощению опсонизированных тромбоцитов, не требуя полного истощения В-клеточной популяции. Тем самым патогенетическая модель была подтверждена терапевтически — блокирование одного из этапов фагоцитоза способно повышать число тромбоцитов даже у больных с длительным и многократно леченным заболеванием [4].

A. Najaoui и соавт. [13] выявили, что активация комплемента на поверхности тромбоцитов является частым явлением при ИТП. A. Mititelu и соавт., обобщая эти данные, указывают на участие комплемента приблизительно в 50–60% случаев. После опсонизации на поверхности тромбоцитов откладывается C3b, который усиливает их распознавание и фагоцитоз макрофагами через комплемент-рецептор CR1. Более выраженная активация описана при антителах к GPIIb/IIIa по сравнению с антителами к GPIb/IX [12, 13].

Особое значение имеет Fc-независимый путь удаления тромбоцитов, запускаемый их десиалированием. Сиаловые кислоты, расположенные на терминальных участках гликанов, препятствуют преждевременному распознаванию циркулирующих тромбоцитов печенью. Некоторые антитела, главным образом направленные против GPIb/IX, вызывают перемещение нейраминидазы-1 к клеточной мембране с последующим отщеплением сиаловых остатков. После десиалирования тромбоциты распознаются рецептором Эшвелла–Морелла, экспрессируемым гепатоцитами, и быстро удаляются из кровотока. В экспериментальной работе J. Li и соавт. установлено, что десиалирование представляет собой самостоятельный механизм клиренса тромбоцитов и потенциальную терапевтическую мишень [8].

X. Ji и соавт. обращают особое внимание на роль Т-клеточных нарушений в патогенезе ИТП [7]. CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты могут непосредственно повреждать тромбоциты, инициируя их лизис, апоптоз и десиалирование. Вероятно, контактная цитотоксичность приобретает наибольшее значение в селезенке и костном мозге, где эффекторные клетки тесно взаимодействуют с тромбоцитами и мегакариоцитами. У больных, у которых антитромбоцитарные антитела не выявляются, клеточный механизм может преобладать, что позволяет объяснить отрицательные результаты серологических исследований при убедительной клинической картине заболевания. Наряду с этим недостаточная активность Treg снижает подавление аутореактивных клонов, тогда как доминирование Th1- и Th17-ответов способствует сохранению продукции провоспалительных цитокинов [1, 7, 12].

В-клеточное звено представлено несколькими популяциями, различающимися по своим функциональным характеристикам. Аутореактивные В-клетки не только являются предшественниками плазматических клеток, но и участвуют в презентации антигена Т-лимфоцитам. Короткоживущие плазматические клетки относительно чувствительны к лечебным воздействиям, сокращающим пул CD20+ В-клеток. В то же время зрелые долгоживущие плазматические клетки не экспрессируют CD20 и способны продолжать выработку антител после применения ритуксимаба. По-видимому, именно этим обусловлены случаи, при которых первоначальный ответ на анти-CD20-терапию впоследствии сменяется рецидивом. Кроме того, в селезенке и костном мозге могут

возникать автономные ниши, обеспечивающие выживание плазматических клеток; их сохранение способствует поддержанию хронической ИТП даже после сокращения числа циркулирующих В-лимфоцитов [9].Важнейшее изменение современной концепции состоит в признании недостаточного образования тромбоцитов. R. McMillan и соавт. [10] в эксперименте in vitro показали, что антитромбоцитарные аутоантитела пациентов с хронической ИТП подавляют образование мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов. С.Г. Захаров отмечает, что аутоантитела связываются с мегакариоцитами и препятствуют их созреванию. A. Mititelu и соавт. дополняют эти данные сведениями о морфологических и функциональных изменениях мегакариоцитов, снижении образования протромбоцитов и возможном апоптозе клеток [1, 10, 12].

Тромбопоэтин (ТРО), синтезируемый главным образом печенью, регулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитарных предшественников через рецептор c-Mpl и сигнальные пути JAK/STAT. При гипопродуктивных тромбоцитопениях концентрация ТРО закономерно возрастает, поскольку уменьшается его связывание тромбоцитами и мегакариоцитами. При ИТП ситуация иная: продукция тромбоцитов нередко близка к нормальной, но их срок жизни резко укорочен, поэтому масса клеток, способных связывать и утилизировать ТРО, сохраняется. Уровень эндогенного гормона оказывается недостаточным относительно выраженности тромбоцитопении. Этот относительный дефицит стал основанием для использования агонистов рецептора ТРО, которые не устраняют аутоиммунный процесс напрямую, но сдвигают баланс в пользу образования тромбоцитов [12].

Патогенез ИТП, таким образом, не укладывается в линейную схему «антитело — селезенка — тромбоцитопения». У одного пациента преобладает Fcγ-зависимый фагоцитоз, у другого — десиалирование и печеночный клиренс, у третьего — Т-клеточная цитотоксичность или выраженное подавление мегакариоцитопоэза. Эти механизмы могут сосуществовать и изменяться под влиянием лечения. Глюкокортикостероиды одновременно воздействуют на макрофаги, В- и Т-клетки; внутривенный иммуноглобулин конкурирует за Fc-рецепторы и влияет на комплемент; ритуксимаб уменьшает В-клеточные предшественники плазматических клеток; фостаматиниб блокирует Syk-сигнал; агонисты рецептора ТРО усиливают продукцию. Следовательно, отсутствие ответа на один препарат не опровергает диагноз, а скорее указывает на иной доминирующий патогенетический контур [1, 12].

Отдельного внимания заслуживает парадоксальное сочетание кровоточивости и тромботического риска. Тромбоцитопения не гарантирует защиту от венозных и артериальных тромбозов. Вклад вносят возраст, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, антифосфолипидные антитела, спленэктомия, быстрое увеличение числа тромбоцитов, терапия агонистами рецептора ТРО и циркуляция протромботических тромбоцитарных микрочастиц. Активированный комплемент также способен усиливать сосудистое воспаление. Поэтому патогенетически обоснованное лечение должно преследовать не максимальный, а достаточный гемостатический уровень тромбоцитов, особенно у пациентов с исходно высоким риском тромбоза [1].

Диагностическая верификация ИТП и оценка геморрагического риска. Диагноз ИТП устанавливают при изолированном снижении количества тромбоцитов менее 100 × 10^9/л после исключения псевдотромбоцитопении, врожденных и приобретенных неиммунных нарушений, а также вторичных иммунных форм. Специфического лабораторного теста, способного самостоятельно подтвердить заболевание, в настоящее время не существует. В связи с этим диагностический поиск выстраивается поэтапно: первоначально следует удостовериться в истинности тромбоцитопении, затем определить, носит ли она изолированный характер, и лишь

после этого оценить наличие клинических либо лабораторных признаков иной патологии. Международный консенсус и рекомендации ASH рассматривают подобную последовательность как базовый принцип обследования пациентов [15, 17].

На первом этапе выполняют повторный общий анализ крови с обязательной микроскопией мазка периферической крови. Агрегация тромбоцитов в пробирке с ЭДТА способна приводить к ложному занижению их количества, поэтому при сомнительном результате исследование повторяют с использованием другого антикоагулянта и ручного подсчета. Для типичного течения ИТП характерно сохранение нормального уровня гемоглобина и количества лейкоцитов, если отсутствуют кровопотеря, дефицит железа, сопутствующий инфекционный процесс или терапия, воздействующая на другие ростки кроветворения. В мазке периферической крови нередко выявляются крупные молодые тромбоциты, свидетельствующие об ускоренном клеточном обороте. Вместе с тем обнаружение бластов, выраженной дисплазии, шистоцитов, стойкой нейтропении или макроцитоза требует пересмотра первоначальной диагностической гипотезы. При сборе анамнеза уточняют время возникновения геморрагических проявлений, перенесенные инфекции и вакцинации, наличие беременности, прием лекарственных препаратов и биологически активных добавок, употребление алкоголя, а также семейный анамнез аутоиммунных и онкогематологических заболеваний. Особое внимание уделяют применению гепарина, хинина и хинидина, сульфаниламидов, противосудорожных средств, отдельных антибиотиков и других препаратов, способных индуцировать иммунную тромбоцитопению. Физикальное обследование при этом не ограничивается выявлением петехий и экхимозов. Лимфаденопатия, выраженная спленомегалия, лихорадка, снижение массы тела, артрит, кожные проявления системной патологии или неврологическая симптоматика нехарактерны для неосложненной первичной ИТП и служат основанием для углубленного диагностического поиска.

Минимальный объем лабораторного обследования, наряду с гемограммой и исследованием мазка крови, как правило, предусматривает оценку функции печени и почек, определение показателей гемолиза при анемии, проведение коагуляционных тестов по клиническим показаниям, а также серологическое тестирование на ВИЧ и вирус гепатита С. Взаимосвязь ИТП с инфекцией Helicobacter pylori имеет региональные особенности; вследствие этого обследование и последующая эрадикационная терапия наиболее обоснованы в популяциях с высокой распространенностью инфекции либо при наличии диспепсических жалоб. При подозрении на системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, аутоиммунную патологию щитовидной железы или иммунодефицит перечень исследований расширяют. Задача такого поиска заключается не в формальном отнесении ИТП к вторичной форме, а в выявлении заболевания, лечение которого может повлиять как на выраженность тромбоцитопении, так и на общий прогноз пациента [17].

Так, H. Al-Samkari и соавт. при современной переоценке гликопротеин-специфического тестирования подтвердили высокую специфичность прямых тестов при ограниченной чувствительности [2].

Исследователи C. Neunert и соавт. в рекомендациях ASH 2019 года не относят обязательное исследование антитромбоцитарных антител к стандартному обследованию каждого пациента [14].

В то же время, A. Mititelu и соавт. указывают, что диагностическая оценка должна исключать неиммунные причины тромбоцитопении и вторичную ИТП. К возможным вторичным ассоциациям авторы относят хронические инфекции, аутоиммунные и иммунодефицитные состояния, лимфопролиферативные заболевания и отдельные лекарственные воздействия. В представленном ими алгоритме при первом рецидиве

предусмотрено повторное исключение редких вариантов вторичной тромбоцитопении, а отсутствие ответа на лечение служит основанием для дополнительного обследования [12].

Исследование костного мозга не относится к базовым критериям подтверждения ИТП, однако может применяться в рамках расширенного диагностического поиска. В представленном алгоритме оно предусмотрено на отдельных этапах обследования, в том числе при отсутствии ранее выполненного исследования. Дополнительное значение может иметь анализ общего количества и степени зрелости мегакариоцитов: при ИТП описано увеличение числа мегакариоцитов, промегакариоцитов, зернистых и «голых» форм при одновременном уменьшении доли клеток, непосредственно образующих тромбоциты. Вместе с тем полученные морфологические показатели должны оцениваться в совокупности с клиническими данными и параметрами периферической крови. Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга также рассматривается перед назначением агонистов рецепторов тромбопоэтина [1].

Клинические проявления ИТП включают петехии, экхимозы, кровоизлияния в слизистые оболочки рта и носа, урогенитальные и аномальные маточные кровотечения. Отмечается, что при первичном обследовании симптомы кровотечения отсутствуют у части пациентов, в том числе у 30–40% больных хронической ИТП. Утомляемость также рассматривается как частое проявление, влияющее на повседневную активность и качество жизни [1].

C. Neunert и соавт. в систематическом обзоре тяжелых кровотечений установили, что внутричерепные кровоизлияния развиваются приблизительно у 1% пациентов, а тяжелые кровотечения другой локализации — примерно у 15%. A. Mititelu и соавт. также подчеркивают, что тяжелые кровотечения встречаются у меньшей части пациентов и не определяются только абсолютным числом тромбоцитов [12, 15].

Для стандартизации клинической картины предложены шкалы кровоточивости, разработанные L.K. Page и соавт. [16]. Шкала Page, или ITP Bleeding Scale, оценивает кровотечения в различных анатомических зонах по анамнезу и данным осмотра, разделяя отсутствие, умеренную и выраженную геморрагию. A. Mititelu и соавт. сообщают, что ITP Bleeding Scale включает 11 позиций, оцениваемых от 0 — отсутствия кровотечения — до 2 — выраженного кровотечения. По анамнезу учитываются кожные, оральные, носовые, желудочно-кишечные, мочевые, гинекологические, легочные, внутричерепные и субконъюнктивальные кровотечения; кожные и оральные проявления дополнительно оцениваются при физикальном обследовании [12, 16].

Диагностическое заключение должно содержать не только название заболевания. Практически полезно указать фазу ИТП, предполагаемую первичную или вторичную природу, выраженность кровоточивости, факторы риска тяжелой геморрагии и тромбоза, предшествующее лечение и характер ответа. Ответом обычно считают достижение гемостатически безопасного уровня, а не обязательное восстановление референсного диапазона. При наблюдении важна повторная проверка диагноза: появление анемии без очевидной кровопотери, лейкопении, моноклонального белка, прогрессирующей спленомегалии или конституциональных симптомов должно инициировать новый поиск.

Полученные результаты позволяют констатировать, что диагностика ИТП — это управляемый процесс исключения, а не одноразовый набор анализов. Рациональный объем обследования предотвращает две противоположные ошибки: недооценку опасного альтернативного заболевания и чрезмерное тестирование типичного пациента. Консенсусные документы подчеркивают, что клиническая достоверность диагноза повышается со временем, особенно если наблюдается ожидаемая динамика и ответ на

патогенетическую терапию [14, 17]. Вместе с тем сам факт ответа на глюкокортикостероиды или внутривенный иммуноглобулин не является абсолютным доказательством ИТП, поскольку временное повышение тромбоцитов возможно и при некоторых вторичных состояниях.

Современная терапевтическая стратегия при ИТП у взрослых. Основная цель лечения взрослого пациента с ИТП заключается в предупреждении клинически значимых кровотечений и поддержании приемлемого качества жизни при минимально возможной токсичности терапии. Достижение нормального количества тромбоцитов при этом не рассматривается как обязательный результат. У взрослых без геморрагических проявлений, при уровне тромбоцитов около 30 × 10^9/л или выше, отсутствии факторов повышенного риска и возможности регулярного наблюдения предпочтение обычно отдают выжидательной тактике. Даже при более выраженной тромбоцитопении решение о начале лечения не должно приниматься исключительно на основании лабораторного показателя. Необходимо учитывать интенсивность и характер кровоточивости, возраст пациента, сопутствующие заболевания, потребность в антикоагулянтной терапии, особенности профессиональной деятельности и физической нагрузки, планируемые вмешательства, а также индивидуальные предпочтения. В рекомендациях ASH особое внимание уделяется совместному принятию решений, поскольку нежелательные последствия продолжительного лечения в отдельных случаях могут превышать потенциальный риск, связанный с самой тромбоцитопенией [14].

Исследователи С.Г. Захаров и A. Mititelu и соавт. называют глюкокортикостероиды основой первой линии лечения впервые диагностированной ИТП. A. Mititelu и соавт. связывают их действие со снижением клиренса тромбоцитов, увеличением их продукции, подавлением активности макрофагов, B- и T-лимфоцитов и дендритных клеток, а также с влиянием на сосудистую стенку. Авторы сообщают о первоначальном ответе приблизительно у 75% пациентов, однако у большинства больных при снижении дозы или отмене препарата возникает рецидив [1, 12].

S. Mithoowani и соавт. сравнили высокие дозы дексаметазона с преднизоном у ранее не леченных пациентов [11]. По данным метаанализа, дексаметазон обеспечивал более быстрый ранний ответ, но преимущества по частоте ответа через 6 месяцев выявлено не было. С Выбор зависит от сопутствующих заболеваний, переносимости, необходимости быстрого эффекта и возможности контролировать осложнения [11].

C. Neunert и соавт. в рекомендациях ASH не поддерживают продолжение терапии глюкокортикостероидами свыше 6 недель. С.Г. Захаров связывает ограничение длительности лечения с риском артериальной гипертензии, гипергликемии, нарушений сна и настроения, язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, миопатии, глаукомы и остеопороза. Автор указывает на необходимость снижения дозы и отмены препарата при отсутствии ответа или выраженной токсичности [1, 14].

Внутривенный иммуноглобулин применяется в качестве одного из вариантов терапии первой линии, в том числе при противопоказаниях к применению глюкокортикостероидов или необходимости их отмены вследствие отсутствия терапевтического ответа. Основным предполагаемым механизмом действия ВВИГ считается ингибирование Fc-опосредованного фагоцитоза покрытых антителами тромбоцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы. Увеличение количества тромбоцитов обычно наблюдается в течение 48 ч после введения препарата. Рекомендуемая схема предусматривает введение 1 г/кг/сут в течение двух последовательных дней; альтернативно могут использоваться дозы 0,2–0,4 г/кг/сут на протяжении 4–5 дней. В отдельных исследованиях отмечена возможная связь между наличием антител к GPIb–IX и сниженной частотой ответа на ВВИГ, однако полученные

результаты остаются противоречивыми. К наиболее частым нежелательным явлениям относятся головная боль, лихорадка и рвота, тогда как острая почечная недостаточность, асептический менингит и тромботические осложнения наблюдаются редко. Применение ВВИГ ограничивается высокой стоимостью производства и зависимостью доступности препарата от объёма донорского биоматериала [1].

С.Г. Захаров связывает действие ВВИГ прежде всего с ингибированием Fc-опосредованного фагоцитоза покрытых антителами тромбоцитов и указывает на повышение их количества в течение 48 часов. A. Mititelu и соавт. дополняют описание насыщением неонатального Fc-рецептора, подавлением активирующих Fcγ-рецепторов, влиянием на цитотоксические Т-клетки и комплемент. Оба обзора отмечают непродолжительность ответа. С.Г. Захаров перечисляет головную боль, лихорадку и рвоту как частые нежелательные явления, а острую почечную недостаточность, асептический менингит и тромбозы — как редкие тяжелые осложнения [1, 12].

С.Г. Захаров, анализируя возможную связь специфичности антитромбоцитарных антител с ответом на ВВИГ, приводит неодинаковые результаты исследований. В одной работе частота ответа была выше у пациентов без антител к GPIb/IX, тогда как наличие антител к GPIIb/IIIa не влияло на эффективность лечения. В другой работе значимой связи между наличием антител и отсутствием ответа на ВВИГ выявлено не было. Автор не рассматривает специфичность антител как надежный самостоятельный критерий выбора терапии и указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [1].

При угрожающем жизни кровотечении терапия должна быть комбинированной и начата без ожидания полного диагностического завершения. Обычно используют ВВИГ совместно с высокими дозами ГКС; трансфузия тромбоцитов проводится на фоне иммуносупрессивного лечения, поскольку перелитые клетки также быстро разрушаются. Дополнительно обеспечивают местный или хирургический гемостаз, корректируют анемию и отменяют препараты, ухудшающие функцию тромбоцитов или коагуляцию. При внутричерепном кровоизлиянии важны контроль артериального давления и тесное взаимодействие гематолога, реаниматолога, невролога и нейрохирурга. В такой ситуации целевой уровень тромбоцитов выше обычного «безопасного» порога, а приоритетом становится немедленное прекращение кровотечения, а не соблюдение последовательности линий терапии [15].

N. Vianelli и соавт. сообщают, что ответ на агонисты рецептора тромбопоэтина (TPO-RA) достигается приблизительно у 70–80% пациентов и сохраняется у 50–60% продолжающих лечение [19].

W. Ghanima и соавт. подтверждают, что препараты активируют рецептор тромбопоэтина на мегакариоцитах и усиливают продукцию тромбоцитов [6]. Однако терапия TPO-RA требует регулярной коррекции дозы: задача состоит в поддержании гемостатического диапазона, а не в достижении максимально возможного числа тромбоцитов. При элтромбопаге необходимо учитывать взаимодействие с поливалентными катионами пищи и лекарств, а также контролировать печеночные показатели; аватромбопаг имеет меньше пищевых ограничений. Для всего класса обсуждаются тромботические осложнения и увеличение ретикулиновых волокон костного мозга, хотя клинически значимый фиброз встречается редко и часто обратим. У некоторых пациентов после длительного стабильного ответа препарат удается постепенно отменить без немедленного рецидива, что косвенно указывает на иммуномодулирующее влияние усиленного тромбоцитопоэза. Однако заранее определить кандидатов на ремиссию без лечения пока невозможно [6].

A. Mititelu и соавт. описывают различия между препаратами класса TPO-RA. Ромиплостим представляет собой пептидный агонист и преимущественно стимулирует зрелые предшественники. Элтромбопаг является малой молекулой, связывающейся с трансмембранным участком рецептора и действующей на более ранних стадиях дифференцировки мегакариоцитов. Аватромбопаг также связывается с трансмембранной областью рецептора и усиливает внутриклеточную передачу сигнала [6, 12].

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к CD20 — уменьшает количество зрелых B-лимфоцитов и тем самым ограничивает пополнение пула аутоантител-продуцирующих плазматических клеток. E. Lucchini и соавт. рассматривают ритуксимаб как моноклональное антитело к CD20. A. Mititelu и соавт. указывают, что препарат вызывает гибель CD20-положительных B-лимфоцитов посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимого лизиса. По данным E. Lucchini и соавт., начальный ответ наблюдается приблизительно у 60% пациентов; через год он сохраняется у 40–60%, а через 5 лет — примерно у 20–30% [9, 12].

Место ритуксимаба относительно TPO-RA определяется ценностями пациента и клиническим контекстом. Пациент, стремящийся избежать постоянной терапии и готовый принять вероятность рецидива, может предпочесть анти-CD20-подход. При необходимости быстро получить предсказуемый рост тромбоцитов чаще выбирают TPO-RA. Ритуксимаб менее привлекателен при активной или рецидивирующей инфекции, выраженном иммунодефиците и необходимости вакцинации в ближайшее время. Кроме того, отсутствие CD20 на долгоживущих плазматических клетках объясняет как первичную резистентность, так и поздние рецидивы; повторные курсы допустимы, но суммарный иммунологический риск должен оцениваться индивидуально [9].

Фостаматиниб воздействует на иной участок патогенеза. J. Bussel и соавт. оценили фостаматиниб в двух рандомизированных исследованиях III фазы у взрослых с персистирующей и хронической ИТП. Действие препарата объясняется подавлением тирозинкиназы селезенки Syk, участвующей в передаче сигнала от Fcγ-рецепторов макрофагов, что уменьшает фагоцитоз опсонизированных тромбоцитов. В обзоре приведены частота общего ответа около 43% и устойчивого ответа около 18%; наиболее частыми нежелательными реакциями названы диарея, артериальная гипертензия и тошнота [4, 12].

Спленэктомия остается наиболее вероятным способом добиться длительной ремиссии без лекарственной поддержки. Она устраняет основной участок Fc-зависимого разрушения тромбоцитов и значимую нишу взаимодействия антигенпрезентирующих клеток, Т-хелперов и аутореактивных B-клеток. S. Chaturvedi и соавт. [5] характеризуют спленэктомию как сохраняющий значение метод лечения ИТП. C. Neunert и соавт. и D. Provan и соавт. рекомендуют по возможности откладывать операцию не менее чем на 12 месяцев после начала заболевания. N. Vianelli и соавт. при длительном наблюдении сообщили о сохранении ответа у 78% пациентов через 10 лет и у 68% через 20 лет. A. Mititelu и соавт. связывают эффект операции с удалением основного места Fc-зависимого разрушения тромбоцитов и поддержания аутоиммунного ответа [5, 12, 14, 17, 20].

Перед операцией пациент должен быть вакцинирован против пневмококка, менингококка и Haemophilus influenzae типа b. В работе S. Chaturvedi и соавт. обращают внимание на риск инфекционных и тромботических осложнений после спленэктомии. С.Г. Захаров также сообщает о повышенном риске тромбоэмболий у оперированных пациентов. A. Mititelu и соавт. связывают отсутствие ответа с продолжающимся удалением тромбоцитов в печени или костном мозге и сохранением аутореактивных плазматических клеток. Авторы отмечают отсутствие надежного предоперационного

предиктора, хотя более молодой возраст в отдельных исследованиях чаще соответствовал благоприятному ответу [1, 5, 12].

C. Neunert и соавт. и D. Provan и соавт. не предлагают единой жесткой последовательности препаратов после первой линии. В рассмотренных рекомендациях учитываются предшествующий ответ, продолжительность заболевания, риск кровотечения, сопутствующие болезни, токсичность, необходимость антитромботической терапии, планируемые вмешательства и предпочтения пациента. A. Mititelu и соавт. формулируют общую цель как поддержание гемостатически достаточного числа тромбоцитов при минимизации токсичности лечения [14, 12, 17].

Новые терапевтические направления непосредственно вытекают из расширенной модели патогенеза. Ингибиторы неонатального Fc-рецептора ускоряют выведение патологического IgG; ингибиторы тирозинкиназы Брутона одновременно воздействуют на B-клеточную сигнализацию и Fc-рецепторные функции макрофагов; блокада классического пути комплемента уменьшает C3-опосредованный клиренс; ингибирование нейраминидазы теоретически ограничивает десиалирование. Изучаются также средства, направленные на плазматические клетки, взаимодействие CD40/CD154 и восстановление T-клеточной толерантности. Пока большинство таких подходов не заменяет стандартные линии, но они подтверждают движение от эмпирической иммуносупрессии к терапии, ориентированной на конкретный механизм [12].

Персонализация лечения требует сопоставления не только эффективности, но и организационных особенностей. Для одного пациента ежедневный прием таблеток проще еженедельных инъекций; для другого решающим становится отсутствие пищевых ограничений или возможность беременности. При планируемой длительной антикоагуляции может потребоваться более высокий и стабильный уровень тромбоцитов, чем при отсутствии сосудистых факторов риска. У пожилого пациента особенно важны инфекционная безопасность, контроль артериального давления и оценка тромбоза; у молодого — репродуктивные планы, профессия и перспектива многолетней терапии. Качество жизни, утомляемость и тревога должны оцениваться наряду с анализом крови, поскольку «лабораторный ответ» без улучшения самочувствия не всегда означает оптимальный результат [1].

Мониторинг зависит от выбранного препарата. На фоне ГКС контролируют глюкозу, давление, психические и инфекционные осложнения; при TPO-RA — динамику тромбоцитов, функцию печени и признаки тромбоза; при ритуксимабе — статус вируса гепатита B, иммуноглобулины и инфекции; при фостаматинибе — давление, диарею и трансаминазы. После спленэктомии сохраняется пожизненная профилактическая настороженность. Любое резкое повышение числа тромбоцитов требует корректировки дозы, поскольку избыточный ответ не улучшает гемостаз пропорционально, но может повысить тромботический риск. В конечном счете успешная терапия ИТП — это устойчивый клинический контроль при минимальном бремени лечения, а не максимальная цифра в гемограмме.

Заключение. Иммунная тромбоцитопения у взрослых является гетерогенным аутоиммунным синдромом, в котором периферическое разрушение тромбоцитов сочетается с недостаточной компенсацией тромбоцитопоэза. Аутоантитела, Fcγ-рецептор-зависимый фагоцитоз, комплемент, десиалирование, цитотоксические T-клетки, дисфункция регуляторных лимфоцитов и повреждение мегакариоцитов не образуют строго последовательную цепь; они перекрываются и имеют различный удельный вес у конкретного пациента. Именно эта вариабельность объясняет, почему единый препарат не обеспечивает стойкого ответа у всех больных, а отрицательный тест на антитромбоцитарные антитела не исключает диагноз.

Диагностика ИТП остается клинической и исключающей. Ее надежность определяется подтверждением истинной изолированной тромбоцитопении, внимательной оценкой мазка, поиском вторичных причин и повторным пересмотром диагноза при атипичном течении. Тяжесть заболевания нельзя определять только числом тромбоцитов: индивидуальный геморрагический фенотип, возраст, сопутствующая патология, прием антитромботических средств и предшествующие кровотечения обладают самостоятельным прогностическим значением. Стандартизированная оценка кровоточивости делает наблюдение более воспроизводимым и помогает избежать как недостаточного, так и чрезмерного лечения.

Терапевтическая стратегия сместилась от длительной неспецифической иммуносупрессии к ограниченным курсам первой линии и выбору последующего механизма. ГКС и ВВИГ сохраняют значение для быстрого контроля, но не должны превращаться в хроническую токсичную поддержку. TPO-RA обеспечивают высокую вероятность ответа без глобального подавления иммунитета; ритуксимаб дает шанс на период без постоянного лечения; фостаматиниб адресует Syk-зависимый фагоцитоз; спленэктомия остается наиболее надежным вариантом долговременной ремиссии у тщательно отобранных пациентов. Новые препараты, направленные на FcRn, BTK, комплемент и десиалирование, продолжают переводить патогенетические знания в клинические решения.

Следовательно, современное ведение ИТП должно быть персонализированным и динамичным. Оптимальный выбор определяется не формальной «линией» препарата, а сочетанием риска кровотечения и тромбоза, предполагаемого ведущего механизма, сопутствующих заболеваний, образа жизни и предпочтений пациента. Перспективным направлением остается поиск доступных биомаркеров, способных заранее различать Fc-зависимое разрушение, печеночный клиренс, Т-клеточную цитотоксичность и недостаточность тромбоцитопоэза. До появления таких маркеров наиболее обоснованным остается последовательный клинико-патогенетический подход с регулярной оценкой эффективности, токсичности и качества жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захаров, С. Г. Иммунная тромбоцитопения: обзор литературы // Онкогематология. — 2024. — № 3. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/immunnaya-trombotsitopeniya-obzor-literatury
2. Al-Samkari, H. et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia // Blood Advances. — 2020. — Vol. 4, no. 1. — P. 9–18. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000868.
3. Audia, S. et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia // Autoimmunity Reviews. — 2017. — Vol. 16, no. 6. — P. 620–632. — DOI: 10.1016/j.autrev.2017.04.012.
4. Bussel, J. et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials // American Journal of Hematology. — 2018. — Vol. 93, no. 7. — P. 921–930. — DOI: 10.1002/ajh.25125.
5. Chaturvedi, S. et al. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out // Blood. — 2018. — Vol. 131, no. 11. — P. 1172–1182. — DOI: 10.1182/blood-2017-09-742353.
6. Ghanima, W. et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later // Haematologica. — 2019. — Vol. 104, no. 6. — P. 1112–1123. — DOI: 10.3324/haematol.2018.212845.
7. Ji, X. et al. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia // Journal of Hematology & Oncology. — 2014. — Vol. 7. — Art. 72. — DOI: 10.1186/s13045-014-0072-6.

8. Li, J. et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia // Nature Communications. — 2015. — Vol. 6. — Art. 7737. — DOI: 10.1038/ncomms8737.
9. Lucchini, E. et al. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? // Haematologica. — 2019. — Vol. 104, no. 6. — P. 1124–1135. — DOI: 10.3324/haematol.2019.218883.
10. McMillan, R. et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP // Blood. — 2004. — Vol. 103, no. 4. — P. 1364–1369. — DOI: 10.1182/blood-2003-08-2672.
11. Mithoowani, S. et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis // The Lancet Haematology. — 2016. — Vol. 3, no. 10. — P. e489–e496. — DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0.
12. Mititelu, A. et al. Current understanding of immune thrombocytopenia: a review of pathogenesis and treatment options // International Journal of Molecular Sciences. — 2024. — Vol. 25, no. 4. — Art. 2163. — DOI: 10.3390/ijms25042163.
13. Najaoui, A. et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) // European Journal of Haematology. — 2012. — Vol. 88, no. 2. — P. 167–174. — DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01718.x.
14. Neunert, C. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia // Blood Advances. — 2019. — Vol. 3, no. 23. — P. 3829–3866. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
15. Neunert, C. et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2015. — Vol. 13, no. 3. — P. 457–464. — DOI: 10.1111/jth.12813.
16. Page, L. K. et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP // British Journal of Haematology. — 2007. — Vol. 138, no. 2. — P. 245–248. — DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x.
17. Provan, D. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // Blood Advances. — 2019. — Vol. 3, no. 22. — P. 3780–3817. — DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
18. Rodeghiero, F. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group // Blood. — 2009. — Vol. 113, no. 11. — P. 2386–2393. — DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
19. Vianelli, N. et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives // Annals of Hematology. — 2022. — Vol. 101, no. 5. — P. 963–978. — DOI: 10.1007/s00277-022-04786-y.
20. Vianelli, N. et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow-up of 10 years // Haematologica. — 2013. — Vol. 98, no. 6. — P. 875–880. — DOI: 10.3324/haematol.2012.075648.

УДК 616.89–008.48-053.2:616.34-008.87:612.017.1

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ НЕЙРО-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДИАГНОСТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Мирджураева Наргиза Равшановна *- PhD, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан*
nargiza.mirdjuraeva@gmail.com

Цель: обосновать персонализированную нейро-гастроэнтерологическую модель диагностики и реабилитации детей с РАС на основе клинических, нейрофизиологических, микробиомных и иммуновоспалительных показателей.

Материалы и методы: обзорно-концептуальный анализ современных публикаций 2023–2025 гг. с учетом данных о шкалах РАС, ЭЭГ, МРТ, 16S рРНК, зонулине, кальпротектине и цифровом мониторинге.

Заключение: предложенная модель позволяет индивидуализировать маршрут реабилитации, выявлять модифицируемые факторы и проводить более точный динамический мониторинг состояния ребенка с РАС.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, дети, микробиом кишечника, ось кишечник–мозг, зонулин, кальпротектин, нейрореабилитация.

Maqsad: klinik, neyrofiziologik, mikrobiom va immun-yallig‘lanish ko‘rsatkichlari asosida autizm spektri buzilishlari bo‘lgan bolalarni diagnostika qilish va reabilitatsiya qilishning personallashtirilgan neyro-gastroenterologik modelini asoslash.

Materiallar va usullar: 2023–2025-yillardagi zamonaviy ilmiy nashrlarning sharh-konseptual tahlili o‘tkazildi. Bunda ASB shkalalari, EEG, MRT, 16S rRNK, zonulin, kalprotektin va raqamli monitoring bo‘yicha ma’lumotlar hisobga olindi.

Xulosa: taklif etilgan model ASB bo‘lgan bolaning reabilitatsiya yo‘nalishini individuallashtirish, o‘zgartirilishi mumkin bo‘lgan omillarni aniqlash va bolaning holatini yanada aniq dinamik monitoring qilish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: autizm spektri buzilishlari, bolalar, ichak mikrobiomi, ichak–miya o‘qi, zonulin, kalprotektin, neyroreabilitatsiy.

Objective: to substantiate a personalized neuro-gastroenterological model for the diagnosis and rehabilitation of children with ASD based on clinical, neurophysiological, microbiome, and immune-inflammatory indicators.

Materials and methods: a review-conceptual analysis of modern publications from 2023–2025 was conducted, taking into account data on ASD assessment scales, EEG, MRI, 16S rRNA, zonulin, calprotectin, and digital monitoring.

Conclusion: the proposed model makes it possible to individualize the rehabilitation pathway, identify modifiable factors, and provide more accurate dynamic monitoring of the condition of a child with ASD.

Keywords: autism spectrum disorders, children, gut microbiome, gut–brain axis, zonulin, calprotectin, neurorehabilitation.

Введение: расстройства аутистического спектра относятся к числу наиболее актуальных проблем современной детской неврологии, психиатрии, педиатрии и медицинской реабилитации. Их клиническая значимость определяется ранним началом, стойкостью нарушений коммуникации и социального взаимодействия, частым сочетанием с речевой задержкой, сенсорными особенностями, нарушениями сна,

питания, поведения и желудочно-кишечными симптомами. По данным Всемирной организации здравоохранения, аутизм является разнообразной группой состояний, связанных с развитием мозга, а потребности людей с аутизмом могут значительно различаться на протяжении жизни [1]. По данным CDC, распространенность выявленного РАС среди восьмилетних детей в сети ADDM в США в 2022 году составила около 1 случая на 31 ребенка, что отражает высокую медико-социальную значимость проблемы [2].

Несмотря на развитие диагностических критериев DSM-5 и МКБ-11, клиническая практика показывает, что один и тот же диагноз РАС может объединять детей с принципиально различными профилями: от сохранного интеллекта и выраженных трудностей социального взаимодействия до тяжелой задержки речи, интеллектуального нарушения, эпилептической активности, выраженных сенсорных расстройств и соматической коморбидности. Поэтому современная задача врача заключается не только в подтверждении диагноза, но и в построении индивидуального маршрута диагностики, терапии и реабилитации.

В условиях Узбекистана особое значение имеет разработка доступной, клинически понятной и воспроизводимой модели ведения детей с РАС. Такая модель должна учитывать не только международные подходы, но и реальные возможности специализированных центров, поликлинической службы, семейного сопровождения, лабораторной диагностики и междисциплинарной реабилитации. В качестве перспективного направления выступает интеграция неврологического осмотра, стандартизированных шкал ADOS-2, CARS-2, M-CHAT-R, данных ЭЭГ и МРТ, а также исследования кишечной микробиоты методом 16S рРНК и оценки маркеров воспаления и проницаемости кишечника.

Инновационность предлагаемого подхода состоит в переходе от линейной схемы «диагноз - общая коррекция» к стратифицированной модели «диагноз - биологический профиль - клинический фенотип - реабилитационный маршрут - цифровой мониторинг». При этом микробиомные и иммунометаболические маркеры не должны рассматриваться как самостоятельный способ постановки диагноза РАС. Их значение заключается в другом: они позволяют уточнить соматический фон, выявить модифицируемые факторы, объяснить часть желудочно-кишечной и поведенческой симптоматики и сформировать более точную программу сопровождения ребенка.

Цель статьи: целью настоящей статьи является научное обоснование инновационной персонализированной нейро-гастроэнтерологической модели диагностики и реабилитации детей с расстройствами аутистического спектра на основе интеграции клинических, нейрофизиологических, микробиомных, иммуновоспалительных и цифровых показателей.

Материал и методы: статья носит обзорно-концептуальный характер и основана на анализе современных публикаций 2023–2025 годов, посвященных патогенезу РАС, оси «кишечник - мозг», метаболитам микробиоты, фекальным маркерам воспаления, а также цифровым инструментам объективизации поведения. Дополнительно учитывались методологические подходы, применимые для клинического исследования детей с РАС: стандартизированная поведенческая диагностика, нейрофизиологическая оценка, нейровизуализация, секвенирование 16S рРНК и иммуноферментное определение фекального зонулина и кальпротектина.

В предлагаемой модели клинический блок включает оценку раннего развития, речевых и коммуникативных нарушений, сенсорного профиля, особенностей поведения, сна, питания, желудочно-кишечных жалоб и семейного анамнеза. Психометрический блок включает использование скрининговых и диагностических шкал, адаптированных к возрасту и языковой среде ребенка. Нейрофизиологический блок представлен ЭЭГ как

методом выявления функциональной незрелости, эпилептиформной активности и неспецифических нарушений биоэлектрической активности головного мозга. Нейровизуализационный блок рассматривается как инструмент исключения структурной патологии и описания сопутствующих изменений, а не как самостоятельный диагностический маркер РАС.

Микробиомный блок предполагает анализ состава кишечной микробиоты, относительной представленности основных бактериальных таксонов и функциональных метаболических направлений. Иммуновоспалительный блок включает оценку фекального кальпротектина как маркера кишечного воспаления и фекального зонулина как потенциального индикатора нарушения проницаемости кишечного барьера. Цифровой блок предполагает динамическую регистрацию клинически значимых параметров: частоты поведенческих эпизодов, сна, питания, стула, реакции на занятия, переносимости нагрузок и семейной приверженности к реабилитации (Таблица-1).

Таблица 1.

Блок модели	Содержание	Практическая цель
Клинический	Анамнез, неврологический статус, речь, поведение, сенсорные реакции, ЖКТ-симптомы	Определить ведущий клинический фенотип и уровень поддержки
Психометрический	M-CHAT-R, CARS-2, ADOS-2 и другие стандартизированные шкалы	Объективизировать выраженность симптомов и динамику
Нейрофизиологический	ЭЭГ, оценка биоэлектрической активности, эпилептиформных изменений	Выявить сопутствующие функциональные нарушения
Микробиомный	16S рРНК, оценка дисбиоза и функциональных групп микробиоты	Уточнить соматический и метаболический фон
Воспалительный	Фекальный кальпротектин, зонулин, клиническая оценка кишечного барьера	Выявить детей, нуждающихся в гастроэнтерологическом сопровождении
Цифровой	Дневник симптомов, сна, питания, поведения, переносимости занятий	Обеспечить длительный мониторинг и обратную связь

Современное понимание РАС как системного нейроразвивающего состояния. Современные исследования подтверждают, что РАС нельзя рассматривать исключительно как нарушение поведения. Это системное нейроразвивающее состояние, в основе которого лежит сложное взаимодействие генетических, эпигенетических, нейрохимических, иммунных, метаболических и средовых факторов. Обзор Wang и соавторов подчеркивает значение нейроразвивающих факторов риска, биологических механизмов и перспектив прецизионной терапии при РАС [3]. Такой взгляд важен для клинициста: поведенческие проявления являются верхним уровнем, тогда как биологические механизмы могут различаться у разных детей.

Одним из ключевых механизмов считается нарушение баланса возбуждающей и тормозящей нейропередачи, вовлечение глутаматергической и ГАМКергической систем, особенности серотонинергической, дофаминергической и окситоциновой регуляции. Нарушения синаптической пластичности, созревания нейронных сетей, сенсорной

интеграции и функциональной связности головного мозга формируют основу речевых, социальных, поведенческих и когнитивных проявлений РАС. При этом данные ЭЭГ и МРТ чаще имеют вспомогательное значение: они помогают описать сопутствующие особенности, но не заменяют клиническую диагностику.

Важное место занимают пренатальные и перинатальные факторы. Современный обзор BMC Medicine указывает, что инфекции во время беременности, гестационный диабет и ожирение матери являются значимыми направлениями исследований риска РАС, а потенциальные механизмы включают иммунную дисрегуляцию, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и изменения микробиома [4]. Необходимо подчеркнуть, что такие факторы не являются прямой причиной РАС у конкретного ребенка, но помогают формировать профилактическую и наблюдательную стратегию для групп риска.

Отдельного внимания заслуживают лекарственные воздействия во время беременности. В 2024 году опубликованы данные о риске нейроразвитийных нарушений после пренатального воздействия некоторых противоэпилептических препаратов, особенно вальпроата [5,6]. Для практики это означает необходимость тесного взаимодействия невролога, акушера-гинеколога и клинического фармаколога при ведении женщин репродуктивного возраста, получающих противосудорожную терапию. Однако подобные данные должны использоваться не для обвинения родителей, а для рационального медицинского консультирования и профилактики.

Ось «кишечник - мозг» как инновационное направление при РАС. В последние годы ось «кишечник - мозг» стала одним из наиболее активно изучаемых направлений при РАС. Кишечная микробиота участвует в регуляции иммунного ответа, проницаемости кишечного барьера, синтезе короткоцепочечных жирных кислот, метаболизме триптофана, продукции нейроактивных соединений и модуляции воспаления. У детей с РАС желудочно-кишечные симптомы встречаются часто, а их наличие может усиливать поведенческую нестабильность, нарушения сна, раздражительность и снижение обучаемости.

Метаанализ 2024 года показал различия микробиоты у людей с РАС по сравнению с нейротипичными детьми, включая изменения представленности отдельных родов и функциональных групп микроорганизмов [7]. Однако важно избегать чрезмерного упрощения: пока не существует единой микробной «подписи», которая могла бы служить самостоятельным диагностическим тестом РАС. Состав микробиоты зависит от возраста, питания, антибиотиков, региона проживания, семейной среды, сопутствующих заболеваний и методики анализа.

Особенно интересными являются исследования, в которых микробиом рассматривается не только на бактериальном уровне, но и как мультицарственная экосистема. Работа Su и соавторов показала, что у детей с РАС могут изменяться бактерии, археи, грибы, вирусы, микробные гены и метаболические пути, а панель из 31 мультицарственного и функционального маркера продемонстрировала высокую диагностическую точность в исследовательских условиях [8]. Для клинической практики это не означает немедленного внедрения теста, но подтверждает перспективность комплексной микробиомики.

Метаболические исследования дополняют эту картину. В 2025 году Wang и соавторы описали дисбаланс микробного метаболизма GABA/glutamate как потенциальную метаболическую особенность при мягких формах РАС, связанную с избыточной представленностью Escherichia [9]. Aziz-Zadeh и соавторы выявили связи между триптофан-зависимыми кишечными метаболитами, активностью мозга и

симптоматикой РАС [10]. Эти данные особенно важны, потому что они соединяют три уровня: микробиоту, метаболизм и функциональные особенности мозга.

Комплексный анализ микробиоты и фекальных метаболитов при РАС, опубликованный в Frontiers in Microbiology, также поддерживает идею о том, что кишечная микробиота и ее метаболизм могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени [11]. В то же время авторы современных работ подчеркивают необходимость больших выборок, стандартизации методик, учета диеты и осторожной интерпретации результатов. Поэтому в предлагаемой модели микробиомный профиль рассматривается как дополнительный стратификационный инструмент, а не как критерий постановки диагноза.

Маркеры воспаления и проницаемости кишечника. Кишечный барьер является важнейшим звеном взаимодействия внешней среды, иммунной системы и нервной регуляции. Повышенная проницаемость кишечника может способствовать транслокации микробных компонентов и усилению системного воспалительного ответа. В клиническом контексте при РАС это направление представляет интерес у детей с запорами, болями в животе, метеоризмом, избирательным питанием, хронической диареей, признаками пищевой непереносимости и выраженной поведенческой реактивностью на соматический дискомфорт.

Фекальный кальпротектин является широко используемым маркером кишечного воспаления. Его повышение не является специфичным для РАС и требует гастроэнтерологической интерпретации, но может быть полезным для выявления детей, у которых поведенческие нарушения частично поддерживаются воспалительным или органическим кишечным процессом. Фекальный зонулин рассматривается как потенциальный индикатор проницаемости кишечного барьера, однако его диагностическая точность и клинические пороги требуют осторожной оценки. Поэтому зонулин следует использовать в комплексе с жалобами, анамнезом, питанием, лекарственными воздействиями и другими лабораторными данными.

Инновационное значение оценки зонулина и кальпротектина заключается не в попытке «объяснить аутизм кишечником», а в выявлении модифицируемых факторов, которые ухудшают качество жизни ребенка и семьи. Если у ребенка имеются выраженные ЖКТ-симптомы, нарушение сна, усиление раздражительности после приема определенной пищи или хронический запор, коррекция гастроинтестинального состояния может повысить переносимость занятий, улучшить участие в коммуникации и снизить частоту поведенческих кризисов.

Предлагаемая инновационная модель стратификации детей с РАС. Наиболее перспективным является создание индивидуального «нейро-гастроэнтерологического паспорта» ребенка с РАС. Такой паспорт не заменяет историю болезни, а структурирует основные данные, важные для реабилитационной команды. В него входят возраст начала симптомов, речевой уровень, особенности социального взаимодействия, сенсорный профиль, когнитивные возможности, ЭЭГ-данные, МРТ-заключение, характер питания, желудочно-кишечные жалобы, результаты микробиомного анализа, зонулин, кальпротектин, сон, поведенческие эпизоды и динамика на фоне вмешательств.

На основании этих данных ребенок может быть отнесен к одному из условных клинико-реабилитационных профилей. Первый профиль - преимущественно коммуникативно-речевой: ведущими являются задержка речи, нарушение совместного внимания и ограниченность социальной инициативы. Второй профиль - сенсорно-поведенческий: преобладают гипер- или гипочувствительность, стереотипии, трудности переключения, раздражительность. Третий профиль - нейрофизиологический: имеются эпилептиформная активность, судорожные эпизоды или выраженные нарушения

биоэлектрической активности. Четвертый профиль - гастроинтестинально-метаболический: выражены ЖКТ-симптомы, дисбиоз, признаки воспаления или нарушения кишечного барьера. Пятый профиль - смешанный, требующий наиболее интенсивной междисциплинарной поддержки.

Такое деление является не диагнозом, а практическим инструментом маршрутизации. Оно помогает определить, какие специалисты должны быть вовлечены в первую очередь: невролог, психиатр, гастроэнтеролог, диетолог, логопед, клинический психолог, специалист по сенсорной интеграции, эрготерапевт, специалист по прикладному анализу поведения, социальный педагог. В отличие от универсальных программ, персонализированная модель позволяет уменьшить перегрузку ребенка и семьи, выбрать реалистичные цели и регулярно оценивать эффективность вмешательств (таблица -2)

Таблица -2.

Профиль ребенка	**Ведущие признаки**	**Приоритет реабилитации**
Коммуникативно-речевой	Задержка экспрессивной/рецептивной речи, слабое совместное внимание	Логопедическая работа, альтернативная коммуникация, обучение родителей
Сенсорно-поведенческий	Гиперчувствительность, стереотипии, ригидность, поведенческие кризисы	Сенсорная интеграция, поведенческий план, структурирование среды
Нейрофизиологический	ЭЭГ-изменения, эпилептиформная активность, пароксизмальные состояния	Неврологическое наблюдение, коррекция терапии, безопасная нагрузка
Гастроинтестинально-метаболический	Запоры, боли, избирательное питание, кальпротектин/зонулин, дисбиоз	Гастроэнтеролог, питание, коррекция ЖКТ-комфорта, мониторинг стула
Смешанный	Сочетание речевых, сенсорных, неврологических и ЖКТ-нарушений	Мультидисциплинарный план с поэтапными целями

Персонализированная реабилитация: от набора занятий к маршруту сопровождения. Традиционная ошибка при организации помощи ребенку с РАС заключается в механическом увеличении количества занятий без учета переносимости, мотивации, сна, питания, соматического состояния и семейных ресурсов. В результате даже качественные методы могут давать ограниченный эффект, если ребенок находится в состоянии сенсорной перегрузки, хронического запора, боли, нарушения сна или тревоги. Персонализированная реабилитация должна начинаться с определения главной функциональной цели на ближайшие 8-12 недель.

Для ребенка раннего возраста такой целью может быть увеличение количества коммуникативных инициатив, формирование указательного жеста, расширение понимания обращенной речи или появление функциональных слов. Для ребенка с выраженными поведенческими трудностями приоритетом может быть снижение частоты кризисов, обучение безопасным способам просьбы, формирование предсказуемого режима и уменьшение сенсорных триггеров. Для ребенка с гастроинтестинальными жалобами важной задачей становится нормализация стула, уменьшение боли, коррекция питания и повышение физического комфорта.

Вмешательства, направленные на микробиоту, требуют особенно осторожного подхода. Систематические обзоры по трансплантации фекальной микробиоты у детей с РАС указывают на потенциальное улучшение желудочно-кишечных и поведенческих симптомов, но подчеркивают необходимость дальнейших контролируемых исследований и оценки безопасности [12]. Диетические вмешательства, включая модифицированную кетогенную диету, изучаются как потенциальные способы влияния на микробиом, воспалительные цитокины и поведенческие проявления, однако они не должны применяться без медицинского наблюдения, особенно у детей [13].

Пробиотики, пребиотики, синбиотики и диетическая коррекция могут рассматриваться только как часть комплексного сопровождения, а не как замена доказательных поведенческих, речевых и образовательных вмешательств. Их назначение должно учитывать возраст ребенка, пищевой статус, аллергологический анамнез, наличие запоров или диареи, прием антибиотиков, лабораторные данные и мнение гастроэнтеролога. Главный принцип - не лечить анализ, а улучшать конкретные клинические проблемы ребенка.

Цифровое сопровождение является важной инновационной частью модели. Простая ежедневная регистрация сна, стула, питания, поведенческих эпизодов, новых навыков и переносимости занятий позволяет врачу и семье видеть не отдельные впечатления, а динамику. Методы машинного обучения и цифровой фенотипизации в перспективе могут помочь объективизировать поведенческие признаки РАС, отслеживать ответ на вмешательства и повышать доступность диагностики, но требуют этической защиты данных и клинической валидации [14].

Алгоритм применения модели в клинической практике.

Первый этап - первичная клиническая стратификация. На этом этапе оцениваются жалобы родителей, возраст появления симптомов, речевое развитие, особенности игры, контакт, реакция на обращение, сенсорные особенности, сон, питание, стул, наличие судорог или пароксизмальных состояний. Параллельно проводится скрининг с использованием M-CHAT-R или других инструментов, соответствующих возрасту.

Второй этап - углубленная диагностика. При подтверждении риска РАС проводится стандартизированная оценка с использованием CARS-2, ADOS-2 или других валидизированных методик. Неврологическое обследование дополняется ЭЭГ при наличии клинических показаний, особенно при регрессе навыков, эпизодах замирания, судорогах, нарушениях сна или подозрении на эпилептиформную активность. МРТ проводится по показаниям, когда необходимо исключить структурную патологию или уточнить сопутствующие изменения.

Третий этап - соматическая и гастроэнтерологическая оценка. Если имеются стойкие ЖКТ-жалобы, избирательное питание, дефицит массы, хронический запор, диарея или боли, целесообразно обследование у гастроэнтеролога. Фекальный кальпротектин может помочь выявить воспалительный компонент, а зонулин - ориентировочно оценить кишечный барьер. Микробиомное исследование методом 16S рРНК может использоваться для научной стратификации и персонализации наблюдения, но его результаты должны интерпретироваться осторожно.

Четвертый этап - формирование индивидуального маршрута. Команда определяет 3-5 реалистичных целей, например: улучшение понимания речи, расширение пищевого рациона, снижение запоров, уменьшение частоты истерик, развитие навыков самообслуживания, повышение толерантности к сенсорным стимулам. Для каждой цели определяются ответственный специалист, метод, частота занятий, критерий успеха и срок пересмотра.

Пятый этап - мониторинг и пересмотр. Через 8-12 недель оценивается динамика по шкалам, дневнику родителей, клиническому осмотру и, при необходимости, лабораторным показателям. Если улучшений нет, анализируется причина: неверная цель, перегрузка, недостаточная частота занятий, нерешенная соматическая проблема, нарушение сна, семейное выгорание или отсутствие междисциплинарной координации. Такой подход делает реабилитацию управляемым процессом, а не набором разрозненных процедур.

Научная новизна и практическая значимость. Научная новизна предлагаемой статьи заключается в обосновании комплексной модели, соединяющей неврологическую, психометрическую, микробиомную, иммуновоспалительную и цифровую оценку ребенка с РАС. В отличие от традиционного подхода, где микробиота рассматривается изолированно, модель связывает ее с клиническим фенотипом, ЖКТ-симптомами, переносимостью реабилитационных нагрузок и динамикой поведенческих проявлений.

Практическая значимость состоит в возможности применения модели в специализированных детских реабилитационных центрах и психоневрологических учреждениях. Она помогает стандартизировать сбор данных, снизить субъективность оценки, определить показания к консультации гастроэнтеролога, выбрать индивидуальные цели реабилитации и повысить участие семьи. Особенно важно, что модель не требует немедленного внедрения дорогостоящих технологий у всех детей: она предполагает поэтапное обследование по показаниям.

Для системы здравоохранения Узбекистана такая модель может стать основой для создания национального алгоритма ведения детей с РАС, адаптированного к местным условиям. Ее можно использовать при разработке методических рекомендаций, образовательных программ для врачей и реабилитологов, маршрутизации пациентов и мониторинге эффективности помощи. При дальнейшей научной валидации модель может быть дополнена предиктивными шкалами риска, цифровыми картами динамики и региональными микробиомными референсами.

Ограничения предлагаемого подхода. Несмотря на перспективность, предложенная модель имеет ограничения. Во-первых, микробиомные исследования чувствительны к методике забора, хранения и анализа образцов. Во-вторых, состав микробиоты зависит от питания, антибиотиков, возраста, региона проживания и семейной среды, что затрудняет универсальную интерпретацию. В-третьих, повышение зонулина или кальпротектина не является специфичным для РАС и требует клинического сопоставления. В-четвертых, цифровой мониторинг может быть полезным только при регулярном и корректном заполнении данных родителями.

Еще одно ограничение связано с риском гипердиагностики и коммерциализации. Вокруг РАС часто появляются методы, обещающие быстрое лечение через анализ микробиоты, диеты или биодобавки. Научно обоснованный подход должен быть иным: любые вмешательства должны иметь понятную цель, медицинские показания, критерии эффективности и контроль безопасности. Родителям необходимо объяснять, что РАС является нейроразвивающим состоянием, а коррекция микробиоты может быть только вспомогательным направлением при наличии клинических оснований.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования должны быть направлены на создание крупных продольных выборок детей с РАС, в которых одновременно оцениваются клинический фенотип, шкалы тяжести, ЭЭГ, МРТ по показаниям, микробиом, метаболиты, зонулин, кальпротектин, питание, сон и динамика реабилитации. Особую ценность представляют исследования, сравнивающие детей с РАС и здоровых сиблингов, поскольку они частично контролируют семейную среду, питание

и генетический фон. Работа Abuljadayel и соавторов показывает значимость такого сравнительного подхода [15].

Перспективным является создание предиктивной модели, которая позволит заранее определить, какие дети лучше ответят на речевую терапию, сенсорную интеграцию, гастроэнтерологическое сопровождение, коррекцию питания или комбинированные программы. Для этого необходимы не только биомаркеры, но и цифровые данные о реальной повседневной динамике. В будущем такая модель может стать частью клинической системы поддержки принятия решений [16, 17].

Особое внимание следует уделить этическим аспектам. Данные о микробиоте, поведении, развитии и семейном окружении ребенка относятся к чувствительной медицинской информации. Их сбор должен проводиться с информированным согласием, защитой конфиденциальности и понятным объяснением родителям. Цифровые инструменты должны помогать врачу и семье, а не заменять клиническое мышление и живое наблюдение.

Заключение: расстройства аутистического спектра у детей требуют перехода от универсальных диагностических и реабилитационных схем к персонализированному, междисциплинарному и динамическому подходу. Современные данные о роли оси «кишечник - мозг», микробиоты, метаболитов, кишечного воспаления и цифрового фенотипирования открывают новые возможности для уточнения клинического профиля ребенка и оптимизации помощи.

Предложенная нейро-гастроэнтерологическая модель не рассматривает микробиом как самостоятельную причину или диагностический тест РАС. Ее задача - выявить дополнительные, потенциально модифицируемые факторы, влияющие на поведение, сон, питание, переносимость занятий и качество жизни. Интеграция клинической оценки, стандартизированных шкал, ЭЭГ, МРТ по показаниям, 16S рРНК, зонулина, кальпротектина и цифрового мониторинга позволяет сформировать индивидуальный маршрут реабилитации.

Для практического здравоохранения наиболее важным является то, что данная модель может быть внедрена поэтапно: от базовой клинической стратификации до расширенной лабораторной и цифровой оценки у детей с соответствующими показаниями. Такой подход делает помощь детям с РАС более точной, безопасной, научно обоснованной и ориентированной на реальные потребности ребенка и семьи.

Практические рекомендации

1. При первичном обращении ребенка с подозрением на РАС необходимо оценивать не только коммуникацию и поведение, но также сон, питание, стул, болевые реакции и признаки соматического дискомфорта.

2. Стандартизированные шкалы следует использовать для объективизации симптомов и динамики, но их результаты должны интерпретироваться в контексте клинического осмотра.

3. ЭЭГ и МРТ целесообразно назначать по клиническим показаниям, особенно при регрессе навыков, пароксизмальных состояниях, судорогах или подозрении на структурную патологию.

4.Детям с выраженными желудочно-кишечными жалобами показана консультация гастроэнтеролога; фекальный кальпротектин и зонулин могут рассматриваться как дополнительные маркеры, но не как самостоятельные критерии РАС.

5.Микробиомное исследование 16S рРНК перспективно для научной стратификации и персонализации сопровождения, однако требует стандартизированного забора материала и осторожной интерпретации.

6. Реабилитационный план должен включать 3-5 измеримых целей на 8-12 недель, после чего требуется обязательный пересмотр эффективности.

7. Цифровой дневник сна, питания, стула, поведения и занятий является доступным инструментом мониторинга и может повысить качество обратной связи между семьей и специалистами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безродный С. Л. Микробиота кишечника и расстройство аутистического спектра у детей // Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22, № 1. С. 51–56. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-51-56.
2. Благонравова А. С., Жиляева Т. В., Квашнина Д. В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при РАС // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021. Т. 98, № 1. С. 65–72.
3. Abuljadayel D., Alotibi A., Algothmi K., et al. Gut microbiota of children with autism spectrum disorder and healthy siblings: A comparative study // Experimental and Therapeutic Medicine. 2024. Vol. 28, № 5. Article 430. DOI: 10.3892/etm.2024.12719.
4. Allan N. P., Yamamoto B. Y., Kunihiro B. P., et al. Ketogenic Diet Induced Shifts in the Gut Microbiome Associate with Changes to Inflammatory Cytokines and Brain-Related miRNAs in Children with Autism Spectrum Disorder // Nutrients. 2024. Vol. 16, № 10. Article 1401. DOI: 10.3390/nu16101401.
5. Aziz-Zadeh L., Ringold S. M., Jayashankar A., et al. Relationships between brain activity, tryptophan-related gut metabolites, and autism symptomatology // Nature Communications. 2025. Vol. 16. Article 3465. DOI: 10.1038/s41467-025-58459-1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Data and Statistics on Autism Spectrum Disorder. Updated 27 May 2025. Available from: https://www.cdc.gov/autism/data-research/index.html. Accessed: 08.07.2026.
7. Dossaji Z., Khattak A., Tun K. M., Hsu M., Batra K., Hong A. S. Efficacy of Fecal Microbiota Transplant on Behavioral and Gastrointestinal Symptoms in Pediatric Autism: A Systematic Review // Microorganisms. 2023. Vol. 11, № 3. Article 806. DOI: 10.3390/microorganisms11030806.
8. Hernandez-Diaz S., Straub L., Bateman B. T., et al. Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure // The New England Journal of Medicine. 2024. Vol. 390, № 12. P. 1069–1079. DOI: 10.1056/NEJMoa2309359.
9. Love C., Sominsky L., O'Hely M., Berk M., Vuillermin P., Dawson S. L. Prenatal environmental risk factors for autism spectrum disorder and their potential mechanisms // BMC Medicine. 2024. Vol. 22. Article 393. DOI: 10.1186/s12916-024-03617-3.
10. Pack A. M., Oskoui M., Williams Roberson S., et al. Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM // Neurology. 2024. Vol. 102, № 11. Article e209279. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209279.
11. Su Q., Wong O. W. H., Lu W., et al. Multikingdom and functional gut microbiota markers for autism spectrum disorder // Nature Microbiology. 2024. Vol. 9, № 9. P. 2344–2355. DOI: 10.1038/s41564-024-01739-1.
12. Wang D., Jiang Y., Jiang J., et al. Gut microbial GABA imbalance emerges as a metabolic signature in mild autism spectrum disorder linked to overrepresented Escherichia // Cell Reports Medicine. 2025. Vol. 6, № 1. Article 101919. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101919.

13. Wang L., Wang B., Wu C., Wang J., Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24, № 3. Article 1819. DOI: 10.3390/ijms24031819.
14. Washington P., Wall D. P. A Review of and Roadmap for Data Science and Machine Learning for the Neuropsychiatric Phenotype of Autism // Annual Review of Biomedical Data Science. 2023. Vol. 6. P. 211–228. DOI: 10.1146/annurev-biodatasci-020722-112831.
15. World Health Organization. Autism. Fact sheet. 17 September 2025. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders. Accessed: 08.07.2026.
16. Yang C., Xiao H., Zhu H., Du Y., Wang L. Revealing the gut microbiome mystery: A meta-analysis revealing differences between individuals with autism spectrum disorder and neurotypical children // Bioscience Trends. 2024. Vol. 18, № 3. P. 233–249. DOI: 10.5582/bst.2024.01123.
17. Zheng R., Huang S., Feng P., et al. Comprehensive analysis of gut microbiota and fecal metabolites in patients with autism spectrum disorder // Frontiers in Microbiology. 2025. Vol. 16. Article 1557174. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1557174.

УДК 618.177

ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ МИКРОАДЕНОМА ГИПОФИЗА И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Муминджанова Малика Закировна *- врач акушер-гинеколог Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка.*
e-mail: mumindjanova9804@mail.ru

Аннотация. Цель исследования. Обобщить современные данные о патогенезе репродуктивной дисфункции при пролактин-секретирующей микроаденоме гипофиза и проанализировать диагностические и лечебные подходы, направленные на восстановление фертильности.

Материалы и методы. Выполнен нарративный обзор публикаций PubMed/MEDLINE за период с 2019 г. по август 2026 г. с включением более ранних клинически значимых рекомендаций. Приоритет отдавали международным консенсусам и руководствам, систематическим обзорам, метаанализам и исследованиям гиперпролактинемического гипогонадизма, терапии агонистами дофамина, транссфеноидальной хирургии и репродуктивных исходов.

Результаты. Основным механизмом репродуктивной дисфункции при микропролактиноме является хроническая гиперпролактинемия, нарушающая kisspeptin–GnRH-зависимую регуляцию, пульсирующую секрецию гонадотропинов, фолликулогенез и овуляцию. Диагностика требует подтверждения истинной гиперпролактинемии, исключения вторичных причин и клинико-лабораторной интерпретации МРТ гипофиза. Каберголин остается предпочтительным агонистом дофамина; у тщательно отобранных пациенток с неинвазивной микропролактиномой транссфеноидальная хирургия может рассматриваться как альтернативная стратегия.

Заключение. У женщин репродуктивного возраста эффективность лечения следует оценивать не только по нормализации пролактина и контролю опухоли, но и по восстановлению овуляции и фертильности. Выбор терапии должен учитывать характеристики аденомы, переносимость лечения, репродуктивные планы пациентки и опыт специализированного центра.

Ключевые слова: микропролактинома, гиперпролактинемия, пролактин, бесплодие, ановуляция, kisspeptin, каберголин, репродуктивная функция.

Annotatsiya. Maqsad. Prolaktin sekretsiyalovchi gipofiz mikroadenomasida reproduktiv disfunksiyaning patogenetik mexanizmlari haqidagi zamonaviy ma’lumotlarni tizimlashtirish hamda fertillikni tiklashga yo‘naltirilgan diagnostik va davolash strategiyalarini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. PubMed/MEDLINE bazasida 2019-yildan 2026-yil avgustigacha chop etilgan adabiyotlarning narrativ sharhi o‘tkazildi; klinik ahamiyatini saqlab qolgan avvalgi asosiy tavsiyalar ham kiritildi. Xalqaro konsensuslar, klinik tavsiyalar, tizimli sharhlar, meta-tahlillar va reproduktiv natijalarga bag‘ishlangan tadqiqotlarga ustuvorlik berildi.

Natijalar. Mikroprolaktinomadagi reproduktiv buzilishlar asosan surunkali giperprolaktinemiya bilan bog‘liq bo‘lib, u kisspeptin–GnRH regulyatsiyasi, gonadotropinlarning pulsli sekretsiyasi, follikulogenez va ovulyatsiyani izdan chiqaradi. Tashxis haqiqiy giperprolaktinemiyani tasdiqlash, ikkilamchi sabablarni istisno qilish va MRT natijalarini klinik-laborator kontekstda talqin etishni talab qiladi. Kabergolin afzal dopamin agonisti bo‘lib

qolmoqda; tanlangan bemorlarda transsfenoidal jarrohlik muqobil strategiya sifatida ko‘rib chiqilishi mumkin.

Xulosa. Reproduktiv yoshdagi ayollarda davolash samaradorligi prolaktinning normallashuvi va o‘sma nazorati bilangina emas, balki ovulyator funksiyaning tiklanishi va reproduktiv rejalarning amalga oshirilishi bilan ham baholanishi kerak. Davolash usuli o‘sma xususiyatlari, terapiyaga tolerantlik, reproduktiv maqsadlar va ixtisoslashgan markaz tajribasini hisobga olgan holda individuallashtiriladi.

Kalit so‘zlar: mikroprolaktinoma, giperprolaktinemiya, prolaktin, bepushtlik, anovulyatsiya, kisspeptin, kabergolin, reproduktiv funksiya.

Objective. To summarize current evidence on the pathogenesis of reproductive dysfunction in women with prolactin-secreting pituitary microadenomas and to analyze diagnostic and therapeutic approaches aimed at restoring fertility.

Materials and methods. A narrative review of PubMed/MEDLINE publications from 2019 through August 2026 was performed, supplemented by earlier clinically relevant guidelines. Priority was given to international consensus statements and guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and studies of hyperprolactinemic hypogonadism, dopamine agonist therapy, transsphenoidal surgery, and reproductive outcomes.

Results. Chronic hyperprolactinemia is the principal mechanism of reproductive dysfunction in microprolactinoma, disrupting kisspeptin–GnRH signaling, pulsatile gonadotropin secretion, folliculogenesis, and ovulation. Diagnosis requires confirmation of true hyperprolactinemia, exclusion of secondary causes, and clinical-biochemical interpretation of pituitary MRI. Cabergoline remains the preferred dopamine agonist; in carefully selected women with non-invasive microprolactinomas, transsphenoidal surgery may be considered an alternative strategy.

Conclusion. In reproductive-age women, treatment efficacy should be assessed not only by prolactin normalization and tumor control but also by recovery of ovulation and fertility. Therapeutic choice should account for tumor characteristics, treatment tolerance, reproductive plans, and the expertise of the pituitary center.

Keywords: microprolactinoma, hyperprolactinemia, prolactin, infertility, anovulation, kisspeptin, cabergoline, reproductive function.

Введение. Пролактиномы относятся к наиболее распространенным гормонально-активным опухолям аденогипофиза и характеризуются автономной секрецией пролактина. Микропролактинома определяется как пролактин-секретирующая аденома диаметром менее 10 мм; у женщин репродуктивного возраста эта форма преобладает и нередко диагностируется при обследовании по поводу нарушений менструального цикла или бесплодия [2, 11, 13, 17]. Клиническое значение микропролактиномы определяется главным образом выраженностью и длительностью гормональной гиперсекреции, поскольку при интраселлярных образованиях масс-эффект обычно отсутствует. Следовательно, небольшой размер аденомы не предопределяет низкую выраженность репродуктивных нарушений.

Гиперпролактинемия подавляет центральную регуляцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, нарушает пульсирующую секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) и гонадотропинов, фолликулогенез и овуляцию. Клинический спектр включает овуляторную дисфункцию при сохраненном менструальном ритме, олигоменорею, вторичную аменорею и ановуляторное бесплодие [4, 6, 13, 15]. Хронический гипоэстрогенизм может сопровождаться снижением минеральной плотности костной ткани, поэтому последствия заболевания выходят за пределы нарушений менструальной и репродуктивной функции [11, 13].

Современные представления о гиперпролактинемическом гипогонадизме дополнены данными о роли kisspeptin-зависимой регуляции GnRH, что позволило точнее определить центральное звено репродуктивной дисфункции [4, 6, 15]. Международный консенсус Pituitary Society 2023 г. и профильные рекомендации рассматривают каберголин как предпочтительный агонист дофамина и одновременно допускают обсуждение транссфеноидальной хирургии у тщательно отобранных пациенток с неинвазивной пролактиномой [3, 11, 19]. У женщин репродуктивного возраста клинической целью лечения наряду с биохимическим и опухолевым контролем является восстановление овуляции и фертильности, включая безопасное планирование беременности.

Цель исследования — обобщить современные данные о патогенетических механизмах нарушения репродуктивной функции у женщин с пролактин-секретирующей микроаденомой гипофиза и проанализировать диагностические и лечебные подходы, направленные на восстановление фертильности.

Материалы и методы. Проведен нарративный обзор научной литературы. Поиск в PubMed/MEDLINE выполнен в августе 2026 г.; основную выборку составили публикации 2019–2026 гг., дополнительно включены более ранние клинически значимые рекомендации и исследования по диагностике гиперпролактинемии и ведению беременности. Использовали комбинации терминов: “prolactinoma”, “microprolactinoma”, “pituitary microadenoma”, “hyperprolactinemia”, “female infertility”, “reproductive function”, “ovulation”, “hypogonadism”, “kisspeptin”, “GnRH”, “dopamine agonists”, “cabergoline”, “pregnancy”, “transsphenoidal surgery”.

В анализ включали международные консенсусы и клинические рекомендации, систематические обзоры, метаанализы и клинические исследования, посвященные патогенезу гиперпролактинемического гипогонадизма, диагностике пролактином, эффективности агонистов дофамина, хирургическому лечению и репродуктивным исходам. Приоритет отдавали данным, относящимся к женщинам репродуктивного возраста, восстановлению овуляции и планированию беременности. Работы, в которых не разграничивались пролактинома и гиперпролактинемия другого генеза, использовали только при анализе общих патофизиологических механизмов.

Результаты анализа литературы. Секреция пролактина находится преимущественно под тоническим ингибирующим влиянием гипоталамического дофамина, реализуемым через D2-рецепторы лактотрофов. Пролактин-секретирующая аденома сопровождается автономной продукцией гормона и формированием стойкой гиперпролактинемии. При микропролактиномах клинические проявления обусловлены главным образом эндокринной дисфункцией, поскольку размеры опухоли, как правило, недостаточны для развития компрессионного синдрома [2, 11, 13].

Центральным звеном гиперпролактинемического гипогонадизма считают нарушение функции kisspeptin-нейронов. Kisspeptin является ключевым стимулятором GnRH-нейронов и участвует в формировании пульсирующей секреции GnRH и овуляторного выброса гонадотропинов. Экспериментальные и трансляционные данные свидетельствуют, что избыток пролактина снижает kisspeptin-сигнализацию, вследствие чего изменяются частота и амплитуда импульсов GnRH и нарушается физиологическая секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [4, 6, 15]. Поэтому однократные концентрации ЛГ и ФСГ в пределах референсного диапазона не исключают функционально значимой дисрегуляции гонадотропной оси.

Патогенетическая роль kisspeptin-системы имеет принципиальное значение для интерпретации репродуктивного фенотипа. Пролактиновые рецепторы выявлены на части kisspeptin-нейронов, тогда как прямое действие пролактина на GnRH-нейроны не

рассматривается как единственный механизм гипогонадизма. Экспериментальные модели показывают, что восстановление kisspeptin-сигнализации способно активировать гонадотропную ось при гиперпролактинемии, что подтверждает функциональную обратимость центрального торможения. Вместе с тем перенос этих данных в клиническую практику ограничен: kisspeptin в настоящее время не является стандартным методом диагностики или лечения гиперпролактинемического бесплодия. Поэтому данная нейроэндокринная модель имеет прежде всего патофизиологическое значение и не заменяет доказанные лечебные подходы, направленные на нормализацию секреции пролактина [4, 6].

Нарушение пульсирующей секреции GnRH и гонадотропинов приводит к расстройству фолликулярного созревания, эстрадиол-зависимой положительной обратной связи и преовуляторного выброса ЛГ. Наиболее выраженным клиническим проявлением является ановуляция; при умеренной гиперпролактинемии возможны нерегулярная овуляция и нарушения лютеиновой функции. Термин «недостаточность лютеиновой фазы» следует использовать с осторожностью ввиду неоднородности диагностических критериев; при гиперпролактинемии наиболее обоснованным механизмом остается центральная дисрегуляция овуляторного цикла.

Рецепторы пролактина экспрессируются в яичниках и эндометрии, однако клиническое значение прямого действия избытка пролактина на гранулезные клетки, стероидогенез и эндометриальную функцию изучено существенно хуже, чем центральный механизм. Доказательств самостоятельного повреждающего действия пролактина на яичник недостаточно. В настоящее время наиболее обоснована модель, согласно которой репродуктивные нарушения формируются преимущественно вследствие функциональной супрессии гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [4, 6, 15].

Выраженность репродуктивной дисфункции не определяется только диаметром аденомы. Микропролактинома может сопровождаться значимой гиперпролактинемией и гипогонадизмом, тогда как случайно выявленное небольшое образование гипофиза может быть нефункционирующим. Поэтому визуализация микроаденомы сама по себе недостаточна для диагноза микропролактиномы. Диагностическое заключение должно основываться на сочетании стойкой истинной гиперпролактинемии, соответствующего клинического фенотипа и данных МРТ после исключения альтернативных причин повышения пролактина [3, 9, 11, 13].

Репродуктивные проявления микропролактиномы включают олигоменорею, вторичную аменорею, ановуляторное бесплодие, снижение либидо и признаки гипоэстрогенизма. Галакторея характерна, но не обязательна, поэтому ее отсутствие не исключает гиперпролактинемию. Регулярные менструации также не гарантируют сохраненной овуляции, особенно при умеренном повышении пролактина. У пациенток с бесплодием стойкая гиперпролактинемия требует оценки овуляторной функции и параллельного исключения других факторов инфертильности, поскольку коррекция пролактина устраняет только эндокринный компонент нарушения фертильности.

Диагностический алгоритм начинается с подтверждения гиперпролактинемии. При умеренном повышении пролактина, особенно при отсутствии типичной клинической картины, целесообразно повторное исследование с учетом стресса и других преаналитических факторов. Необходимо исключить беременность, первичный гипотиреоз, хроническую почечную недостаточность, выраженную печеночную дисфункцию и лекарственно-индуцированную гиперпролактинемию. Медикаментозный анамнез следует оценивать целенаправленно, поскольку антипсихотические, антиэметические и ряд других препаратов способны вызывать стойкое повышение пролактина [3, 9, 11, 13].

Макропролактинемия имеет самостоятельное диагностическое значение. Макропролактин обладает высокой иммунореактивностью при ограниченной биологической активности, поэтому его преобладание может сопровождаться лабораторной гиперпролактинемией без соответствующего гипогонадального фенотипа. Исследование макропролактина особенно показано при несоответствии концентрации общего пролактина клиническим проявлениям. «Hook effect» наиболее значим при крупных опухолях с неожиданно низким уровнем пролактина и не относится к типичным диагностическим проблемам микропролактиномы [9, 11, 13].

После подтверждения патологической гиперпролактинемии и исключения вторичных причин выполняют магнитно-резонансную томографию (МРТ) гипофиза. Контрастная МРТ является стандартным методом морфологической оценки небольших аденом. Вместе с тем выявление очага менее 10 мм не доказывает его гормональную активность; результаты нейровизуализации необходимо сопоставлять с уровнем пролактина, клиническим фенотипом и вероятностью альтернативной этиологии. Такой подход снижает риск гипердиагностики на фоне возрастающей частоты случайных гипофизарных находок [11, 13].

Агонисты дофамина остаются основой медикаментозного лечения. Каберголин эффективнее бромокриптина в отношении нормализации пролактина и уменьшения опухоли и, как правило, лучше переносится; поэтому современные рекомендации рассматривают его как препарат первой линии [3, 9, 11, 16]. У женщин репродуктивного возраста важным клиническим исходом является восстановление овуляции. Фертильность может восстанавливаться до полной нормализации менструального ритма, поэтому пациенткам, не планирующим беременность, необходимо своевременно обсудить контрацепцию.

Каберголин следует титровать до минимальной эффективной дозы, обеспечивающей клинико-биохимический контроль. Незначительное остаточное повышение пролактина при отсутствии клинических последствий не всегда требует дальнейшей эскалации дозы. При предполагаемой резистентности необходимо оценить приверженность, исключить диагностические ошибки и сопоставить биохимический ответ с динамикой опухоли. Недостаточный ответ на адекватную дозу агониста дофамина чаще наблюдается при крупных, инвазивных и биологически более агрессивных пролактиномах, чем при типичных микроаденомах [3, 11, 16].

После длительного контроля заболевания у части пациенток можно рассматривать снижение дозы или отмену агониста дофамина. Вероятность стойкой ремиссии выше при длительной нормопролактинемии, низкой поддерживающей дозе каберголина и выраженном уменьшении либо отсутствии визуализируемой опухоли по данным МРТ. Поскольку рецидив гиперпролактинемии остается возможным, отмена терапии требует последующего лабораторного наблюдения. У пациенток, планирующих беременность, решение должно быть согласовано со сроками реализации репродуктивных планов и риском раннего рецидива [11].

Роль хирургического лечения пролактином в последние годы пересмотрена. Транссфеноидальная аденомэктомия традиционно применялась при непереносимости или резистентности к агонистам дофамина, однако современные метаанализы демонстрируют высокую частоту ремиссии после операции при микропролактиномах, особенно при неинвазивных опухолях и лечении в центрах с высокой хирургической экспертизой [7, 18, 19]. В метаанализе Lu и соавт. стойкая ремиссия после прекращения лечения чаще регистрировалась после хирургического вмешательства, тогда как медикаментозная терапия обеспечивала высокий контроль заболевания во время

приема препарата [7]. Эти результаты следует интерпретировать с учетом неоднородности исследований, селекции пациентов и различий в критериях ремиссии.

При сравнении медикаментозной и хирургической стратегий необходимо разграничивать контроль заболевания на фоне лечения и стойкую ремиссию после его прекращения. В метаанализе Lu и соавт., включившем 18 исследований и 661 пациента с микропролактиномами, при наблюдении не менее 12 месяцев нормопролактинемия чаще отмечалась на фоне агонистов дофамина (96% против 86% после операции), тогда как после прекращения лечения стойкая ремиссия была выше в хирургической группе (78% против 44%) [7]. Более крупный метаанализ Zamanipoor Najafabadi и соавт. также показал более высокую частоту длительной ремиссии после транссфеноидальной хирургии, особенно при микроаденомах, но авторы подчеркивали неоднородность включенных исследований и зависимость результатов от отбора пациентов и опыта центра [19]. Эти данные обосновывают обсуждение операции как альтернативы, но не отменяют преимущество каберголина как стандартной первой линии для большинства пациенток.

Международный консенсус Pituitary Society допускает обсуждение транссфеноидальной хирургии как альтернативы терапии первой линии у тщательно отобранных пациенток с ограниченной неинвазивной пролактиномой при наличии опытного хирурга [11]. Итальянские рекомендации также рассматривают медикаментозное и хирургическое лечение как возможные первичные стратегии при неинвазивных пролактин-секретирующих аденомах [3]. У женщин репродуктивного возраста выбор должен учитывать предполагаемую продолжительность медикаментозной терапии, переносимость каберголина, вероятность хирургической ремиссии, сроки планирования беременности и информированные предпочтения пациентки.

Отдельные наблюдательные исследования оценивают влияние предоперационной терапии агонистами дофамина на хирургические характеристики пролактином. В ретроспективной серии Ryba и соавт. предшествующее лечение ассоциировалось с большей технической сложностью операции и менее благоприятными отдельными исходами, однако наблюдательный дизайн не позволяет использовать эти данные как основание для первичной операции у всех пациенток [12]. Оптимальной остается модель совместного принятия решения с участием эндокринолога, нейрохирурга и, при актуальных репродуктивных планах, акушера-гинеколога или специалиста по репродуктивной медицине.

Снижение пролактина устраняет гиперпролактинемическое торможение репродуктивной оси и у большинства пациенток сопровождается восстановлением гонадотропной стимуляции яичников и овуляции. Если овуляторные циклы не восстанавливаются после нормализации пролактина, необходимо оценить сопутствующие причины бесплодия, включая синдром поликистозных яичников, снижение овариального резерва, трубно-перитонеальный и мужской факторы. Стимуляцию овуляции целесообразно рассматривать после коррекции патологической гиперпролактинемии, поскольку до этого сохраняется первичный эндокринный механизм ановуляции.

При планировании беременности необходимо добиться контроля гиперпролактинемии и восстановления овуляции до зачатия. European Society of Endocrinology рекомендует лечение женщин с пролактиномой, активно планирующих беременность, с применением каберголина в минимальной эффективной дозе до подтверждения беременности [8]. После наступления беременности при небольшой интраселлярной микропролактиноме агонист дофамина обычно отменяют;

продолжение терапии преимущественно рассматривают при опухолях с риском компрессии зрительных путей, что для типичной микропролактиномы нехарактерно [5, 8, 10].

Определение пролактина во время беременности не используют для мониторинга роста опухоли, поскольку физиологическое повышение гормона не коррелирует надежно с изменением объема аденомы. Наблюдение основывается на клинической оценке; стойкая головная боль или зрительные нарушения служат основанием для специализированного обследования. Систематический обзор и метаанализ 52 исследований, включивший 2544 беременности, показал низкую частоту симптоматического роста пролактином и в целом благоприятные материнские и перинатальные исходы; размер опухоли был одним из факторов риска зрительных нарушений [1]. Для микропролактином эти данные подтверждают низкий риск клинически значимого прогрессирования во время беременности.

Для акушера-гинеколога принципиально различать риск роста опухоли и собственно акушерские исходы. В систематическом обзоре и метаанализе Bandeira и соавт. обобщены данные 52 исследований и 2544 беременностей у женщин с пролактиномами; в целом материнские и перинатальные исходы были благоприятными, а клинически значимое прогрессирование заболевания встречалось редко [1]. Риск симптоматического увеличения опухоли зависит прежде всего от исходного размера и анатомических характеристик аденомы, поэтому результаты, полученные для всей совокупности пролактином, не следует механически переносить на микропролактиномы и макропролактиномы как на однородную группу. Для небольшой интраселлярной микроаденомы при отсутствии компрессионных симптомов приоритетом остается клиническое наблюдение, а не серийное определение пролактина или рутинная нейровизуализация [1, 8, 11].

Безопасность зачатия на фоне каберголина изучена в крупных наблюдательных сериях. Бразильское многоцентровое исследование не выявило очевидного увеличения неблагоприятных материнских и фетальных исходов при беременностях, наступивших на фоне терапии каберголином [14]. После подтверждения беременности при микропролактиноме препарат обычно отменяют, ограничивая экспозицию периодом, необходимым для достижения зачатия. Грудное вскармливание в большинстве случаев допустимо; вопрос о возобновлении агониста дофамина решают после родов с учетом состояния опухоли и планов лактации [5, 8, 11].

Обсуждение. Совокупность современных данных позволяет рассматривать репродуктивную дисфункцию при микропролактиноме прежде всего как функциональное нейроэндокринное нарушение, а не как следствие локального масс-эффекта. Размер аденомы не является надежным суррогатным показателем тяжести нарушения фертильности; клинически более значимы выраженность стойкой гиперпролактинемии, менструально-овуляторный фенотип и восстановление овуляции на фоне терапии.

Модель, включающая kisspeptin–GnRH-систему, точнее отражает патогенез гиперпролактинемического гипогонадизма. Она объясняет сохранение однократных концентраций ЛГ и ФСГ в референсном диапазоне при выраженной овуляторной дисфункции: ключевым нарушением может быть не абсолютный дефицит гонадотропинов, а расстройство их пульсирующей и циклической секреции. Эта концепция согласуется с обратимостью репродуктивных нарушений после нормализации пролактина [4, 6, 15].

Наиболее сложной диагностической ситуацией остается умеренная гиперпролактинемия в сочетании с небольшим очагом гипофиза. Широкое применение

МРТ увеличивает выявляемость инциденталом, тогда как лекарственная гиперпролактинемия и макропролактинемия могут создавать ложное впечатление опухолевого генеза. Следовательно, сочетание повышенного пролактина и микроаденомы недостаточно для установления микропролактиномы. Исключение физиологических, лекарственных и системных причин, оценка макропролактина и сопоставление гормональных данных с МРТ снижают риск гипердиагностики и необоснованного длительного лечения [3, 9, 11, 13].

Для большинства пациенток каберголин остается терапией первой линии, поскольку одновременно обеспечивает биохимический контроль, уменьшение объема опухоли и восстановление гонадной функции. Вместе с тем современные рекомендации расширяют роль хирургического лечения за пределы фармакорезистентности. Метаанализы демонстрируют высокую вероятность стойкой ремиссии после транссфеноидальной аденомэктомии при микропролактиномах, однако недостаток рандомизированных сравнительных данных не позволяет считать операцию универсально предпочтительной стратегией [7, 18, 19]. Выбор между длительной медикаментозной терапией и хирургическим лечением должен быть индивидуализирован.

У пациенток, планирующих беременность, ключевой конечной точкой лечения является восстановление овуляции и фертильности. Нормализация пролактина при сохраняющейся ановуляции не соответствует полному репродуктивному ответу, тогда как овуляция и беременность могут наступить до стабилизации менструального ритма. Поэтому предгравидарное консультирование должно включать оценку овуляторной функции, других факторов бесплодия, сроков планирования беременности и тактики отмены агониста дофамина. При микропролактиноме прогноз беременности в целом благоприятный, а риск клинически значимого роста опухоли низок [1, 5, 8].

При интерпретации данных необходимо учитывать ограничения доказательной базы. Значительная часть исследований хирургического лечения представлена ретроспективными сериями специализированных центров, что повышает риск селекционного смещения и ограничивает экстраполируемость результатов на учреждения с меньшим опытом. Репродуктивные исходы также стандартизированы недостаточно: нормализация пролактина, восстановление менструаций, подтвержденная овуляция и наступление беременности являются различными конечными точками. Механистические данные о kisspeptin преимущественно получены в экспериментальных и трансляционных моделях, поэтому их значение для индивидуального прогнозирования фертильности требует дальнейшей клинической верификации.

Дополнительной проблемой является неоднородность определения репродуктивного успеха. В эндокринологических исследованиях эффективность часто оценивают по нормализации пролактина или восстановлению менструального цикла, тогда как для акушерско-гинекологической практики более значимы подтвержденная овуляция, время до наступления беременности, частота живорождения и потребность во вспомогательных репродуктивных технологиях. Эти исходы представлены в литературе существенно реже и не всегда анализируются раздельно для микро- и макропролактином. В результате высокая биохимическая эффективность терапии не может автоматически интерпретироваться как эквивалент полного восстановления фертильности. Для дальнейших исследований целесообразна унификация репродуктивных конечных точек и стратификация пациенток по размеру опухоли, исходной концентрации пролактина, длительности гиперпролактинемии и сопутствующим факторам бесплодия.

Перспективным направлением является переход от преимущественно опухоль-ориентированной модели к репродуктивно ориентированной стратификации. У женщин репродуктивного возраста следует учитывать не только размеры аденомы и уровень пролактина, но и менструально-овуляторный фенотип, длительность бесплодия, овариальный резерв, сопутствующие эндокринные нарушения и сроки реализации репродуктивных планов. Такая оценка позволяет обоснованнее выбирать между продолжением медикаментозной терапии, хирургическим лечением и последующим применением методов репродуктивной медицины.

Заключение

1. Пролактин-секретирующая микроаденома гипофиза является клинически значимой причиной репродуктивной дисфункции; тяжесть нарушений определяется преимущественно функциональными последствиями гиперпролактинемии, а не размером опухоли.

2. Ключевым патогенетическим механизмом гиперпролактинемического гипогонадизма является нарушение kisspeptin–GnRH-зависимой регуляции с расстройством пульсирующей секреции гонадотропинов, фолликулогенеза и овуляции.

3. Диагноз микропролактиномы требует подтверждения стойкой истинной гиперпролактинемии, исключения физиологических, лекарственных и системных причин и клинико-лабораторной интерпретации МРТ; случайно выявленная микроаденома не должна автоматически рассматриваться как источник повышения пролактина.

4. Каберголин остается предпочтительным агонистом дофамина и у большинства пациенток обеспечивает биохимический контроль и восстановление гонадной функции. Транссфеноидальная хирургия может рассматриваться как альтернативная стратегия у тщательно отобранных пациенток с неинвазивной микропролактиномой в специализированном центре.

5. У женщин репродуктивного возраста эффективность лечения следует оценивать по восстановлению овуляции и фертильности наряду с нормализацией пролактина и контролем опухоли. Планирование беременности требует согласованной тактики акушера-гинеколога, эндокринолога и, при необходимости, нейрохирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bandeira D.B., Alves L.S., Glezer A., Boguszewski C.L., Nunes-Nogueira V.D.S. Disease Activity and Maternal-fetal Outcomes in Pregnant Women With Prolactinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(4):e1241-e1251. doi:10.1210/clinem/dgae821.

2. Chanson P., Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(2):101290. doi:10.1016/j.beem.2019.101290.

3. Cozzi R., Auriemma R.S., De Menis E., et al. Italian Guidelines for the Management of Prolactinomas. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2023;23(12):1459-1479. doi:10.2174/1871530323666230511104045.

4. Donato J. Jr., Frazão R., Elias C.F. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(6):587-595.

5. Glezer A., Bronstein M.D. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. Pituitary. 2020;23(1):65-69. doi:10.1007/s11102-019-01010-5.

6. Grattan D.R., Szawka R.E. Kisspeptin and Prolactin. Semin Reprod Med. 2019;37(2):93-104. doi:10.1055/s-0039-3400956.

7. Lu J., Cai L., Wu Z., et al. Surgery and Medical Treatment in Microprolactinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Endocrinol. 2021;2021:9930059. doi:10.1155/2021/9930059.

8. Luger A., Broersen L.H.A., Biermasz N.R., et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. Eur J Endocrinol. 2021;185(3):G1-G33. doi:10.1530/EJE-21-0462.

9. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273-288. doi:10.1210/jc.2010-1692.

10. Molitch M.E. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2015;172(5):R205-R213. doi:10.1530/EJE-14-0848.

11. Petersenn S., Fleseriu M., Casanueva F.F., et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2023;19:722-740. doi:10.1038/s41574-023-00886-5.

12. Ryba A., Gonzalez Lopez D., Rotermund R., Flitsch J. Preoperative treatment with dopamine agonist therapy influences surgical outcome in prolactinoma: a retrospective single-center study on 159 patients. Acta Neurochir (Wien). 2024;166:316. doi:10.1007/s00701-024-06198-5.

13. Samperi I., Lithgow K., Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med. 2019;8(12):2203. doi:10.3390/jcm8122203.

14. Sant'Anna B.G., Musolino N.R.C., Gadelha M.R., et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. Pituitary. 2020;23(2):120-128. doi:10.1007/s11102-019-01008-z.

15. Szukiewicz D. Current Insights in Prolactin Signaling and Ovulatory Function. Int J Mol Sci. 2024;25(4):1976. doi:10.3390/ijms25041976.

16. Vilar L., Abucham J., Albuquerque J.L., et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(2):236-263.

17. Vroonen L., Daly A.F., Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. Neuroendocrinology. 2019;109(1):20-27. doi:10.1159/000497746.

18. Yagnik K.J., Erickson D., Bancos I., Atkinson J.L.D., Choby G., Peris-Celda M., Van Gompel J.J. Surgical outcomes of medically failed prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. Pituitary. 2021;24(6):978-988. doi:10.1007/s11102-021-01188-7.

19. Zamanipoor Najafabadi A.H., Zandbergen I.M., de Vries F., et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):e32-e41. doi:10.1210/clinem/dgz144.

УДК 616.15-053.31

ПОДКЛАССЫ IGG И РЕЦЕПТОР CD16A КАК МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ РЕЗУС-КОНФЛИКТА

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна *- DSc, профессор кафедры гематологии, детской онкологии, клинической иммунологии и трансфузиологии, директор НПП «Препараты крови»*

Хазраткулова Шахноза Анваровна *- соискатель кафедры гематологии, детской онкологии, клинической иммунологии и трансфузиологии*

Цель исследования: изучение роли подклассов иммуноглобулина G (IgG1, IgG3) и рецептора CD16a (FcγRIIIa), включая полиморфизм гена FCGR3A, как маркеров тяжести резус-конфликта.

Материалы и методы. Выполнен обзор литературы по подклассам IgG, их гликозилированию, трансплацентарному переносу через неонатальный Fc-рецептор и рецептору CD16a.

Заключение. Тяжесть гемолитической болезни плода определяется не титром антител, а подклассовым составом и гликозилированием IgG, эффективностью их трансплацентарного переноса и функциональной активностью CD16a; совместная оценка этих параметров способна дополнить традиционный серологический мониторинг.

Ключевые слова. Резус-сенсибилизация, гемолитическая болезнь плода и новорождённого, IgG1, IgG3, CD16a (FcγRIIIa), ген FCGR3A.

Tadqiqot maqsadi: immunoglobulin G subsinflari (IgG1, IgG3) va CD16a (FcγRIIIa) retseptorining, shu jumladan FCGR3A geni polimorfizmining rezus-konflikt og'irligi markeri sifatidagi rolini o'rganish.

Material va metodlar IgG subsinflari, ularning glikozillanishi, neonatal Fc-retseptori orqali transplatsentar o'tishi va CD16a retseptori bo'yicha adabiyotlar tahlil qilindi.

Xulosa. Homila gemolitik kasalligining og'irligi antitela titriga emas, balki IgG subsinf tarkibi va glikozillanishiga, ularning transplatsentar o'tish samaradorligiga hamda CD16a funksional faolligiga bog'liq; bu ko'rsatkichlarni birgalikda baholash serologik monitoringni to'ldirishi mumkin.

Kalit so'zlar. Rezus-sensibilizatsiya, homila va yangi tug'ilgan chaqaloqning gemolitik kasalligi, IgG1, IgG3, CD16a (FcγRIIIa), FCGR3A geni.

Purpose of the study: to study the role of IgG subclasses (IgG1, IgG3) and the CD16a (FcγRIIIa) receptor, including FCGR3A gene polymorphism, as severity markers of Rh alloimmunization.

Materials and methods. A literature review on IgG subclasses, their glycosylation, transplacental transfer via the neonatal Fc receptor, and the CD16a receptor was performed; 20 sources were selected for analysis.

Conclusion. The severity of fetal hemolytic disease is determined not by antibody titer but by IgG subclass composition and glycosylation, transplacental transfer efficiency, and CD16a functional activity; combined assessment of these parameters may complement conventional serological monitoring.

Key words. Rh sensitization, hemolytic disease of the fetus and newborn, IgG1, IgG3, CD16a (FcγRIIIa), FCGR3A gene.

Введение. Гемолитическая болезнь плода и новорождённого (ГБПиН) заболевание, возникающее вследствие иммунологической несовместимости крови матери и плода по резус-фактору и проявляющееся разрушением эритроцитов плода материнскими антирезусными антителами. ГБПиН остаётся значимой клинической проблемой, несмотря на более чем полувековую историю изучения этого состояния. Внедрение антирезусной иммунопрофилактики в конце 1960-х годов стало одним из крупнейших достижений акушерства XX века и позволило существенно снизить частоту тяжёлых форм заболевания [14]. Последующие исследования подтвердили, что даже однократное введение антинатального анти-D иммуноглобулина значительно снижает риск сенсибилизации и развития ГБПиН при последующей беременности [10].

Материнская аллоиммунизация эритроцитов, несмотря на действующие уже более 30 лет превентивные меры, остаётся одной из наиболее частых форм иммунизации при беременности, а частота резус-иммунизации существенно различается в зависимости от этнической принадлежности населения [8]. Резус-конфликт по-прежнему относится к числу предотвратимых состояний, которые продолжают вносить заметный вклад в структуру перинатальной заболеваемости и смертности, особенно в регионах с ограниченным доступом к профилактике и специализированной помощи [13]. Актуальность проблемы наглядно подтверждается региональными данными: по сведениям Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, за период 2016–2018 гг. заболеваемость новорождённых гемолитической болезнью устойчиво росла, с 1238 случаев (0,17 %) в 2016 году до 2044 случаев (0,28 %) в 2018 году, а доля этой патологии в общей структуре перинатальной заболеваемости увеличилась с 1,6 % до 2,6 % [8]. Показательно, что этот рост происходит несмотря на проводимую иммунопрофилактику резус-изоиммунизации, что подтверждает: проблема резус-сенсибилизации далека от окончательного решения и требует дальнейшего совершенствования диагностических подходов [8].

Ключевым звеном ведения резус-сенсибилизированной беременности остаётся своевременное выявление плодов с риском тяжёлой анемии, поскольку именно от этого зависит выбор тактики ведения. Исторически основным инструментом стратификации риска служило определение титра антирезусных антител в сыворотке матери [5]. Этот метод остаётся широко используемым в силу своей простоты и доступности, однако обладает рядом принципиальных ограничений: титр антител отражает лишь количественную сторону иммунного ответа и не учитывает функциональные, эффекторные свойства циркулирующих иммуноглобулинов, определяющие реальную интенсивность разрушения эритроцитов плода. В результате высокий титр далеко не всегда сопровождается тяжёлой анемией, а умеренный титр не исключает развития выраженного гемолиза, что делает этот показатель ненадёжным для индивидуального прогноза [5, 4]. Данное ограничение подтверждается и клиническими наблюдениями: у беременных с диагностированной резус-иммунизацией диапазон нарастания титра неполных резус-антител варьирует в широких пределах, при этом тяжесть исхода беременности не имеет однозначной линейной зависимости от абсолютного значения титра [8]. Осознание ограничений серологического мониторинга привело к постепенному переходу к комплексной оценке состояния плода, включающей ультразвуковую и допплерометрическую диагностику, в частности измерение пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода [12]; данный метод повысил точность выявления фетальной анемии, однако отражает уже состоявшееся снижение гемоглобина плода, а не позволяет заблаговременно прогнозировать вероятность и темп развития тяжёлого гемолиза на более ранних сроках беременности [8].

Таким образом, ни титр антител, ни доступные инструментальные методы диагностики в отдельности не дают врачу полноценного, заблаговременного прогноза тяжести резус-конфликта, что создаёт потребность в поиске дополнительных, патогенетически значимых лабораторных маркеров. Одним из перспективных направлений в этом отношении является изучение подклассового состава материнских IgG-антител (иммуноглобулина G), поскольку именно подклассы IgG1 и IgG3, в отличие от IgG2 и IgG4, обладают наибольшей способностью к связыванию с Fc-рецепторами эффекторных клеток и, соответственно, к запуску антителозависимого разрушения эритроцитов плода. Параллельно значимую роль в реализации гемолитического процесса играет рецептор FcγRIIIa, более известный под кластером дифференцировки CD16a, экспрессируемый на моноцитах, макрофагах и NK-клетках (natural killer, естественных киллерах), через который опосредуется фагоцитоз и цитотоксическое разрушение опсонизированных эритроцитов, в том числе в тканях плаценты. Различия в экспрессии и функциональной активности CD16a, а также соотношение подклассов IgG в материнской сыворотке, потенциально способны объяснить, почему при одинаковом титре антител у одних беременных развивается лёгкая форма ГБПиН, а у других, при формально более низком титре, наблюдается тяжёлое, угрожающее жизни плода течение заболевания.

Цель исследования. Систематизировать современные данные о патофизиологической роли подклассов иммуноглобулина G IgG1 и IgG3, их структурных и функциональных особенностях, механизме трансплацентарного переноса через неонатальный Fc-рецептор (FcRn), а также о роли рецептора FcγRIIIa (CD16a) и полиморфизма гена FCGR3A в реализации антителозависимого разрушения эритроцитов плода как потенциальных лабораторных маркеров тяжести резус-конфликта.

Материалы и методы исследования. Выполнен нарративный (описательный) обзор литературы. Поиск публикаций проведён в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Google Scholar, а также в открытых материалах Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за период с 1968 по 2025 г. Поиск осуществлялся по ключевым словам «Rh alloimmunization», «hemolytic disease of the fetus and newborn», «IgG subclasses», «FcRn», «FcγRIIIa», «CD16a», «FCGR3A polymorphism», «IgG glycosylation» и их русскоязычным эквивалентам. В анализ включались оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и главы профильных руководств, посвящённые структурно-функциональным особенностям подклассов IgG, механизму трансплацентарного транспорта антител и роли рецептора CD16a в антителозависимом клиренсе эритроцитов. Из анализа исключены публикации, не имеющие прямого отношения к теме резус-аллоиммунизации, а также дублирующие друг друга по содержанию источники. По результатам отбора для анализа использовано 20 источников литературы.

Результаты и обсуждения. Подклассы IgG1 и IgG3: структурно-функциональные особенности и трансплацентарный перенос

Клиническая тяжесть гемолитической болезни плода при резус-конфликте определяется не столько абсолютным количеством антирезусных антител, сколько их качественным составом, в первую очередь распределением по подклассам IgG. Из четырёх подклассов иммуноглобулина G (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) именно IgG1 и IgG3 обладают наибольшей клинической значимостью при резус-иммунизации, поскольку эффективно связываются с активирующими Fcγ-рецепторами эффекторных клеток и запускают антителозависимый клеточный цитолиз эритроцитов плода. Все подклассы IgG имеют общую базовую архитектуру: две лёгкие и две тяжёлые цепи, соединённые дисульфидными связями, с вариабельными доменами, отвечающими за

антигенсвязывающую специфичность, и константными доменами Fc-фрагмента, определяющими эффекторные функции. Ключевое структурное различие между IgG1 и IgG3 заключается в строении шарнирной области, соединяющей Fab- и Fc-фрагменты молекулы. Шарнир IgG3 значительно длиннее, чем у IgG1, и стабилизирован большим числом межцепьевых дисульфидных мостиков, что придаёт молекуле повышенную конформационную подвижность и большую молекулярную массу по сравнению с остальными подклассами. Эта удлинённая и гибкая шарнирная область обеспечивает молекуле IgG3 более свободный пространственный доступ к антигенным эпитопам на поверхности эритроцита и одновременно облегчает вовлечение сразу нескольких Fc-рецепторов на поверхности эффекторной клетки.

Дополнительным уровнем структурной вариабельности служит гликозилирование Fc-фрагмента. Все подклассы IgG несут консервативный N-гликан в позиции Asn297 тяжёлой цепи, однако состав этого гликана степень фукозилирования, галактозилирования, сиалилирования и присутствие бисекции N-ацетилглюкозамина существенно варьирует между подклассами и индивидуумами и в значительной степени находится под генетическим контролем [10]. Показано, что подкласс IgG3 характеризуется более сложным и гетерогенным профилем гликозилирования по сравнению с остальными подклассами [10], что дополнительно модулирует его функциональные свойства. Помимо доминирующего N-связанного гликозилирования, часть молекул IgG несёт O-связанные гликановые структуры, механизмы формирования которых определяются активностью специфических гликозилтрансфераз [16, 1], и такие изменения гликозилирования способны существенно влиять на конформационную стабильность Fc-фрагмента и, соответственно, на его аффинность к рецепторам эффекторных клеток [11, 3].

Эти структурные особенности напрямую определяют функциональные различия между IgG1 и IgG3. Гибкая и протяжённая шарнирная область IgG3 обеспечивает молекуле более высокую авидность взаимодействия с мультивалентными антигенами эритроцитарной мембраны, поскольку облегчает бивалентное связывание Fab-фрагментов с близко расположенными эпитопами. В сочетании с высокой эффективностью связывания Fc-фрагмента с компонентом комплемента C1q, IgG3 считается наиболее активным среди подклассов IgG в отношении инициации классического пути активации системы комплемента, тогда как IgG1 занимает промежуточную позицию, уступая IgG3 по способности активировать комплемент, но превосходя IgG2 и IgG4. Наряду с комплемент-опосредованным цитолизом, оба подкласса эффективно связываются с активирующими Fcγ-рецепторами, в том числе с рецептором FcγRIIIa (CD16a) на моноцитах, макрофагах и NK-клетках, обеспечивая реализацию антителозависимой клеточной цитотоксичности. При этом сила этого взаимодействия не является фиксированной величиной, а тонко регулируется составом гликана в Fc-фрагменте: снижение степени фукозилирования гликана существенно повышает аффинность IgG к CD16a и многократно усиливает антителозависимый клеточный цитолиз, тогда как увеличение сиалилирования гликана, напротив, ассоциировано со снижением провоспалительной, цитотоксической активности антитела и смещением его функционального профиля в сторону противовоспалительного действия [2, 18]. Таким образом, эффекторный потенциал материнских антирезусных антител определяется не только их подклассовой принадлежностью, но и посттрансляционной модификацией Fc-фрагмента, что создаёт дополнительный уровень индивидуальной вариабельности тяжести гемолитического процесса, не улавливаемый простым определением титра антител.

Реализация этого эффекторного потенциала в отношении плода возможна только после того, как материнские антитела пересекут плацентарный барьер, а единственный класс иммуноглобулинов, способный делать это в клинически значимых количествах, это IgG, перенос которого осуществляется активным, рецептор-опосредованным механизмом через неонатальный Fc-рецептор (FcRn), экспрессируемый на апикальной мембране синцитиотрофобласта. Материнские антитела захватываются синцитиотрофобластом путём эндоцитоза, после чего в кислой среде эндосомы Fc-фрагмент IgG связывается с FcRn с высокой аффинностью; этот комплекс избегает лизосомальной деградации и транспортируется к базальной мембране трофобласта, где при нейтральном pH внеклеточной среды плодовой стороны плаценты происходит диссоциация комплекса и высвобождение интактной молекулы IgG в фетальный кровоток. Такой pH-зависимый механизм связывания и диссоциации обеспечивает не только направленный трансплацентарный перенос, но и продлевает период полужизни циркулирующего IgG за счёт защиты от внутриклеточной деградации. Эффективность этого транспорта неодинакова для различных подклассов IgG и в значительной степени определяется теми же структурными особенностями Fc-фрагмента, включая гликозилирование, которое влияет на конформационную стабильность домена, ответственного за связывание с рецептором [10, 2]. Перенос антител через плаценту нарастает по мере прогрессирования беременности, будучи минимальным в первом триместре и достигая максимальной интенсивности в третьем триместре, что клинически объясняет закономерное утяжеление гемолитического процесса и более раннее развитие тяжёлой фетальной анемии при прогрессировании беременности у сенсибилизированных женщин. Подкласс IgG3, несмотря на высокую эффекторную активность, характеризуется более коротким периодом полужизни в материнском кровотоке по сравнению с IgG1, что связано с аллотипическими особенностями его Fc-фрагмента и, соответственно, с менее эффективным связыванием с защитным механизмом FcRn-рециклинга; в результате абсолютное количество трансплацентарно перенесённого IgG3 к плоду, как правило, уступает количеству перенесённого IgG1, даже при сопоставимой исходной концентрации антител в материнской сыворотке.Сопоставление структурных, функциональных и транспортных характеристик IgG1 и IgG3 позволяет сформулировать патофизиологическую основу вариабельности тяжести резус-конфликта, не объяснимую одним лишь титром антител. Тяжесть гемолиза у конкретного плода определяется совокупностью факторов: подклассовым соотношением материнских антирезусных антител, профилем гликозилирования их Fc-фрагмента, модулирующим аффинность к CD16a и способность активировать комплемент, а также эффективностью FcRn-опосредованного трансплацентарного переноса, нарастающей по мере увеличения срока беременности.

Рецептор FcγRIIIa (CD16a) и его роль в разрушении эритроцитов плода

Разрушение резус-положительных эритроцитов плода при аллоиммунизации в конечном счёте реализуется не столько самим фактом связывания антитела с антигеном на мембране эритроцита, сколько последующим вовлечением эффекторных клеток иммунной системы через Fcγ-рецепторы, среди которых центральную роль играет рецептор FcγRIIIa, более известный под кластером дифференцировки CD16a. Этот трансмембранный гликопротеин относится к семейству низкоаффинных активирующих Fc-рецепторов и экспрессируется на поверхности трёх основных типов эффекторных клеток врождённого иммунитета: NK-клеток, где он служит основным рецептором, обеспечивающим цитотоксическую функцию этих клеток, а также моноцитов и тканевых макрофагов, включая плацентарные и селезёночные макрофаги, где рецептор опосредует фагоцитоз опсонизированных антителами клеток-мишеней. Именно такое

распределение экспрессии CD16a между цитотоксическими лимфоцитами и фагоцитирующими клетками мононуклеарной системы делает этот рецептор ключевым звеном в разрушении эритроцитов плода, покрытых материнскими IgG-антителами, поскольку одновременно задействуются два взаимодополняющих механизма клиренса антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз, реализующийся преимущественно в селезёнке и печени плода.

Молекулярно рецептор представляет собой гликопротеин с внеклеточным доменом, построенным по типу иммуноглобулиновой суперсемьи, трансмембранным сегментом и коротким цитоплазматическим хвостом, лишённым собственных сигнальных мотивов; передача активирующего сигнала внутрь клетки после связывания Fc-фрагмента IgG обеспечивается за счёт нековалентной ассоциации CD16a с адаптерными молекулами, несущими иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы, что запускает каскад фосфорилирования и в конечном итоге приводит к дегрануляции цитотоксических гранул NK-клетки либо к активации фагоцитарной программы макрофага. Сам механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности разворачивается поэтапно: сначала происходит опсонизация резус-положительного эритроцита плода антирезусными антителами подклассов IgG1 и IgG3, затем множественные Fc-фрагменты связанных антител одновременно взаимодействуют с несколькими молекулами CD16a на поверхности эффекторной клетки, что приводит к кластеризации и перекрёстному сшиванию рецепторов, после чего активированная NK-клетка высвобождает содержимое цитотоксических гранул, включающих перфорин и гранзимы, которые формируют поры в мембране эритроцита и запускают его лизис, тогда как активированный по тому же принципу макрофаг переходит к фагоцитозу опсонизированной клетки целиком. Существенно, что связывание с CD16a не является статичным событием: N-гликозилирование самого рецептора в позиции Asn162 модулирует его аффинность к Fc-фрагменту IgG, причём наивысшее сродство демонстрирует сочетание афукозилированного гликана на IgG1 с олигоманнозным гликаном на FcγRIIIa, что характерно для рецептора, экспрессируемого именно на NK-клетках, но не на моноцитах [17]. Это наблюдение объясняет, почему NK-опосредованная цитотоксичность в отношении опсонизированных клеток-мишеней оказывается количественно более выраженной, чем фагоцитарный клиренс, реализуемый моноцитарно-макрофагальным звеном, при формально одинаковой концентрации антител.

Функциональная эффективность CD16a в значительной степени определяется генетическим полиморфизмом гена FCGR3A гена, кодирующего рецептор FcγRIIIa. Наиболее изученным вариантом полиморфизма является однонуклеотидная замена в позиции 158 внеклеточного домена рецептора, приводящая к появлению трёх генотипов: гомозиготного высокоаффинного варианта V/V, гетерозиготного варианта V/F и гомозиготного низкоаффинного варианта F/F. Замена валина на фенилаланин в этой позиции снижает аффинность рецептора к константному фрагменту IgG, вследствие чего носители генотипа F/F демонстрируют закономерно более низкую эффективность антителозависимой клеточной цитотоксичности по сравнению с носителями аллеля V. Это подтверждено, в частности, на модели онкологических пациентов, где гомозиготы F/F продемонстрировали заметно сниженную цетуксимаб-опосредованную антителозависимую клеточную цитотоксичность по сравнению с носителями генотипов V/F или V/V [15], а также на трансфицированных линиях NK-клеток, экспрессирующих различные аллельные комбинации FCGR3A, где степень цитотоксической активности напрямую коррелировала с аллельным вариантом рецептора [6].

Применительно к резус-аллоиммунизации эти закономерности приобретают прямое клиническое значение. Поскольку именно подклассы IgG1 и IgG3 обладают наибольшей способностью связываться с активирующими Fcγ-рецепторами и запускать эффекторные функции, генетически детерминированная аффинность CD16a матери и, что важно, самого плода к этим подклассам может модулировать интенсивность разрушения опсонизированных эритроцитов независимо от абсолютной концентрации циркулирующих антител. Плод, унаследовавший высокоаффинный генотип V/V, теоретически предрасположен к более выраженному антителозависимому гемолизу при одном и том же титре и подклассовом составе материнских антирезусных антител, тогда как носительство низкоаффинного генотипа F/F может частично смягчать клиническое течение гемолитической болезни даже при высоком титре сенсибилизации. Таким образом, интеграция данных о генетическом полиморфизме FCGR3A с оценкой подклассового состава и гликозилирования материнских IgG-антител формирует более полную патогенетическую модель тяжести резус-конфликта, позволяющую рассматривать исход не как результат одного изолированного лабораторного показателя, а как совокупный эффект взаимодействия материнских антител с эффекторной системой CD16a-опосредованного клиренса эритроцитов плода.

Проведённый анализ современных данных показывает, что тяжесть резус-конфликта представляет собой результат сложного взаимодействия нескольких патогенетических звеньев, ни одно из которых не может быть полностью охарактеризовано изолированным измерением титра антирезусных антител. Структурные и функциональные особенности подклассов IgG1 и IgG3, включая длину шарнирной области, способность активировать комплемент и профиль гликозилирования Fc-фрагмента, определяют реальный эффекторный потенциал материнских антител задолго до того, как этот потенциал реализуется в отношении плода. Эффективность трансплацентарного переноса через неонатальный Fc-рецептор, нарастающая по мере прогрессирования беременности, добавляет временное измерение к этой картине, объясняя закономерное утяжеление гемолитического процесса на поздних сроках. На стороне эффекторного звена генетически детерминированная аффинность рецептора CD16a, определяемая полиморфизмом гена FCGR3A, способна модулировать интенсивность антителозависимого разрушения эритроцитов плода независимо от абсолютной концентрации антител в материнской сыворотке, что делает генотип CD16a потенциально значимым дополнительным фактором индивидуального прогноза.

Совокупность этих данных позволяет говорить о необходимости постепенного перехода от одномерной оценки тяжести резус-сенсибилизации, основанной на титре антител, к многомерной патогенетической модели, учитывающей подклассовый состав и гликозилирование антирезусных IgG, а также генетический статус рецептора CD16a у матери и плода. Такой комплексный подход не заменяет собой существующие инструментальные методы дородовой диагностики, включая допплерометрию средней мозговой артерии плода, а дополняет их, потенциально позволяя выявлять группу риска тяжёлого течения заболевания на более раннем этапе и с большей точностью, чем это возможно при использовании только серологического титра. Ограничением настоящего обзора является его описательный характер и отсутствие количественного метаанализа, что определяет необходимость дальнейших проспективных клинических исследований, направленных на валидацию сочетанной оценки подклассового состава IgG и генотипа CD16a у резус-сенсибилизированных беременных.

Заключение. Тяжесть гемолитической болезни плода при резус-конфликте определяется не абсолютным титром антирезусных антител, а совокупностью

качественных характеристик иммунного ответа подклассовым составом и гликозилированием IgG, эффективностью их трансплацентарного переноса и функциональной активностью рецептора CD16a. Подклассы IgG1 и IgG3 обладают наибольшим эффекторным потенциалом среди иммуноглобулинов G за счёт особенностей шарнирной области, способности активировать комплемент и связываться с активирующими Fcγ-рецепторами; их соотношение и профиль гликозилирования Fc-фрагмента способны модулировать интенсивность антителозависимого гемолиза. Рецептор FcγRIIIa (CD16a) и полиморфизм кодирующего его гена FCGR3A (вариант 158V/F) являются значимым эффекторным звеном разрушения эритроцитов плода и потенциальным дополнительным маркером индивидуального прогноза тяжести резус-конфликта.

Совместная оценка подклассового состава антирезусных антител и генотипа CD16a у матери и плода представляется перспективным направлением, способным дополнить традиционный серологический мониторинг и повысить точность стратификации риска у резус-сенсибилизированных беременных, что требует дальнейшей проспективной клинической валидации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brockhausen I., Wandall H., Hagen K., Stanley P. Chapter 10: O-GalNAc Glycans // Varki A., Cummings R., Esko J., et al., eds. Essentials of Glycobiology. 4th ed. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022.

2. Damelang T., Brinkhaus M., van Osch T.L.J., et al. Impact of structural modifications of IgG antibodies on effector functions // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1304365.

3. de Haan N., Falck D., Wuhrer M. Monitoring of immunoglobulin N- and O-glycosylation in health and disease // Glycobiology. – 2021. – Vol. 30(4). – P. 226–240

4.de Haas M., Thurik F.F., Koelewijn J.M., van der Schoot C.E. Haemolytic disease of the fetus and newborn // Vox Sang. – 2015. – Vol. 109(2). – P. 99–113.

5. Dziegiel M.H., Krog G.R., Hansen A.T., et al. Laboratory Monitoring of Mother, Fetus, and Newborn in Hemolytic Disease of Fetus and Newborn // Transfus Med Hemother. – 2021. – Vol. 48(5). – P. 306–315.

6. Freitas Monteiro M., Papaserafeim M., Andreani M., et al. NK Cytotoxicity Mediated by NK-92 Cell Lines Expressing Combinations of Two Allelic Variants for FCGR3 // Antibodies (Basel). – 2024. – Vol. 13(3). – P. 55.

7. Jackson M.E., Baker J.M. Hemolytic disease of the Fetus and Newborn: historical and current state // Clin Lab Med. – 2021. – Vol. 41(1). – P. 133–151.

8.Jabbarov U.U., Rasul-Zade Yu.G. O'zbekiston Respublikasida rezus-immunizatsiyaga yangi qarash // Tibbiyot yangiliklari. – 2020. – № 4. – C. 83–86.

9. Koelewijn J.M., de Haas M., Vrijkotte T.G., Bonsel G.J., van der Schoot C.E. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy // Transfusion. – 2008. – Vol. 48(8). – P. 1721–1729.

10. Krištić J., Lauc G. The importance of IgG glycosylation, what did we learn after analyzing over 100,000 individuals // Immunol Rev. – 2024. – Vol. 328(1). – P. 143–170.

11. Li S., McCraw A.J., Gardner R.A., Spencer D.I.R., Karagiannis S.N., Wagner G.K. Glycoengineering of therapeutic antibodies with small molecule inhibitors // Antibodies. – 2021. – Vol. 10(4). – P. 44.

12. Oepkes D., Seaward P.G., Vandenbussche F.P., Windrim R., Kingdom J., Beyene J., et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355(2). – P. 156–164.

14. Pegoraro V., Urbinati D., Visser G.H.A., Di Renzo G.C., Zipursky A., Stotler B.A., et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15(7). – P. e0235807.

15. Pollack W., Gorman J.G., Freda V.J., Ascari W.Q., Allen A.E., Baker W.J. Results of clinical trials of RhoGAM in women // Transfusion. – 1968. – Vol. 8(3). – P. 151–153.

15. Schiele P., Kolling S., Rosnev S., et al. Flow Cytometric Assessment of FcγRIIIa-V158F Polymorphisms and NK Cell Mediated ADCC Revealed Reduced NK Cell Functionality in Colorectal Cancer Patients // Cells. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 32.

16. Stanley P., Moremen K., Lewis N., Taniguchi N., Aebi M. Chapter 9: N-Glycans // Varki A., Cummings R., Esko J., et al., eds. Essentials of Glycobiology. 4th ed. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022.

17. Van Coillie J., Schulz M.A., Bentlage A.E.H., et al. Role of N-Glycosylation in FcγRIIIa interaction with IgG // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 987151.

18. Vattepu R., Sneed S.L., Anthony R.M. Sialylation as an important regulator of antibody function // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 818736.

19. Zlatina K., Galuska S.P. Immunoglobulin glycosylation, an unexploited potential for immunomodulatory strategies in farm animals // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 753294.

20. Zwiers C., van Kamp I., Oepkes D., Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn: review on current management and outcome // Expert Rev Hematol. – 2017. – Vol. 10(4). – P. 337–344.

УДК 616.314-77:004.94

ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ЭТАПОВ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ CAD/CAM-ТЕХНОЛОГИЙ

Арсланов Отабек Улугбекович *- д.м.н., доцент, Ташкентский государственный медицинский университет.*
Туляганов Жамшид Шовкатович *- PhD, доцент, Ташкентский государственный медицинский университет.*
Ражабова Баргида Рустамовна *- клинический ординатор, Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан;*

Аннотация. Современная ортопедическая стоматология характеризуется активным внедрением цифровых технологий на всех этапах диагностики, планирования и изготовления зубных протезов. Особое значение приобретают системы CAD/CAM (Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing), позволяющие интегрировать клинические и лабораторные этапы в единый цифровой рабочий процесс.

Целью настоящего обзора является анализ современных подходов к оптимизации клинико-лабораторных этапов изготовления ортопедических конструкций с применением CAD/CAM-технологий, а также оценка их влияния на точность, продолжительность изготовления, качество краевого прилегания, клиническую эффективность и экономические показатели.

Проанализированы современные публикации, систематические обзоры и метаанализы, посвящённые интраоральному сканированию, цифровому моделированию, CAD/CAM-фрезерованию, 3D-печати, изготовлению несъёмных и съёмных ортопедических конструкций, а также цифровым протоколам при протезировании с опорой на имплантаты. Показано, что переход от традиционного к цифровому протоколу позволяет уменьшить количество промежуточных этапов, отказаться от ряда физических слепочных материалов и гипсовых моделей, сократить лабораторное время и обеспечить возможность виртуального контроля конструкции до её изготовления.

Одновременно выявлены ограничения цифрового протокола, связанные с точностью интраорального сканирования протяжённых участков, особенностями программного обеспечения, опытом оператора, конструкцией скан-маркеров, видом используемого материала и технологией производства. Наиболее перспективным направлением является комбинированный цифровой рабочий процесс, включающий интраоральное сканирование, CAD-моделирование, CAM-фрезерование или аддитивное производство и последующий цифровой контроль качества.

Ключевые слова: CAD/CAM, цифровая стоматология, ортопедическая стоматология, интраоральное сканирование, цифровой оттиск, компьютерное моделирование, фрезерование, 3D-печать, зубные протезы, цифровой рабочий процесс.

Abstract. Modern prosthetic dentistry is characterized by the active implementation of digital technologies at all stages of diagnosis, planning, and fabrication of dental prostheses. Computer-aided design/computer-aided manufacturing (CAD/CAM) systems are particularly important, enabling the integration of clinical and laboratory stages into a single digital workflow.

The aim of this review is to analyze modern approaches to optimizing the clinical and laboratory stages of prosthetic fabrication using CAD/CAM technologies and to assess their impact on accuracy, fabrication time, marginal fit, clinical efficacy, and cost effectiveness.

This review examines current publications, systematic reviews, and meta-analyses on intraoral scanning, digital modeling, CAD/CAM milling, 3D printing, the fabrication of fixed and removable prosthetics, and digital protocols for implant-supported prosthetics. It has been shown that the transition from a traditional to a digital protocol reduces the number of intermediate steps, eliminates the need for some physical impression materials and plaster models, reduces laboratory time, and enables virtual inspection of the structure prior to fabrication.

At the same time, limitations of the digital protocol related to the accuracy of intraoral scanning of extended sections, software features, operator experience, scan marker design, the type of material used, and manufacturing technology have been identified. The most promising approach is a combined digital workflow, including intraoral scanning, CAD modeling, CAM milling or additive manufacturing, and subsequent digital quality control.

Keywords: CAD/CAM, digital dentistry, prosthetic dentistry, intraoral scanning, digital impression, computer modeling, milling, 3D printing, dentures, digital workflow.

Annotaciya. Zamonaviy ortpedikstomatologiya stomatologik protezlarni tashxislash, rejalashtirish va ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida raqamli texnologiyalarni faol joriy etish bilan tavsiflanadi. Kompyuter yordamida loyihalash/kompyuter yordamida ishlab chiqarish (CAD/CAM) tizimlari ayniqsa muhimdir, bu klinik va laboratoriya bosqichlarini yagona raqamli ish jarayoniga integratsiya qilish imkonini beradi.

Ushbu sharhning **maqsadi** CAD/CAM texnologiyalaridan foydalangan holda protez ishlab chiqarishning klinik va laboratoriya bosqichlarini optimallashtirishning zamonaviy yondashuvlarini tahlil qilish va ularning aniqlik, ishlab chiqarish vaqti, chegaraviy moslik, klinik samaradorlik va iqtisodiy samaradorlikka ta'sirini baholashdir.

Ushbu sharhda og'iz bo'shlig'i skanerlash, raqamli modellashtirish, CAD/CAM frezalash, 3D bosib chiqarish, sobit va olinadigan protezlarni ishlab chiqarish va implant bilan qo'llab-quvvatlanadigan protezlar uchun raqamli protokollar bo'yicha joriy nashrlar, tizimli sharhlar va meta-tahlillar ko'rib chiqiladi. An'anaviy protokoldan raqamli protokolga o'tish oraliq bosqichlar sonini kamaytirishi, ba'zi jismoniy bosma materiallar va gips modellariga ehtiyojni bartaraf etishi, laboratoriya vaqtini qisqartirishi va ishlab chiqarishdan oldin tuzilmani virtual tekshirish imkonini berishi ko'rsatilgan.

Shu bilan birga, raqamli protokolning kengaytirilgan kesimlarni og'iz ichida skanerlashning aniqligi, dasturiy ta'minot xususiyatlari, operator tajribasi, skanerlash markerining dizayni, ishlatiladigan material turi va ishlab chiqarish texnologiyasi bilan bog'liq cheklovlari aniqlandi. Eng istiqbolli yondashuv - bu og'iz ichida skanerlash, CAD modellashtirish, CAM frezalash yoki qo'shimcha ishlab chiqarish va keyingi raqamli sifat nazoratini o'z ichiga olgan birlashtirilgan raqamli ish jarayoni.

Kalit so'zlar: CAD/CAM, raqamli stomatologiya, protez stomatologiyasi, og'iz ichida skanerlash, raqamli bosma, kompyuter modellashtirish, frezalash, 3D bosib chiqarish, protezlar, raqamli ish jarayoni.

Введение. Развитие цифровых технологий в стоматологии существенно изменило традиционный подход к изготовлению ортопедических конструкций. Классический клинико-лабораторный протокол включает получение оттиска, изготовление гипсовой модели, регистрацию межчелюстных взаимоотношений, моделирование конструкции, изготовление восковой репродукции, литьё или прессование материала, обработку и последующую клиническую коррекцию.

Несмотря на доказанную клиническую эффективность традиционного протокола, он характеризуется значительным количеством последовательных операций. Каждая

дополнительная манипуляция может стать источником ошибки и повлиять на конечную точность ортопедической конструкции.

Внедрение CAD/CAM-технологий позволило принципиально изменить последовательность изготовления ортопедических конструкций. Вместо физического оттиска может использоваться цифровой оттиск, который непосредственно передаётся в программное обеспечение. На основании полученной цифровой модели выполняется виртуальное проектирование конструкции, после чего информация передаётся на фрезерный станок или 3D-принтер.

Современный цифровой протокол может включать следующие основные этапы: **клинический этап → интраоральное сканирование → цифровая модель → CAD-моделирование → CAM-производство → обработка → контроль → клиническая фиксация.**

Систематические обзоры последних лет подтверждают, что цифровые рабочие процессы способны уменьшать время изготовления фиксированных ортопедических конструкций, снижать расход материалов и количество промежуточных операций, а также повышать комфорт пациента по сравнению с традиционным оттиском.

1. Современная концепция CAD/CAM-протокола в ортопедической стоматологии

CAD/CAM-технология объединяет два взаимосвязанных компонента.

CAD (Computer-Aided Design) обеспечивает компьютерное проектирование ортопедической конструкции.

CAM (Computer-Aided Manufacturing) обеспечивает её автоматизированное изготовление посредством фрезерования или аддитивного производства.

Современный цифровой рабочий процесс начинается с формирования трёхмерной виртуальной модели зубного ряда. Для этого могут использоваться интраоральные сканеры, лабораторные сканеры, цифровая томография и дополнительные методы регистрации функциональных параметров.

Полученная цифровая информация может использоваться для:

- изготовления одиночных коронок;
- мостовидных протезов;
- виниров;
- вкладок и накладок;
- цельнокерамических конструкций;
- конструкций на имплантатах;
- съёмных частичных протезов;
- полных съёмных протезов;
- хирургических шаблонов;
- временных ортопедических конструкций.

Обновлённый систематический обзор полного цифрового рабочего процесса в фиксированном протезировании подчёркивает, что современные технологии позволяют объединять цифровую диагностику, сканирование, виртуальное проектирование и производство в единый последовательный протокол.

2. Оптимизация клинического этапа

2.1. Интраоральное сканирование

Одним из наиболее важных компонентов цифрового протокола является интраоральное сканирование. В отличие от традиционного оттиска, цифровой оттиск позволяет непосредственно получать трёхмерную информацию о поверхности зубов и мягких тканей.

Основными преимуществами являются:

- отсутствие или существенное уменьшение использования оттискных материалов;

- повышение комфорта пациента;
- возможность визуального контроля качества сканирования;
- возможность повторного сканирования отдельных участков;
- быстрое направление цифрового файла в зуботехническую лабораторию;
- архивирование цифровых моделей;
- возможность повторного использования данных при изготовлении новых конструкций.

Систематический обзор цифровых и традиционных методов показал, что цифровой рабочий процесс имеет значительные преимущества в отношении времени и удобства, хотя его точность может зависеть от клинической ситуации и протяжённости сканируемой области.

При сканировании полного зубного ряда особое значение приобретает проблема накопления ошибки. Поэтому качество цифрового оттиска определяется не только техническими характеристиками сканера, но и стратегией сканирования, условиями в полости рта, наличием слюны и крови, качеством ретракции десны и опытом врача.

3. Оптимизация получения информации о границе препарирования

Одним из наиболее ответственных клинических этапов является визуализация границы препарирования.

Для обеспечения высокой точности необходимо:

1. обеспечить достаточную ретракцию десневого края;
2. контролировать кровоточивость;
3. обеспечить сухость рабочего поля;
4. провести качественное сканирование уступа;
5. визуально проверить цифровую модель;
6. при наличии дефектов выполнить повторное сканирование.

Ошибки на данном этапе могут привести к неточному определению края конструкции и, соответственно, к ухудшению краевого прилегания.

Систематический анализ краевого и внутреннего прилегания фиксированных конструкций показал, что цифровые и традиционные методы могут обеспечивать клинически приемлемые результаты, однако конечная точность зависит от множества факторов, включая качество оттиска/сканирования и особенности используемой технологии.

4. Цифровое моделирование ортопедической конструкции

После получения цифровой модели осуществляется CAD-этап.

На данной стадии специалист может контролировать:

- анатомическую форму зубов;
- окклюзионные контакты;
- межпроксимальные контакты;
- толщину материала;
- положение экватора;
- форму каркаса;
- профиль прорезывания;
- краевое прилегание;
- объём будущей конструкции;
- эстетические параметры.

Возможность виртуального контроля является одним из главных преимуществ цифрового протокола. В традиционной технологии значительная часть этих параметров контролируется уже после изготовления конструкции.

Кроме того, CAD-программа позволяет сохранять виртуальную модель и при необходимости повторно использовать её при изготовлении новой конструкции.

5. Оптимизация лабораторного этапа

Традиционный лабораторный этап включает изготовление гипсовой модели, восковое моделирование, изготовление литниковой системы, формовку, литьё и последующую обработку.

CAD/CAM-технология позволяет существенно сократить количество промежуточных операций.

При использовании цифрового протокола последовательность может выглядеть следующим образом: **цифровая модель → виртуальное моделирование → автоматизированная обработка → фрезерование/3D-печать → финишная обработка → контроль качества.**

Систематические обзоры показывают, что цифровые технологии могут сокращать время изготовления фиксированных ортопедических конструкций и уменьшать расход материалов по сравнению с традиционным протоколом. Однако результаты по времени не являются полностью однородными и зависят от конкретной конструкции, оборудования и организации лабораторного процесса.

6. CAM-фрезерование и аддитивные технологии

В настоящее время применяются два основных варианта автоматизированного изготовления:

субтрактивный метод — фрезерование конструкции из промышленного блока;

аддитивный метод — послойное формирование конструкции посредством 3D-печати.

Фрезерование широко используется для изготовления конструкций из:

- диоксида циркония;
- дисиликата лития;
- композитных материалов;
- PMMA;
- титана;
- кобальт-хромовых сплавов;
- PEEK и других материалов.

Систематический обзор CAD/CAM-материалов показывает расширение спектра материалов, применяемых для ортопедических конструкций, при этом механические характеристики существенно зависят от состава материала и метода его обработки.

3D-печать в последние годы становится важным дополнением к традиционному CAD/CAM-фрезерованию. Она используется преимущественно для временных конструкций, базисов съёмных протезов, диагностических моделей, хирургических шаблонов и ряда других изделий.

При этом механические свойства печатных материалов могут отличаться от свойств фрезерованных блоков. Систематические исследования показывают, что характеристики 3D-печатных материалов зависят от технологии печати, направления построения, постполимеризации и состава материала.

7. CAD/CAM при изготовлении цельнокерамических и циркониевых конструкций

Одним из наиболее распространённых направлений применения CAD/CAM является изготовление цельнокерамических конструкций.

Особое место занимает диоксид циркония благодаря сочетанию высокой прочности, биосовместимости и эстетических характеристик.

Систематический обзор клинических результатов применения монолитных CAD/CAM-реставраций из циркония продемонстрировал их высокую клиническую эффективность при зубной опоре.

Более современные данные также подтверждают хорошие клинические результаты циркониевых фиксированных конструкций, хотя необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для оценки выживаемости, осложнений и сравнительной эффективности различных материалов.

8. Оптимизация изготовления конструкций на имплантатах

CAD/CAM-технологии имеют особое значение при имплантационном протезировании.

Цифровой протокол включает:

1. установку скан-маркеров;
2. интраоральное сканирование;
3. определение трёхмерного положения имплантатов;
4. создание виртуальной модели;
5. проектирование абатмента или каркаса;
6. CAM-производство;
7. контроль пассивности и точности конструкции.

Одним из критических факторов является конструкция scan body. Исследования показывают, что его высота, диаметр, геометрия, материал и система фиксации могут влиять на точность цифрового сканирования.

При полном сканировании имплантационных конструкций также необходимо учитывать возможность накопления погрешности. Поэтому особенно важны правильный выбор сканера, последовательность сканирования и контроль цифровых данных.

9. CAD/CAM в съёмном протезировании

В последние годы цифровые технологии активно внедряются в изготовление съёмных ортопедических конструкций.

Цифровой протокол может применяться для:

- частичных съёмных протезов;
- полных съёмных протезов;
- каркасов бюгельных протезов;
- базисов;
- искусственных зубов;
- временных конструкций.

Систематический обзор цифровых частичных съёмных протезов показывает возможность применения CAD/CAM для проектирования каркасов, искусственных зубов и базиса протеза. При этом используются различные материалы, включая кобальт-хромовые сплавы, титан, цирконий и PEEK.

Для полных съёмных протезов цифровая технология позволяет сократить количество лабораторных операций и обеспечить сохранение виртуальной информации о пациенте.

Метаанализ 2024 года показал, что CAD/CAM-протезы являются по меньшей мере сопоставимыми с традиционными по клиническим результатам, а фрезерованные конструкции могут требовать меньше коррекций. Кроме того, изготовление CAD/CAM-протезов в ряде исследований характеризовалось более низкими лабораторными и общими затратами.

10. Сокращение количества клинико-лабораторных этапов

Главным направлением оптимизации является сокращение числа операций между врачом и зубным техником.

Традиционный протокол: **препарирование → оттиск → дезинфекция → отливка модели → изготовление разборной модели → восковое моделирование → литьё/прессование → обработка → примерка → коррекция → фиксация.**

Цифровой протокол: **препарирование → сканирование → CAD → CAM → обработка → примерка → фиксация.**

Таким образом, цифровизация позволяет устранить или сократить ряд промежуточных процедур.

Однако нельзя рассматривать цифровой протокол как полную замену клинических навыков врача и зубного техника. Ошибка, возникшая на этапе препарирования или сканирования, будет перенесена в цифровую модель и далее воспроизведена в изготовленной конструкции.

11. Влияние CAD/CAM на точность ортопедических конструкций

Точность является одним из ключевых критериев оценки цифрового протокола. Она включает:

- **trueness** — соответствие цифровой модели исходному объекту;
- **precision** — воспроизводимость результатов;
- краевое прилегание;
- внутреннюю адаптацию;
- окклюзионную точность;
- точность межпроксимальных контактов.

Систематические исследования показывают, что современные цифровые оттиски способны обеспечивать высокую точность для многих клинических задач. При этом точность полного зубного ряда может быть ниже, чем при сканировании ограниченного участка, вследствие накопления ошибок.

Сравнение цифровых и традиционных методов изготовления физических моделей также демонстрирует, что цифровой рабочий процесс способен обеспечивать высокую точность, однако результаты зависят от используемой системы и конкретного клинического протокола.

12. Контроль качества на цифровом этапе

Одним из наиболее перспективных направлений является перенос контроля качества непосредственно в цифровую среду.

Перед изготовлением конструкции рекомендуется контролировать:

- полноту сканирования;
- отсутствие артефактов;
- точность границы препарирования;
- окклюзионные контакты;
- межпроксимальные контакты;
- толщину материала;
- анатомическую форму;
- направление введения;
- объём конструкции.

Это позволяет выявить потенциальные ошибки ещё до CAM-производства.

Следовательно, цифровой протокол имеет принципиальное преимущество: часть ошибок может быть выявлена до изготовления физического изделия.

13. Экономическая эффективность

Важным критерием внедрения CAD/CAM является экономическая эффективность.

Первоначальные инвестиции включают:

- интраоральный сканер;
- компьютерное оборудование;
- CAD-программное обеспечение;
- фрезерный станок;
- 3D-принтер;
- печь для синтеризации/кристаллизации;
- оборудование для постобработки.

Однако при высокой загрузке лаборатории цифровой протокол может снижать стоимость единицы продукции за счёт сокращения ручного труда, уменьшения расхода материалов и сокращения времени изготовления.

Систематический обзор времени и стоимости изготовления фиксированных ортопедических конструкций продемонстрировал потенциальное преимущество цифровых методов, хотя результаты различных исследований неоднородны и зависят от конкретной технологии и клинической ситуации.

14. Основные факторы, ограничивающие эффективность CAD/CAM

Несмотря на преимущества цифровой технологии, существуют факторы, способные снизить эффективность рабочего процесса.

К ним относятся:

1. недостаточная квалификация врача;
2. недостаточный опыт работы со сканером;
3. неправильная стратегия сканирования;
4. наличие крови и слюны;
5. недостаточная ретракция десны;
6. ошибки регистрации прикуса;
7. недостаточная точность скан-маркеров;
8. ограничения программного обеспечения;
9. неправильный выбор материала;
10. ошибки CAM-производства;
11. неправильная постобработка;
12. отсутствие финального контроля конструкции.

Следовательно, эффективность CAD/CAM должна рассматриваться не только как характеристика оборудования, но и как результат функционирования всей системы «врач — сканер — программное обеспечение — зубной техник — CAM — материал — контроль».

15. Перспективы дальнейшей оптимизации

Перспективным направлением является создание полностью интегрированного цифрового протокола.

Он может объединять: **CBCT + интраоральное сканирование + цифровую фотографию + виртуальную артикуляцию + CAD + CAM + 3D-печать + цифровой контроль.**

Дополнительные возможности открывает применение искусственного интеллекта.

ИИ уже исследуется для:

- автоматического распознавания зубов;
- определения границ препарирования;
- анализа окклюзии;
- планирования ортопедических конструкций;
- анализа эстетики;
- автоматического проектирования реставраций;

- прогнозирования результатов лечения.

Современный обзор показывает, что искусственный интеллект постепенно расширяет область применения в ортопедической стоматологии, однако качество доказательств и клиническая применимость отдельных алгоритмов пока требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, CAD/CAM-технологии являются одним из наиболее значимых направлений современной ортопедической стоматологии и позволяют принципиально изменить традиционный клинико-лабораторный процесс изготовления ортопедических конструкций.

Основными преимуществами цифрового протокола являются сокращение количества клинико-лабораторных этапов, уменьшение времени изготовления, возможность виртуального контроля конструкции, повышение воспроизводимости результатов, цифровое хранение данных и снижение зависимости от ряда ручных лабораторных операций.

Наиболее значимый эффект достигается при интеграции интраорального сканирования, CAD-моделирования и CAM-производства в единый цифровой протокол. При этом качество конечной конструкции определяется не отдельным устройством, а совокупностью клинических, программных, лабораторных и технологических факторов.

Современные данные свидетельствуют о высокой перспективности CAD/CAM при изготовлении фиксированных, имплантат-опирающихся и съёмных ортопедических конструкций. Вместе с тем необходимы дальнейшие клинические исследования с длительным периодом наблюдения, стандартизация цифровых протоколов и разработка объективных критериев оценки эффективности различных CAD/CAM-систем.

Перспективным направлением является разработка **оптимизированного клинико-лабораторного алгоритма**, предусматривающего контроль точности на каждом этапе: от препарирования и цифрового сканирования до CAD-моделирования, CAM-производства и клинической фиксации. Такой подход позволит минимизировать накопление ошибок и повысить предсказуемость ортопедического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parize H., Tardelli J.D.C., Bohner L., Sesma N., Muglia V.A., Dos Reis A.C. Digital versus conventional workflow for the fabrication of physical casts for fixed prosthodontics: A systematic review of accuracy. **J Prosthet Dent.** 2022;128(1):25–32. doi:10.1016/j.prosdent.2020.12.008.
2. Bandiaky O.N., Le Bars P., Gaudin A., et al. Comparative assessment of complete-coverage, fixed tooth-supported prostheses fabricated from digital scans or conventional impressions: A systematic review and meta-analysis. **J Prosthet Dent.** 2022;127(1):71–79. doi:10.1016/j.prosdent.2020.09.017.
3. Saravi B., Vollmer A., Hartmann M., et al. Clinical Performance of CAD/CAM All-Ceramic Tooth-Supported Fixed Dental Prostheses: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Materials.** 2021;14(10):2672. doi:10.3390/ma14102672.
4. Leitão C.I.M.B., Fernandes G.V.O., Azevedo L.P.P., et al. Clinical performance of monolithic CAD/CAM tooth-supported zirconia restorations: systematic review and meta-analysis. **J Prosthodont Res.** 2022;66(3):374–384. doi:10.2186/jpr.JPR_D_21_00081.
5. Schmidt A., Klussmann L., Wöstmann B., Schlenz M.A. The Complete Digital Workflow in Fixed Prosthodontics Updated: A Systematic Review. **Healthcare.** 2023;11(5):679. doi:10.3390/healthcare11050679.
6. Sarafidou K., Chatziparaskeva M., Chatzikamagiannis D., et al. Evaluation of marginal/internal fit of fixed dental prostheses after digital, conventional, and combination

impression techniques: A systematic review. **Eur J Oral Sci.** 2022;130(6):e12902. doi:10.1111/eos.12902.
7. Vitai V., Németh A., Sólyom E., et al. Evaluation of the accuracy of intraoral scanners for complete-arch scanning: A systematic review and network meta-analysis. **J Dent.** 2023;137:104636. doi:10.1016/j.jdent.2023.104636.
8. Floriani F., Lopes G.C., Cabrera A., et al. Linear Accuracy of Intraoral Scanners for Full-Arch Impressions of Implant-Supported Prostheses: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Eur J Dent.** 2023;17(4):964–973. doi:10.1055/s-0042-1758798.
9. Pachiou A., Zervou E., Tsirogiannis P., et al. Characteristics of intraoral scan bodies and their influence on impression accuracy: A systematic review. **J Esthet Restor Dent.** 2023;35(8):1205–1217. doi:10.1111/jerd.13074.
10. Gómez-Polo M., Donmez M.B., Çakmak G., Yilmaz B., Revilla-León M. Influence of implant scan body design (height, diameter, geometry, material, and retention system) on intraoral scanning accuracy: A systematic review. **J Prosthodont.** 2023;32(S2):165–180. doi:10.1111/jopr.13774.
11. Rexhepi I., Santilli M., D'Addazio G., et al. Clinical Applications and Mechanical Properties of CAD-CAM Materials in Restorative and Prosthetic Dentistry: A Systematic Review. **J Funct Biomater.** 2023;14.
12. Srinivasan M., Kamnoedboon P., McKenna G., et al. CAD-CAM removable complete dentures: A systematic review and meta-analysis of trueness of fit, biocompatibility, mechanical properties, surface characteristics, color stability, time-cost analysis, clinical and patient-reported outcomes. **J Dent.** 2021;113:103777. doi:10.1016/j.jdent.2021.103777.
13. Fueki K., Inamochi Y., Wada J., et al. A systematic review of digital removable partial dentures. Part I: Clinical evidence, digital impression, and maxillomandibular relationship record. **J Prosthodont Res.** 2022;66(1):40–52. doi:10.2186/jpr.JPR_D_20_00116.
14. Takaichi A., Fueki K., Murakami N., et al. A systematic review of digital removable partial dentures. Part II: CAD/CAM framework, artificial teeth, and denture base. **J Prosthodont Res.** 2022;66(1):53–67. doi:10.2186/jpr.JPR_D_20_00117.
15. Wang C., Shi Y.F., Xie P.J., Wu J.H. Accuracy of digital complete dentures: A systematic review of in vitro studies. **J Prosthet Dent.** 2021;125(2):249–256. doi:10.1016/j.prosdent.2020.01.004.
16. Kouveliotis G., Tasopoulos T., Karoussis I., Silva N.R., Zoidis P. Complete denture digital workflow: Combining basic principles with a CAD-CAM approach. **J Prosthet Dent.** 2022;127(4):550–555. doi:10.1016/j.prosdent.2020.12.024.
17. Valenti C., Federici M.I., Masciotti F., et al. Mechanical properties of 3D printed prosthetic materials compared with milled and conventional processing: A systematic review and meta-analysis of in vitro studies. **J Prosthet Dent.** 2024;132(2):381–391. doi:10.1016/j.prosdent.2022.06.008.
18. Avelino M.E.L., Costa R.T.F., Vila-Nova T.E.L., et al. Clinical performance and patient-related outcome measures of digitally fabricated complete dentures: A systematic review and meta-analysis. **J Prosthet Dent.** 2024;132(4):748.e1–748.e10. doi:10.1016/j.prosdent.2024.02.003.
19. Jafarpour D., Haricharan P.B., de Souza R.F. CAD/CAM versus traditional complete dentures: A systematic review and meta-analysis of patient- and clinician-reported outcomes and costs. **J Oral Rehabil.** 2024;51(9):1911–1924. doi:10.1111/joor.13738.
20. Mahato M., Hota S., Jain A., et al. Comparison of Conventional and Digital Workflows in the Fabrication of Fixed Prostheses: A Systematic Review. **Cureus.** 2024;16(6):e61764. doi:10.7759/cureus.61764.

УДК 616-056.3:616-097:577.175.8

ПСЕВДОАЛЛЕРГИК ҲОЛАТЛАРНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ: ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР

Разикова Илмира Сагдуллаевна *- т.ф.д., профессор, Республика ихтисослаштирилган аллергология ва клиник иммунология илмий-амалий маркази директори*
Позилов Дониербек Кодирович *- Республика ихтисослаштирилган аллергология ва клиник иммунология илмий-амалий маркази мустақил изланувчиси*

Аннотация. Псевдоаллергик ҳолатлар иммуноглобулин Е (IgE) воситачилигида кечмайдиган, аммо клиник жиҳатдан аллергик касалликларга ўхшаш намоён бўладиган гиперсезувчанлик реакцияларидир. Сўнгги йилларда мазкур ҳолатларнинг патогенезида диаминоксидаза (DAO) ферменти етишмовчилиги, гистамин алмашинувининг бузилиши, маст ҳужайраларининг MRGPRX2-рецептор орқали фаоллашуви, ичак барьери дисфункцияси ва микробиота таркибининг ўзгариши муҳим аҳамият касб этаётгани ҳақида далиллар тўпланмоқда. Ушбу обзор мақолада псевдоаллергик ҳолатларнинг этиологияси, молекуляр ва клиник-патогенетик механизмлари, клиник фенотиплари, замонавий диагностик ёндашувлари ҳамда даволаш усуллари бўйича халқаро адабиётлар танқидий таҳлил қилинди.

Шунингдек, мавжуд илмий маълумотларнинг афзалликлари ва чекловлари баҳоланди, ҳамда келгусидаги тадқиқотлар учун устувор йўналишлар белгиланди. Таҳлил натижалари псевдоаллергик ҳолатларни эрта аниқлаш, дифференциал ташхисни такомиллаштириш ва индивидуаллаштирилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш учун комплекс ёндашув зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: псевдоаллергия, гистамин интолерантлиги, диаминоксидаза, DAO, гистамин, MRGPRX2, маст ҳужайралари, микробиота, диагностика, даволаш.

Аннотация. Псевдоаллергические состояния представляют собой реакции гиперчувствительности, не опосредованные иммуноглобулином Е (IgE), но имеющие клинические проявления, сходные с истинной аллергией. В последние годы накоплено значительное количество данных о роли дефицита диаминоксидазы (DAO), нарушений метаболизма гистамина, активации тучных клеток через рецептор MRGPRX2, дисфункции кишечного барьера и изменений кишечной микробиоты в развитии данных состояний. В настоящем обзоре проведён критический анализ современных международных публикаций, посвящённых этиологии, молекулярным и клинико-патогенетическим механизмам, клиническим фенотипам, диагностике и лечению псевдоаллергических состояний.

Кроме того, рассмотрены существующие ограничения современных исследований и определены перспективные направления дальнейших научных разработок. Представленные данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к диагностике и лечению псевдоаллергических состояний с использованием современных молекулярных и клинических методов исследования.

Ключевые слова: псевдоаллергия, непереносимость гистамина, диаминоксидаза, DAO, гистамин, MRGPRX2, тучные клетки, микробиота, диагностика, лечение.

Abstract. Pseudoallergic conditions are non-IgE-mediated hypersensitivity reactions that clinically resemble classical allergic diseases. Recent evidence has highlighted the important roles of diamine oxidase (DAO) deficiency, impaired histamine metabolism, MRGPRX2-mediated mast cell activation, intestinal barrier dysfunction, and gut microbiota alterations in the pathogenesis of these disorders. This review critically analyzes current international literature

on the etiology, molecular and clinical pathogenetic mechanisms, clinical phenotypes, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for pseudoallergic conditions.

In addition, the strengths and limitations of existing evidence are discussed, and future research priorities are identified. The available data indicate that an integrated diagnostic approach combining clinical assessment, molecular allergy testing, laboratory biomarkers, and dietary evaluation is essential for improving the early diagnosis and personalized management of pseudoallergic conditions.

Keywords: pseudoallergy, histamine intolerance, diamine oxidase, DAO, histamine, MRGPRX2, mast cells, gut microbiota, diagnosis, treatment.

Кириш. Сўнгги йилларда аллергик ва аллергияга ўхшаш касалликларнинг тарқалиши дунё миқёсида изчил ўсиб бормоқда. Бироқ аллергия симптомлари билан намоён бўладиган барча клиник ҳолатлар ҳам иммуноглобулин Е (IgE) воситачилигида ривожланмайди. Клиник амалиётда иммунологик механизмлар иштирокисиз кечадиган, аммо ҳақиқий аллергияга жуда ўхшаш белгилар билан намоён бўлувчи ҳолатлар «псевдоаллергик реакциялар» ёки «ноиммунологик гиперсезувчанлик реакциялари» деб таърифланади. Ушбу ҳолатлар клиник аҳамияти юқори бўлишига қарамасдан, уларнинг патогенези, диагностикаси ва даволаш тамойиллари ҳанузгача тўлиқ стандартлаштирилмаган.

Сўнгги йилларда псевдоаллергик ҳолатларнинг патогенетик механизмларини чуқурроқ ўрганишга қаратилган тадқиқотлар сони кескин ортиб бормоқда. Айниқса, диаминоксидаза етишмовчилиги, ичак микробиотаси таркиби, генетик омиллар, эпигенетик ўзгаришлар ва гистамин метаболизмининг молекуляр механизмларига бағишланган ишлар мазкур соҳада янги илмий қарашларни шакллантирмоқда [2,5,7,9,19.20]. Бироқ мавжуд маълумотларнинг турличалиги, диагностик мезонларнинг стандартлаштирилмаганлиги ҳамда клиник тавсияларнинг етарлича бирхил эмаслиги ушбу муаммони янада долзарб қилиб қўймоқда.

Шу муносабат билан псевдоаллергик ҳолатларнинг клиник-патогенетик хусусиятларини, замонавий назарий концепцияларини, этиологик омилларини, патогенетик механизмларини, клиник фенотипларини ҳамда дифференциал диагностика принципларини халқаро илмий адабиётлар асосида комплекс таҳлил қилиш муҳим илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Мақоланинг мақсади. Псевдоаллергик ҳолатларнинг ривожланишида иштирок этувчи этиологик ва патогенетик механизмлар, клиник фенотиплар, ташхислаш мезонлари ҳамда ҳақиқий аллергик касалликлардан дифференциал ташхислашнинг замонавий ёндашувларини илмий адабиётлар асосида таҳлил қилиш.

Материал ва усуллар. Ушбу мақола псевдоаллергик ҳолатларнинг клиник-патогенетик хусусиятларига бағишланган илмий адабиётларнинг таҳлили (narrative literature review) асосида тайёрланди. Адабиётларни қидириш халқаро илмий маълумотлар базалари — PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, SpringerLink, ScienceDirect ва Wiley Online Library платформаларида амалга оширилди. Адабиётларни танлашда қуйидаги калит сўзлар ва уларнинг комбинацияларидан фойдаланилди: *pseudoallergy, pseudoallergic reactions, non-IgE-mediated hypersensitivity, histamine intolerance, histamine metabolism, diamine oxidase, mast cell activation, food intolerance, biogenic amines, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis*. Қидирув жараёнида мазкур атамаларнинг рус ва ўзбек тилларидаги муқобил вариантлари ҳам инобатга олинди.

Таҳлилга асосан 2015–2026 йилларда нашр этилган илмий ишлар киритилди. Бунда сўнгги 5–6 йил давомида эълон қилинган замонавий тизимли шарҳлар, мета-

таҳлиллар, клиник қўлланмалар, консенсус ҳужжатлари ва проспектив клиник тадқиқотларга устувор аҳамият берилди. Шу билан бирга, псевдоаллергия ва гистамин интолерантлиги концепцияларининг шаклланишида муҳим аҳамиятга эга бўлган классик илмий ишлар ҳам таҳлилга киритилди. Адабиётларни саралаш жараёнида қуйидаги мезонлар қўлланилди: *Киритиш мезонлари:* псевдоаллергик ҳолатлар, гистамин интолерантлиги ёки IgE-воситачилигида бўлмаган гиперсезувчанликка бағишланган илмий мақолалар; клиник, экспериментал, кузатув ва проспектив тадқиқотлар; тизимли шарҳлар, мета-таҳлиллар ва халқаро консенсус ҳужжатлари; тўлиқ матни мавжуд бўлган инглиз ва рус тилларидаги нашрлар.

Чиқариш мезонлари: тезислар, қисқа хабарлар ва тўлиқ матни мавжуд бўлмаган мақолалар; мавзуга тўғридан-тўғри алоқадор бўлмаган тадқиқотлар; бир хил маълумотларни такрорловчи нашрлар; етарли илмий далилларга эга бўлмаган манбалар. Жами 40 та илмий манба танлаб олинди. Улар орасида халқаро клиник қўлланмалар, консенсус ҳужжатлари, тизимли шарҳлар, мета-таҳлиллар ва оригинал тадқиқотлар мавжуд бўлиб, уларнинг илмий сифати, долзарблиги ва мавзуга мослиги баҳоланди.

Таҳлил жараёнида адабиётлар мазмуни қиёсий-таҳлилий ва аналитик ёндашув асосида ўрганилди. Муаллифлар томонидан псевдоаллергик ҳолатларнинг этиологияси, патогенези, клиник фенотиплари, диагностик ёндашувлари ҳамда ҳақиқий аллергик касалликлардан дифференциал ташхислаш бўйича турли илмий қарашлар солиштирилди ва умумлаштирилди. Олинган маълумотлар замонавий далилларга асосланган тиббиёт (evidence-based medicine) тамойиллари нуқтаи назаридан баҳоланди.

Псевдоаллергик ҳолатлар ҳақида замонавий тушунчалар. Псевдоаллергик ҳолатлар (pseudoallergic reactions) иммунологик сенсибилизация иштирокисиз ривожланадиган, аммо клиник жиҳатдан ҳақиқий аллергик реакцияларга жуда ўхшаш бўлган патологик ҳолатлар ҳисобланади. Уларда терида уртикар тошмалар, ангионевротик шиш, қичишиш, бронхоспазм, диспептик синдром, артериал гипотензия ва бошқа симптомлар кузатилиши мумкин. Бироқ ушбу реакцияларнинг асосида аллергенга қарши специфик IgE антителолари ҳосил бўлиши ёки антиген–антитело комплекси иштирок этмайди.

Жаҳон аллергологлари ва клиник иммунологлари академияси (EAACI) экспертлари томонидан ишлаб чиқилган замонавий номенклатурага мувофиқ, аллергик касалликлар иммунологик ва ноиммунологик гиперсезувчанлик реакцияларига ажратилади. Johansson S.G.O. ва ҳаммуаллифлари (2004) псевдоаллергик ҳолатларни «ноиммунологик гиперсезувчанлик реакциялари» сифатида баҳолашни таклиф этганлар [9]. Муаллифларнинг таъкидлашича, бундай ҳолатларда клиник симптомлар аллергияга ўхшаш бўлса-да, иммунологик сенсибилизация кузатилмайди ва шу сабабли стандарт аллергологик тестлар кўпинча манфий натижа беради.

Barcik W.ва ҳаммуаллифлари (2017) ноиммунологик гиперсезувчанлик реакцияларининг асосий хусусияти медиаторларнинг иммун тизими иштирокисиз ажралиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатганлар [4]. Улар ушбу жараёнда маст ҳужайралар, базофиллар, арахидон кислотаси метаболизми, комплемент тизими ва биоген аминлар муҳим ўрин тутишини таъкидлайдилар.

Сўнгги йилларда псевдоаллергия тушунчаси билан бир қаторда «гистамин интолерантлиги» (histamine intolerance), «энтерал гистаминоз» (enteral histaminosis) ҳамда «IgE-воситачилигида бўлмаган озиқ-овқат гиперсезувчанлиги» атамалари кенг қўлланилмоқда. Reese I, Worm ва ҳаммуаллифлари (2009) ушбу тушунчалар бир-бирига яқин бўлса-да, улар тўлиқ синоним эмаслигини таъкидлайдилар [15]. Уларга кўра, гистамин интолерантлиги псевдоаллергик ҳолатларнинг энг кўп учрайдиган

фенотипларидан бири бўлиб, асосан организмда гистамин метаболизмининг бузилиши билан боғлиқ.

Maintz L., Novak N. (2007) псевдоаллергик ҳолатларнинг шаклланишида бир вақтнинг ўзида бир нечта механизм иштирок этишини кўрсатганлар [12]. Жумладан, маст ҳужайралардан гистаминнинг носпецифик ажралиши, диаминоксидаза ферменти фаоллигининг пасайиши, ичак шиллиқ қаватининг ўтказувчанлиги ошиши, микробиота таркибининг ўзгариши ва гистаминга бой озиқ-овқат маҳсулотларининг ортиқча истеъмоли муҳим омиллар сифатида қайд этилган.

Kovacova-Hanuskova E. ва ҳаммуаллифлари (2015) псевдоаллергик реакцияларнинг клиник полиморфизмини алоҳида таъкидлаб, улар кўпинча сурункали уртикария, атопик дерматит, мигрен, таъсирчан ичак синдроми, бронхиал астма ва функционал гастроэнтерологик касалликлар билан бирга учрашини қайд этганлар [10]. Бу эса мазкур ҳолатларнинг ташхисини янада мураккаблаштиради.

Сўнгги ўн йилликда молекуляр аллергология соҳасида эришилган ютуқлар псевдоаллергик ҳолатларни ҳақиқий IgE-воситачилигидаги аллергик касалликлардан аниқ фарқлаш имкониятини кенгайтирди. Sánchez-Pérez S ва ҳаммуаллифлари (2023) таъкидлашича, компонент-асосланган аллергодиагностика (Component-Resolved Diagnostics, CRD) ҳамда молекуляр аллергенларни аниқлаш усуллари кўплаб беморларда ҳақиқий аллергияни истисно қилиш имконини бермоқда [17]. Шу билан бирга, псевдоаллергик ҳолатларни тасдиқловчи ягона юқори сезгир ва юқори специфик лаборатор тест ҳозирча мавжуд эмас. Шундай қилиб, замонавий илмий қарашларга кўра, псевдоаллергик ҳолатлар турли патогенетик механизмлар иштирокида шаклланувчи, клиник жиҳатдан аллергик касалликларга ўхшаш, аммо иммунологик сенсибилизация билан боғлиқ бўлмаган гетероген патологик ҳолатлар гуруҳини ташкил этади. Уларнинг механизмларини чуқур ўрганиш, эрта ташхислаш ва патогенетик асосланган даволаш усулларини такомиллаштириш замонавий аллергология ва клиник иммунологиянинг долзарб йўналишларидан бири ҳисобланади.

Псевдоаллергик ҳолатларнинг этиологияси. Псевдоаллергик ҳолатлар полиэтиологик хусусиятга эга бўлиб, уларнинг ривожланишида ташқи муҳит омиллари, озиқ-овқат маҳсулотлари, дори воситалари, эндоген метаболик бузилишлар ҳамда генетик мойиллик муҳим аҳамият касб этади. Ҳақиқий аллергик реакциялардан фарқли равишда, ушбу ҳолатларда иммунологик сенсибилизация кузатилмайди. Клиник симптомлар асосан маст ҳужайралардан биологик фаол моддаларнинг иммун механизмларсиз ажралиши ёки гистамин метаболизмининг бузилиши натижасида юзага келади. Maintz L. ва Novak N. (2007) таъкидлашича, псевдоаллергик реакцияларнинг энг муҳим сабабларидан бири организмда гистамин миқдори билан унинг парчаланиши ўртасидаги мувозанатнинг бузилишидир [12]. Муаллифлар гистаминга бой маҳсулотларнинг мунтазам истеъмоли, диаминоксидаза ферменти фаоллигининг пасайиши ҳамда ичак шиллиқ қаватининг шикастланиши биргаликда касаллик ривожланишига олиб келишини қайд этганлар.

Озиқ-овқат омиллари. Псевдоаллергик ҳолатларнинг ривожланишида озиқ-овқат маҳсулотлари етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Reese I. ва ҳаммуаллифлари (2021) маълумотларига кўра, айрим маҳсулотларда табиий равишда гистамин миқдори юқори бўлади ёки улар организмда эндоген гистамин ажралишига туртки беради. Бундай маҳсулотларга узоқ вақт ферментация қилинган пишлоқлар, колбаса маҳсулотлари, дудланган гўшт, балиқ консервалар, денгиз маҳсулотлари, қизил вино, пиво, уксус, шоколад, цитрус мевалар, помидор, исмалоқ ва ачитилган маҳсулотлар киради [15]. Schnedl W.J. ва ҳаммуаллифлари ферментация жараёнида микроорганизмлар томонидан ҳосил қилинадиган биоген аминлар миқдори маҳсулот сақлаш шароити ва

муддатига боғлиқ ҳолда кескин ўзгаришини кўрсатганлар [18]. Шу сабабли бир хил маҳсулот турли вақтларда турлича клиник реакция чақириши мумкин.

Озиқ-овқат қўшимчалари. Kovacova-Hanuskova E. ва ҳаммуаллифлари сунъий озиқ-овқат қўшимчалари ҳам псевдоаллергик реакцияларни чақириши мумкинлигини таъкидлайдилар. Айниқса, тартразин (E102), натрий бензоат (E211), сульфитлар, натрий метабисульфити, натрий глутамати, азобўёқлар ва айрим консервантлар маст ҳужайралардан гистамин ажралишига туртки бериши мумкин [10].

Дори воситалари. Қатор муаллифлар ишларида [1,2,5,7,9,11,18] ишларида қайд этилишича, дори воситалари билан боғлиқ псевдоаллергик реакциялар клиник амалиётда тез-тез учрайди. Улар орасида: стероид бўлмаган яллиғланишга қарши препаратлар (NSAID); ацетилсалицил кислотаси; опиоид анальгетиклар; ванкомицин; рентген-контраст моддалар; айрим маҳаллий анестетиклар; миорелаксантлар; маст ҳужайраларни тўғридан-тўғри фаоллаштириши мумкин.

Ошқозон-ичак тизими касалликлари. Сўнгги йилларда псевдоаллергик ҳолатлар ривожланишида ичак барьерининг ҳолатига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Reese I. ва ҳаммуаллифлари (2009) ҳамда Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари (2020) маълумотларига кўра [6,16], яллиғланишли ичак касалликлари, целиакия, Helicobacter pylori инфекцияси, сурункали гастрит ва дисбиоз ҳолатларида диаминоксидаза синтези камаяди. Бу ҳолат озиқ-овқат орқали қабул қилинган гистаминнинг парчаланишини секинлаштириб, унинг қонга сўрилишини кучайтиради.

Ичак микробиотаси. Wantke F., Reese I. ва Schnedl W.J. ишларида ичак микробиотаси таркибидаги айрим бактериялар гистамин ишлаб чиқариши, бошқалари эса уни парчалаши мумкинлиги кўрсатилган. Микробиота таркиби ўзгарганда организмда биоген аминлар миқдори ошиб, псевдоаллергик симптомлар кучайиши мумкин [15,18,20].

Генетик омиллар. Maintz L., Novak N., шунингдек Reese I. ва ҳаммуаллифлари диаминоксидаза ферментини кодловчи AOC1 (DAO) генидаги айрим полиморфизмлар фермент фаоллигини пасайтириши мумкинлигини қайд этганлар [12,15]. Кейинги молекуляр тадқиқотлар ушбу ген вариантлари баъзи шахсларда гистамин интолерантлигига мойилликни оширишини кўрсатмоқда. Бироқ бу соҳада олинган натижалар ҳали ҳам турлича бўлиб, генетик омилларнинг аниқ клиник аҳамиятини белгилаш учун кенг кўламли тадқиқотлар талаб этилади. Шундай қилиб, псевдоаллергик ҳолатларнинг ривожланишига ягона сабаб эмас, балки бир-бири билан ўзаро боғлиқ бўлган озиқ-овқат омиллари, дори воситалари, ошқозон-ичак тизими касалликлари, ичак микробиотаси, гистамин метаболизмининг бузилиши ва генетик мойиллик каби кўплаб омиллар таъсир кўрсатади. Замонавий тадқиқотлар ушбу омилларни комплекс баҳолаш эрта ташхис қўйиш ва патогенетик асосланган даволаш стратегиясини танлашда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатмоқда.

Псевдоаллергик ҳолатларнинг молекуляр ва клиник патогенези. Псевдоаллергик ҳолатларнинг патогенези мураккаб ва кўп босқичли жараён бўлиб, у иммуноглобулин E (IgE) иштирокисиз кечадиган биологик механизмлар билан тавсифланади. Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, ушбу ҳолатларнинг ривожланишида маст ҳужайралар ва базофилларнинг носпецифик фаоллашуви, гистамин метаболизмининг бузилиши, диаминоксидаза (DAO) ферменти фаоллигининг пасайиши, ичак барьер функциясининг издан чиқиши, микробиота таркибининг ўзгариши ҳамда айрим генетик омиллар муҳим ўрин тутади.

Маст ҳужайраларнинг носпецифик фаоллашуви. Маст ҳужайралар псевдоаллергик реакцияларнинг асосий эффектор ҳужайралари ҳисобланади. Ҳақиқий аллергияда уларнинг дегрануляцияси аллергеннинг IgE билан боғланиши натижасида

юз берса, псевдоаллергик ҳолатларда ушбу жараён иммун механизмларсиз амалга ошади. Муаллифлар айрим дори воситалари, озиқ-овқат қўшимчалари, контраст моддалар ва физик омиллар маст ҳужайра мембранасига таъсир қилиб, гистамин, триптаза, лейкотриенлар ва простагландинларнинг ажралишига сабаб бўлишини кўрсатганлар.

Сўнгги йилларда McNeil ва ҳаммуаллифлари томонидан маст ҳужайраларда аниқланган MRGPRX2 (Mas-related G-protein-coupled receptor X2) рецептори псевдоаллергик реакцияларнинг муҳим молекуляр механизми сифатида баҳоланмоқда[13]. Ушбу рецепторнинг фаоллашуви натижасида IgE иштирокисиз маст ҳужайралар дегрануляцияси ривожланади. Бу кашфиёт дори воситалари чақирган псевдоаллергик реакцияларнинг молекуляр асосларини тушунишда муҳим қадам бўлди.

Гистамин алмашинувининг бузилиши. Maintz L. ва Novak N. псевдоаллергик ҳолатларда гистаминнинг организмга тушиши ва унинг парчаланиши ўртасидаги мувозанат бузилишини асосий патогенетик омил сифатида баҳолаганлар [12]. Уларга кўра, организмда гистамин миқдори физиологик имкониятлардан ошиб кетганда турли клиник симптомлар ривожланади.

Гистамин H1, H2, H3 ва H4 рецепторлари орқали турли аъзо ва тизимларга таъсир қилади. H1-рецепторлар фаоллашганда қон томирлар кенгайиши, капиллярлар ўтказувчанлигининг ошиши, қичишиш ва бронхоспазм кузатилади. H2-рецепторлар ошқозон ширраси секрецияси ва юрак-қон томир тизими фаолиятига таъсир кўрсатади. H3 ва H4-рецепторлар эса асосан нерв тизими ва иммун жавобни бошқаришда иштирок этади.

Диаминоксидаза ферментининг аҳамияти. Диаминоксидаза (DAO) ичак шиллиқ қаватида синтезланадиган ва озиқ-овқат орқали қабул қилинган гистаминни парчаловчи асосий фермент ҳисобланади. Rentzos G.(2024) DAO фаоллигининг пасайиши билан гистамин интолерантлиги ўртасидаги боғлиқликни кенг ёритганлар. Муаллифлар DAO фаоллигининг камайиши якка ҳолда эмас, балки ичак барьери, микробиота ва яллиғланиш жараёнлари билан узвий боғлиқ ҳолда баҳоланиши лозимлигини таъкидладилар [2, 3].

Ичак барьерининг бузилиши. Ичак шиллиқ қавати организмнинг ташқи муҳит билан энг катта контакт юзаси ҳисобланади. Соғлом инсонда эпителиал ҳужайралар ўртасидаги зич боғланишлар (tight junctions) биоген аминларнинг назоратсиз сўрилишига йўл қўймайди.

Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари [2020] ичак яллиғланиши, целиакия, яллиғланишли ичак касалликлари ва Helicobacter pylori инфекцияси мавжуд беморларда DAO синтези камайишини ҳамда ичак барьер функцияси бузилишини кўрсатганлар. Бу ҳолат гистаминнинг қон оқимига кўпроқ ўтишига олиб келади [6].

Ичак микробиотасининг роли. Сўнгги йилларда микробиота псевдоаллергик ҳолатларнинг муҳим патогенетик бўғини сифатида қаралмоқда. Smolinska S.ва ҳаммуаллифлари (2014) йирим бактериялар (айниқса Morganella, Klebsiella, Enterobacter ва Lactobacillusнинг айрим штаммлари) гистидиндан гистамин синтез қилиш хусусиятига эга эканлигини кўрсатганлар. Аксинча, бошқа микроорганизмлар гистаминни парчалаш қобилиятига эга бўлиб, микробиота мувозанати бузилганда организмда гистамин юки ортиши мумкин [19]. Wantke F. ва ҳаммуаллифлари дисбиоз ҳолатида гистамин ҳосил қилувчи микроорганизмлар сони ортиши клиник симптомларни кучайтиришини қайд этганлар [20].

Генетик омиллар. Псевдоаллергик ҳолатларнинг ривожланишида генетик мойиллик ҳам муайян аҳамиятга эга. Қатор муаллифлар ишларида AOC1 генидаги айрим полиморфизмлар DAO ферменти фаоллигини пасайтириши мумкинлиги ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, HNMT (Histamine-N-methyltransferase) генидаги

айрим вариантлар ҳам гистамин метаболизмига таъсир қилиши мумкинлиги ҳақида тадқиқотлар мавжуд [2,3,13]. Бироқ Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари (2020) таъкидлашича, мавжуд далиллар ҳали генетик тестларни клиник амалиётда кенг қўллаш учун етарли эмас ва бу соҳада кўпроқ кўп марказли тадқиқотлар ўтказиш талаб этилади [6].

Патогенезнинг интеграл модели. Замонавий илмий маълумотларни умумлаштирган ҳолда псевдоаллергик ҳолатларнинг ривожланиши қуйидаги кетма-кет босқичларда амалга ошади: -Организмга гистамин ёки гистамин ажралишини рағбатлантирувчи омилларнинг тушиши. -Ичак барьер функцияси ва DAO фаоллигининг пасайиши. -Гистаминнинг қон айланишига ортиқча ўтиши. -Маст ҳужайралар ва базофилларнинг IgE иштирокисиз фаоллашуви. -Гистамин ва бошқа медиаторларнинг H1–H4 рецепторлари билан ўзаро таъсири. -Тери, нафас йўллари, ошқозон-ичак тизими, юрак-қон томир ва марказий нерв тизими симптомларининг ривожланиши.

Замонавий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, псевдоаллергик ҳолатлар ягона патогенетик механизм билан изоҳланмайди. Аксинча, маст ҳужайралар дегрануляцияси, гистамин метаболизмининг бузилиши, диаминоксидаза етишмовчилиги, ичак барьери дисфункцияси, микробиота таркибининг ўзгариши ва генетик мойиллик бир-бири билан ўзаро боғлиқ ҳолда клиник белгиларнинг шаклланишига олиб келади. Шунинг учун ҳар бир беморда ушбу омилларни комплекс баҳолаш индивидуал диагностик ва даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш учун муҳим аҳамиятга эга.

Псевдоаллергик ҳолатларнинг клиник фенотиплари ва клиник кўринишлари. Псевдоаллергик ҳолатларнинг клиник манзараси жуда хилма-хил бўлиб, деярли барча аъзо ва тизимларни қамраб олиши мумкин. Клиник белгиларнинг полиморфлиги, уларнинг даврий равишда пайдо бўлиши ҳамда специфик эмаслиги сабабли беморларга кўпинча сурункали уртикария, озиқ-овқат аллергияси, таъсирчан ичак синдроми ёки психосоматик бузилишлар ташхиси қўйилади. Шу боис, замонавий адабиётларда псевдоаллергик ҳолатларни алоҳида клиник фенотипларга ажратиш таклиф қилинмоқда.

Тери фенотипи. Тери белгилари псевдоаллергик ҳолатларнинг энг кўп учрайдиган клиник кўринишидир. Maintz L., Novak N. (2007) уртикария, қичишиш, эритема ва ангионевротик шишни гистамин ортиқча тўпланишининг энг типик белгилари сифатида таърифлаганлар. Улар ушбу симптомлар кўпинча озиқ-овқат истеъмол қилинганидан кейин бир неча дақиқа ёки соат ичида ривожланишини қайд этганлар [12].

Kovacova-Hanuskova E. ва ҳаммуаллифлари (2015) сурункали идиопатик уртикария билан оғриган беморларнинг бир қисмида стандарт аллергологик текширувлар манфий бўлишига қарамасдан, паст гистаминли парҳез клиник яхшиланишга олиб келганини кўрсатганлар. Бу ҳолат уртикариянинг айрим фенотиплари псевдоаллергик механизмлар билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади [10].

Гастроинтестинал фенотип. Ошқозон-ичак тизими симптомлари псевдоаллергик ҳолатларнинг иккинчи энг кўп учрайдиган фенотипи ҳисобланади. Reese ва ҳаммуаллифлари қорин оғриғи, метеоризм, диарея, кўнгил айниши ва эрта тўйиш ҳисси гистамин рецепторларининг ичак деворида фаоллашиши билан боғлиқлигини кўрсатганлар.

Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари (2020) целиакия, яллиғланишли ичак касалликлари ва Helicobacter pylori инфекцияси мавжуд беморларда мазкур симптомлар янада яққол намоён бўлишини қайд этганлар. Муаллифлар бу ҳолатни ичак барьер

функциясининг бузилиши ва DAO синтезининг камайиши билан изоҳлайдилар. Баъзи тадқиқотчилар ушбу белгилар таъсирчан ичак синдромига жуда ўхшашлигини таъкидлаганлар. Шу сабабли псевдоаллергик ҳолатлар гастроэнтерологик касалликлар билан дифференциал ташхис қилиниши лозим.

Респиратор фенотип. Wantke F. ва ҳаммуаллифлари айрим беморларда бурун битиши, ринорея, аксириш, қуруқ йўтал ва бронхоспазм кузатилишини таърифлаганлар. Бироқ улар ушбу симптомлар ҳақиқий атопик бронхиал астмага нисбатан енгилроқ кечишини таъкидлайдилар [20]. NSAID чақирган ноиммунологик реакцияларда бронхоспазмнинг асосий сабаби гистамин эмас, балки лейкотриенлар ҳосил бўлишининг ортиши эканлигини кўрсатганлар. Бу маълумот турли псевдоаллергик фенотипларнинг патогенези бир хил эмаслигини кўрсатади.

Неврологик фенотип. Izquierdo-Casas J. ва ҳаммуаллифлари мигрен билан оғриган беморларда DAO фаоллигининг пасайиши нисбатан кўпроқ учрашини аниқлаганлар. Улар паст гистаминли парҳез айрим беморларда бош оғриғи хуружлари сонини камайтиришини қайд этганлар [7]. Бироқ Reese E. ва ҳаммуаллифлари мавжуд далиллар ҳали барча мигрен ҳолатларини гистамин интолерантлиги билан боғлаш учун етарли эмаслигини таъкидлайдилар. Бу эса ушбу соҳада қўшимча рандомизацияланган тадқиқотлар зарурлигини кўрсатади.

Юрак-қон томир фенотипи. Псевдоаллергик ҳолатларда тахикардия, юрак уриши ҳисси, артериал гипотензия ва бош айланиши ҳам кузатилиши мумкин. Maintz L., Novak N. (2007) бу ҳолатларни гистаминнинг H1 ва H2 рецепторлари орқали томирларни кенгайтирувчи таъсири билан изоҳлаганлар [12]. Шу билан бирга, Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари мазкур симптомлар кўплаб бошқа касалликларда ҳам учраши сабабли, уларнинг ташхисий қиймати чекланганлигини таъкидлайдилар [6].

Псевдоаллергик ҳолатларни ташхислашнинг замонавий ёндашувлари. Псевдоаллергик ҳолатларни ташхислаш замонавий аллергологиянинг энг мураккаб масалаларидан бири ҳисобланади. Бунинг асосий сабаби мазкур ҳолатлар учун юқори сезгирлик ва юқори спецификликка эга ягона лаборатор биомаркернинг мавжуд эмаслигидир. Шунинг учун ҳозирги кунда ташхис клиник маълумотлар, аллергологик анамнез, элиминацион парҳез, лаборатор текширувлар ва дифференциал ташхис натижаларини комплекс баҳолашга асосланади.

Клиник анамнезнинг аҳамияти. Johansson ва ҳаммуаллифлари аллергик ва ноиммунологик гиперсезувчанлик реакцияларини фарқлашда анамнез биринчи босқич эканлигини таъкидлаганлар. Муаллифларга кўра, симптомларнинг муайян озиқ-овқат маҳсулотлари ёки дори воситалари қабул қилингандан кейин такрорланиши муҳим диагностик белги ҳисобланади. Анамнезни баҳолашда фақат маҳсулотнинг ўзи эмас, балки унинг миқдори, тайёрланиш усули, қабул қилиш вақти ва бемордаги ҳамроҳ гастроэнтерологик касалликларни ҳам ҳисобга олиш зарурлигини кўрсатганлар.

Аллергологик текширув. Ҳақиқий аллергиядан фарқли ўлароқ, псевдоаллергик ҳолатларда тери синамалари ва специфик IgE таҳлиллари аксарият ҳолларда манфий натижа беради. Муаллифлари бу тестларнинг асосий вазифаси псевдоаллергияни тасдиқлаш эмас, балки IgE-воситачилигидаги аллергик касалликларни истисно қилиш эканлигини таъкидлайдилар. Шу нуқтаи назардан, молекуляр аллергодиагностика (Component-Resolved Diagnostics, CRD) ҳам муҳим аҳамият касб этади. Агар клиник симптомлар мавжуд бўлса, аммо компонент-асосланган диагностика натижалари манфий бўлса, ноиммунологик гиперсезувчанлик эҳтимоли ортади.

Диаминоксидаза (DAO) фаоллигини баҳолаш. Диаминоксидаза ферменти қон зардобида аниқланадиган энг кўп ўрганилган биомаркерлардан бири ҳисобланади. Maintz L., Novak N. (2007) DAO фаоллигининг пасайиши билан гистамин интолерантлиги

ўртасида боғлиқлик мавжудлигини биринчи бўлиб кенг ёритганлар. Кейинчалик Reese I. ва ҳаммуаллифлари ҳам ушбу боғлиқликни тасдиқлаганлар, аммо DAO даражаси паст бўлган барча шахсларда клиник симптомлар кузатилмаслигини таъкидлаганлар. Comas-Basté O.ва ҳаммуаллифлари (2020) турли тадқиқотларни таҳлил қилиб, қон зардобидаги DAO фаоллиги беморнинг клиник ҳолатини ҳар доим ҳам тўлиқ акс эттирмаслигини кўрсатганлар [16]. Шунинг учун мазкур кўрсаткич мустақил диагностик мезон эмас, балки комплекс баҳолашнинг бир қисми сифатида қўлланилиши лозим.

Гистамин концентрациясини аниқлаш. Wantke F. ва ҳаммуаллифлари қонда ёки сийдикда гистамин концентрациясини аниқлаш назарий жиҳатдан аҳамиятли эканлигини қайд этганлар [20]. Бироқ гистаминнинг ярим парчаланиш даври қисқа бўлганлиги ва унинг концентрацияси кўплаб ташқи омилларга боғлиқлиги сабабли ушбу таҳлилнинг клиник қиймати чекланган.

Элиминацион парҳез. Европа аллергологлари томонидан паст гистаминли элиминацион парҳез энг муҳим функционал диагностик усуллардан бири сифатида қаралади. Муаллифлари 2–4 ҳафталик паст гистаминли парҳез фонида симптомларнинг камайиши ва маҳсулотлар қайта киритилганда уларнинг такрорланиши ташхисни тасдиқлашда катта аҳамиятга эга эканлигини таъкидлайдилар. Бироқ Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари (2020) ушбу усулнинг ҳам маълум чекловлари борлигини қайд этади. Чунки маҳсулотлардаги гистамин миқдори ишлаб чиқариш технологияси, сақлаш муддати ва ферментация жараёнига қараб кескин ўзгариши мумкин.

Провокацион тестлар. Айрим тадқиқотчилар оғиз орқали гистамин билан провокацион тестларни диагностиканинг «олтин стандарти» сифатида баҳолайдилар.

Дифференциал ташхис. Псевдоаллергик ҳолатларни қуйидаги касалликлардан фарқлаш зарур: IgE-воситачилигидаги озиқ-овқат аллергияси; сурункали спонтан уртикария; маст ҳужайра фаоллашув синдроми; системали мастоцитоз; ирсий ангионевротик шиш; целиакия; яллиғланишли ичак касалликлари; таъсирчан ичак синдроми; лактоза ва фруктоза интолерантлиги; эндокрин ва неврологик касалликлар.

Таҳлил қилинган адабиётлар шуни кўрсатадики, ҳозирги вақтда псевдоаллергик ҳолатларни аниқлаш учун универсал лаборатор тест мавжуд эмас. Maintz L., Novak N. (2007) DAO фаоллигини асосий биомаркер сифатида кўрсатган бўлсалар, Reese, Worm ва Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари (2020) унинг диагностик аҳамияти чекланганлигини таъкидлайдилар. Шунинг учун замонавий концепцияга мувофиқ, псевдоаллергик ҳолатлар ташхиси клиник симптомлар, аллергологик анамнез, молекуляр аллергодиагностика, элиминацион парҳез, лаборатор кўрсаткичлар ва дифференциал ташхис натижаларини комплекс баҳолашга асосланиши лозим.

Псевдоаллергик ҳолатларни даволашнинг замонавий тамойиллари. Псевдоаллергик ҳолатларни даволашнинг асосий мақсади клиник симптомларни назорат қилиш, триггер омилларни бартараф этиш, гистамин юкини камайтириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашдан иборат. Ҳақиқий аллергик касалликлардан фарқли равишда, псевдоаллергик ҳолатларда даволаш ягона усул билан чекланмайди. Замонавий қўлланмаларда комплекс, индивидуаллаштирилган ёндашув тавсия этилади.

Элиминацион парҳез. Паст гистаминли парҳез ҳозирги кунда биринчи босқич чоралардан бири сифатида қаралади. Maintz L., Novak N. (2007) гистаминга бой маҳсулотларни вақтинча чеклаш орқали клиник симптомларнинг камайишини қайд этганлар. Кейинги тадқиқотларда Reese I. ва ҳаммуаллифлари ҳам қисқа муддатли элиминацион парҳезнинг самарадорлигини тасдиқлаганлар. Шу билан бирга, Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари маҳсулотлардаги гистамин миқдори ишлаб чиқариш ва сақлаш шароитига боғлиқ равишда ўзгаришини таъкидлаб, барча беморларга бир хил

қатъий парҳез тавсия этиш тўғри эмаслигини қайд этадилар. Демак, парҳез индивидуал тарзда, симптомлар динамикаси асосида тузилиши лозим.

Антигистамин препаратлар. H1-рецептор блокаторлари қичишиш, уртикария, ангионевротик шиш ва ринит каби симптомларни камайтиришда кенг қўлланилади. Brehler ва ҳаммуаллифлари иккинчи авлод антигистамин препаратлари биринчи авлодга нисбатан камроқ ножўя таъсирга эга эканлигини ва узоқ муддатли қўллашда хавфсизроқ эканлигини таъкидлаганлар.

Диаминоксидаза препаратлари. Сўнгги йилларда диаминоксидаза ферментини сақловчи препаратлар клиник амалиётда кенг муҳокама қилинмоқда. Maintz L., Novak N. (2007) ушбу ёндашувнинг назарий асосини баён қилган бўлсалар, кейинги тадқиқотларда айрим беморларда симптомлар енгиллашиши қайд этилган. Бироқ Comas-Basté O. ва ҳаммуаллифлари ҳамда Европа экспертлари мавжуд тадқиқотлар сони чекланганлиги, намуна ҳажми кичиклиги ва методологиядаги фарқлар сабабли ушбу препаратларни барча беморларга тавсия қилиш учун ҳозирча етарли юқори даражадаги далиллар мавжуд эмаслигини таъкидлайдилар. Шунинг учун DAO препаратларини қўллаш ҳар бир беморда клиник ҳолат ва эҳтимолий фойда инобатга олинган ҳолда баҳоланиши лозим.

Ҳамроҳ касалликларни коррекция қилиш. Wantke F., Reese I. ва ҳаммуаллифлари псевдоаллергик ҳолатларда ошқозон-ичак тизими касалликларини аниқлаш ва даволаш муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатганлар. Целиакия, Helicobacter pylori инфекцияси, яллиғланишли ичак касалликлари ёки дисбиоз мавжуд бўлганда уларни тўғри даволаш клиник симптомларнинг камайишига ҳисса қўшиши мумкин.

Микробиотани тиклаш истиқболлари. Сўнгги йилларда ичак микробиотасининг ролига қизиқиш ортиб бормоқда. Айрим тадқиқотларда пробиотиклар ва пребиотикларнинг гистамин метаболизмига ижобий таъсири муҳокама қилинган. Бироқ ҳозирги далиллар уларни стандарт даволаш усули сифатида тавсия қилиш учун етарли эмас. Бу йўналишда қўшимча рандомизацияланган клиник тадқиқотлар талаб этилади.

Мавжуд адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, псевдоаллергик ҳолатларни даволашда элиминацион парҳез, триггерларни бартараф этиш ва симптоматик терапия асосий ўрин тутади. Диаминоксидаза препаратлари ва микробиотага таъсир қилувчи усуллар истиқболли йўналиш сифатида қаралмоқда, аммо уларнинг клиник самарадорлигини баҳолаш учун юқори сифатли кўп марказли тадқиқотлар ҳали ҳам зарур.

Хулосалар. Таҳлил қилинган илмий адабиётлар псевдоаллергик ҳолатлар иммуноглобулин E (IgE) воситачилигида кечмайдиган, аммо клиник жиҳатдан ҳақиқий аллергик реакцияларга жуда ўхшаш бўлган гетероген касалликлар гуруҳи эканлигини кўрсатади. Сўнгги йилларда ушбу соҳада эришилган ютуқларга қарамасдан, псевдоаллергик ҳолатларнинг этиопатогенези, ташхислаш мезонлари ва даволаш стратегиялари бўйича ягона умумэътироф этилган ёндашув ҳали шаклланмаган.

Таҳлил натижалари паст гистаминли парҳез, триггер омилларни бартараф этиш ва симптоматик терапия ҳозирги вақтда энг асосланган даволаш усуллари эканлигини кўрсатди. Диаминоксидаза препаратлари, микробиотага йўналтирилган терапия ва молекуляр нишонларга таъсир қилувчи усуллар истиқболли йўналишлар сифатида қаралмоқда. Бироқ уларнинг узоқ муддатли самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳоловчи юқори сифатли кўп марказли рандомизацияланган клиник тадқиқотлар сони ҳали етарли эмас.

Псевдоаллергик ҳолатлар бўйича мавжуд илмий маълумотларни таҳлил қилиш бир қатор ҳал этилмаган муаммоларни ҳам кўрсатди. Аввало, касалликнинг ягона диагностик мезонлари ва клиник классификацияси ишлаб чиқилмаган. Иккинчидан, диаминоксидаза ферменти фаоллигини баҳолаш бўйича лаборатор стандартлар турли мамлакатларда бир хил эмас. Учинчидан, болалар популяциясида ўтказилган проспектив тадқиқотлар сони жуда чекланган бўлиб, бу педиатрия амалиёти учун ишончли тавсиялар ишлаб чиқиш имкониятини чеклайди.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Alvarez-Arango S., Van der Poorten M.L.M., Perkins J.R., Campbell D.E. Non-IgE-mediated immediate drug-induced hypersensitivity reactions // Clinical Reviews in Allergy and Immunology. — 2024. — Vol. 66. — P. 279–301.
2. Babina M., Guhl S., Artuc M., Trivedi N.N., Zuberbier T. Allergic FcεRI- and pseudoallergic MRGPRX2-triggered mast cell activation routes are independent and inversely regulated by stem cell factor // Allergy. — 2018. — Vol. 73, No. 1. — P. 256–260. — DOI: 10.1111/all.13266.
3. Baldo B.A. MRGPRX2, drug pseudoallergies, inflammatory diseases and the skin // Expert Review of Clinical Immunology. — 2023. — Vol. 19, No. 9. — P. 1009–1025.
4. Barcik W., Wawrzyniak M., Akdis C.A., O'Mahony L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria // Current Opinion in Immunology. — 2017. — Vol. 48. — P. 108–113. — DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.011.
5. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W. et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy // BMC Gastroenterology. — 2014. — Vol. 14. — Art. 189. — DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7.
6. Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués M.T., Latorre-Moratalla M., Vidal-Carou M.C. Histamine intolerance: the current state of the art // Biomolecules. — 2020. — Vol. 10, No. 8. — Art. 1181. — DOI: 10.3390/biom10081181.
7. Izquierdo-Casas J., Comas-Basté O., Latorre-Moratalla M.L. et al. Diamine oxidase supplementation reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: a randomized double-blind trial // Clinical Nutrition. — 2019. — Vol. 38, No. 1. — P. 152–158. — DOI: 10.1016/j.clnu.2018.01.013.
8. Jackson K., Nazaroff J., Haughton B. Evidence for dietary management of histamine intolerance // Nutrients. — 2025. — Vol. 17. — Art. 3152.
9. Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2004. — Vol. 113, No. 5. — P. 832–836. — DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
10. Kovacova-Hanuskova E., Buday T., Gavliakova S., Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance // Allergologia et Immunopathologia. — 2015. — Vol. 43, No. 5. — P. 498–506. — DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.001.
11. Lackner S., Malcher V., Enko D., Mangge H., Holasek S.J., Schnedl W.J. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance // European Journal of Clinical Nutrition. — 2019. — Vol. 73, No. 1. — P. 102–104. — DOI: 10.1038/s41430-018-0260-5.
12. Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance // American Journal of Clinical Nutrition. — 2007. — Vol. 85, No. 5. — P. 1185–1196. — DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1185.
13. McNeil B.D. Mas-related G protein-coupled receptor X2 activation by therapeutic drugs // Neuroscience Letters. — 2021. — Vol. 751. — Art. 135746. — DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135746.

14. Mušič E., Korošec P., Šilar M., Adamič K., Košnik M., Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance // Wiener Klinische Wochenschrift. — 2013. — Vol. 125, No. 9–10. — P. 239–243. — DOI: 10.1007/s00508-013-0354-y.

15. Reese I., Ballmer-Weber B., Beyer K. et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine // Allergo Journal International. — 2017. — Vol. 26. — P. 72–79.

16. Reese I., Zuberbier T., Bunselmeyer B. et al. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. — 2009. — Vol. 7, No. 1. — P. 70–77. — DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06894.x.

17. Sánchez-Pérez S., Comas-Basté O., Veciana-Nogués M.T. et al. The dietary treatment of histamine intolerance reduces the abundance of histamine-secreting bacteria of the gut microbiota // Nutrients. — 2022. — Vol. 14, No. 19. — Art. 4093.

18. Schnedl W.J., Enko D. Histamine intolerance originates in the gut // Nutrients. — 2021. — Vol. 13, No. 4. — Art. 1262. — DOI: 10.3390/nu13041262.

19. Smolinska S., Jutel M., Crameri R., O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation // Allergy. — 2014. — Vol. 69, No. 3. — P. 273–281. — DOI: 10.1111/all.12330.

20. Wantke F., Proud D., Siekierski E., Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1- and H2-blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment // Inflammation Research. — 1998. — Vol. 47, No. 10. — P. 396–400.

УДК 616.314-053.2:616.379-008.64.053.2

ПРОЯВЛЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ

Махсумова Ирода Шавкатовна - *DSc, профессор кафедры профилактической стоматологии Ташкентского Государственного Стоматологического Института.*
Каримова Мукадас Камиловна - *соискатель кафедры профилактической стоматологии Ташкентского Государственного Стоматологического Института.*

Аннотация. Цель исследования: рассмотреть данные литературы о состоянии слизистой оболочки полости рта у детей с сахарным диабетом 1 типа и определить основные клинико-лабораторные признаки ее изменений.

Материалы и методы. В обзор включены публикации, в которых описаны стоматологические проявления сахарного диабета 1 типа у детей, показатели ротовой жидкости, местного иммунитета, микробиоты и гликемического контроля.

Заключение. По данным литературы, изменения слизистой оболочки полости рта у детей с сахарным диабетом 1 типа чаще связаны с сухостью полости рта, воспалением десен, нарушением состава слюны, снижением местной защиты и изменением микробного равновесия. Эти проявления зависят не только от диабета как диагноза, но и от длительности заболевания, уровня HbA1c, гигиены полости рта и возраста ребенка. Поэтому оценка СОПР должна включать осмотр, анализ жалоб и лабораторное исследование ротовой жидкости.

Ключевые слова. Сахарный диабет 1 типа, дети, слизистая оболочка полости рта, ротовая жидкость, местный иммунитет, микробиота, HbA1c.

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi: 1-tur qandli diabet bilan kasallangan bolalarda og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavatining holati haqida adabiyot ma’lumotlarini ko‘rib chiqish va uning asosiy klinik-laborator belgilarini aniqlash.

Materiallar va usullar. Sharhga bolalarda 1-tur qandli diabetning stomatologik ko‘rinishlari, og‘iz suyuqligi ko‘rsatkichlari, mahalliy immunitet, mikrobiota va glikemik nazoratga bag‘ishlangan nashrlar kiritildi**.**

Xulosa. Adabiyot ma’lumotlariga ko‘ra, 1-tur qandli diabet bilan kasallangan bolalarda og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavatidagi o‘zgarishlar ko‘pincha og‘iz qurishi, milklarning yallig‘lanishi, so‘lak tarkibining buzilishi, mahalliy himoya omillarining pasayishi va mikrob muvozanatining o‘zgarishi bilan bog‘liq. Bu belgilar faqat diabet tashxisi bilan emas, balki kasallik davomiyligi, HbA1c darajasi, og‘iz bo‘shlig‘i gigiyenasi va bolaning yoshi bilan ham bog‘liq. Shu sababli og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavatini baholash klinik ko‘rik, shikoyatlar tahlili va og‘iz suyuqligini laborator tekshirishni o‘z ichiga olishi kerak.

Kalit so‘zlar. 1-tur qandli diabet, bolalar, og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavati, og‘iz suyuqligi, mahalliy immunitet, mikrobiota, HbA1c.

Abstract. Purpose of the study: to review literature data on the condition of the oral mucosa in children with type 1 diabetes mellitus and to identify its main clinical and laboratory signs of changes.

Materials and methods. The review included publications describing dental manifestations of type 1 diabetes mellitus in children, indicators of oral fluid, local immunity, microbiota and glycemic control**.**

Conclusion. According to the literature, changes in the oral mucosa in children with type 1 diabetes mellitus are most often associated with dry mouth, gingival inflammation, changes in saliva composition, decreased local protective factors and changes in microbial balance. These manifestations depend not only on diabetes as a diagnosis, but also on the duration of the

disease, HbA1c level, oral hygiene and the child's age. Therefore, the assessment of the oral mucosa should include clinical examination, analysis of complaints and laboratory examination of oral fluid.

Key words. Type 1 diabetes mellitus, children, oral mucosa, oral fluid, local immunity, microbiota, HbA1c.

Введение. Сахарный диабет 1 типа у детей относится к хроническим заболеваниям, при которых изменения затрагивают не только углеводный обмен, но и ткани полости рта [1, 10]. Слизистая оболочка полости рта у ребенка отличается высокой реактивностью, активным кровоснабжением и незавершенностью местных защитных механизмов. Поэтому даже умеренная метаболическая нестабильность может отражаться на ее состоянии.

У детей с сахарным диабетом 1 типа чаще описываются сухость полости рта, воспаление десен, кровоточивость, налет на языке, жжение, трещины губ, изменение pH и буферной емкости ротовой жидкости [2, 8, 13, 17]. Эти признаки не являются строго специфичными для диабета. Их выраженность зависит от уровня HbA1c, длительности заболевания, гигиены полости рта, питания, возраста ребенка и частоты стоматологического наблюдения [7, 18, 19].

Ротовая жидкость требует отдельного рассмотрения. Она поддерживает увлажнение слизистой оболочки, участвует в очищении полости рта, регулирует кислотно-щелочное равновесие и влияет на микробное равновесие [6, 11, 12]. Поэтому оценка только видимых изменений СОПР не дает полного представления о состоянии тканей.

В последние годы внимание исследователей смещается от простого описания стоматологических жалоб к клинико-лабораторной оценке. В работах изучаются скорость слюноотделения, pH, буферная емкость, воспалительные маркеры, местный иммунитет и микробиота полости рта [4, 15, 16, 18, 20]. Без этих показателей связь между диабетом и изменениями СОПР остается неполной.

При анализе СОПР у детей с сахарным диабетом 1 типа нельзя ограничиваться одним симптомом. Сухость, кровоточивость, налет или жжение имеют значение только в связи с данными осмотра, показателями слюны, местной защиты и микробиоты. Иначе часть изменений можно принять за обычные стоматологические нарушения, не учитывая метаболический фон заболевания.

Цель исследования: рассмотреть данные литературы о состоянии слизистой оболочки полости рта у детей с сахарным диабетом 1 типа и определить основные клинико-лабораторные признаки ее изменений.

Материалы и методы. Материалом для статьи послужили публикации о состоянии полости рта у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. В анализ включались работы, где рассматривались клинические проявления со стороны СОПР, показатели ротовой жидкости, местного иммунитета, микробиоты и гликемического контроля.

При отборе источников учитывались исследования, в которых описаны сухость полости рта, гингивит, изменения слюноотделения, pH и буферной емкости слюны, воспалительные маркеры, Candida spp., бактериальная микробиота, уровень HbA1c и длительность сахарного диабета 1 типа. Отдельно рассматривались публикации, где стоматологические показатели сопоставлялись с эндокринологическими данными.

Анализ проводился по нескольким направлениям: клинические изменения СОПР, ротовая жидкость, местная иммунная защита, микробиологические особенности, влияние HbA1c и длительности заболевания. Такой порядок был выбран потому, что в

большинстве работ клинические признаки анализируются вместе с показателями слюны, микробиоты и гликемического контроля.

Результаты и их обсуждение. В отобранных публикациях состояние СОПР у детей с сахарным диабетом 1 типа описывается через несколько взаимосвязанных направлений: жалобы и данные осмотра, показатели ротовой жидкости, местную иммунную защиту, микробиоту и параметры течения диабета.

В публикациях по детскому сахарному диабету 1 типа чаще описываются сухость во рту, гиперемия слизистой, воспаление десен, кровоточивость, налет на языке, трещины губ и жжение [3, 13, 17]. Эти признаки не являются специфичными только для диабета. Они могут встречаться и при плохой гигиене. Похожая картина возможна при дыхании через рот, ортодонтическом лечении, ЛОР-заболеваниях и дефицитных состояниях.

Однако при СД1 эти симптомы имеют другой клинический фон. Слизистая оболочка находится под влиянием нестабильной гликемии. Меняется состав ротовой жидкости. Снижается местная защита. Возрастает роль микробной биопленки. Поэтому даже умеренное покраснение или кровоточивость нельзя объяснять только зубным налетом.

На практике важно оценивать не один симптом, а их сочетание. Сухость, налет, жжение и кровоточивость вместе указывают на более выраженное нарушение среды полости рта. В такой ситуации одного осмотра мало. Нужны данные о слюноотделении, pH, гигиене и гликемическом контроле.

Гингивит у детей с СД1 требует отдельного внимания. У здоровых детей он чаще связан с налетом. При диабете картина сложнее. На воспаление влияют HbA1c, длительность заболевания, сухость рта и местная иммунная реакция [7, 9, 18, 19]. Поэтому десневой край нужно оценивать как часть состояния всей слизистой оболочки.

Осмотр не должен ограничиваться зубами. Нужно последовательно оценивать губы, углы рта, щеки, десны, язык, твердое и мягкое небо. В карте следует фиксировать влажность, цвет, отек, налет, трещины, эрозии, кровоточивость и болезненность. Такой порядок помогает выявить ранние изменения. Особенно у детей, которые не предъявляют жалоб.

Слюна напрямую связана с состоянием СОПР. Она увлажняет ткани, очищает зубы и слизистую, поддерживает pH и ограничивает микробную колонизацию [6, 11, 12]. При снижении слюноотделения эти функции ослабевают. Слизистая становится сухой. Она легче травмируется. Ребенок хуже переносит кислую, горячую и твердую пищу.

У детей с СД1 в ряде исследований выявляли снижение скорости слюноотделения. Также описаны изменения pH, уменьшение буферной емкости и повышение вязкости слюны [2, 8, 18]. Эти показатели важны не только для оценки кариеса. Они отражают среду, в которой находится слизистая оболочка.

Клиническая сухость не всегда выражена ярко. Ребенок может не говорить о ней прямо. Иногда он отмечает только жжение, неприятный вкус или дискомфорт при сухой пище. При осмотре врач видит налет на языке, сухие губы и менее блестящую слизистую. Уже на этом этапе лабораторная оценка слюны может быть информативной.

По нашему мнению, показатели ротовой жидкости нужно чаще включать в обследование детей с СД1. Сиалометрия, pH и буферная емкость не требуют сложных процедур. При этом они дают информацию, которую невозможно получить только при визуальном осмотре.

Отдельно следует учитывать глюкозу в слюне. Этот показатель не заменяет HbA1c. Он не может быть самостоятельным критерием контроля диабета. Но для оценки полости рта он полезен. Повышение глюкозы в ротовой жидкости меняет условия для

биопленки. При плохой гигиене это усиливает рост кариесогенной и условно-патогенной флоры.

Местная защита полости рта включает секреторный IgA, лизоцим, лактоферрин, муцины и клеточные механизмы. Эти факторы ограничивают прикрепление микроорганизмов к слизистой оболочке. Они также помогают сохранять микробное равновесие. При СД1 их активность может снижаться. Основные причины: гипергликемия, сухость рта и хроническое воспаление.

В литературе больше данных о слюноотделении, pH, буферной емкости и микробиоте. Показатели sIgA, лизоцима и лактоферрина изучены слабее. Это важный пробел. Именно местная защита определяет устойчивость слизистой к травме, Candida spp. и бактериальной колонизации.

Отдельный интерес представляют воспалительные маркеры. У детей и подростков с диабетом описано повышение MMP-8 и IL-1β [18]. Эти показатели отражают активность воспаления. Они особенно важны при слабой клинической картине. Жалоб может не быть. Но лабораторные признаки воспаления уже присутствуют.

Если у ребенка с СД1 есть сухость, налет, кровоточивость и повышенные воспалительные маркеры, стоматологический риск нельзя считать низким. Даже без эрозий и язв слизистая уже находится в неблагоприятных условиях.

Микробиота полости рта зависит от возраста, питания, гигиены, состава слюны и состояния зубов. При СД1 добавляется еще один фактор: метаболический контроль. В исследованиях описаны изменения бактериального состава, дисбиоз, рост кариесогенной флоры и кандидозная колонизация [4, 5, 14, 15, 16, 20].

Нельзя переоценивать одну лабораторную находку. Обнаружение Candida spp. или отдельных бактерий не означает заболевание. Результат нужно сопоставлять с клинической картиной. Важно учитывать жжение, гиперемию, налет, трещины, сухость, pH и уровень гигиены. Без этого микробиологический анализ легко трактуется неправильно.

При СД1 биопленка получает более устойчивые условия для роста. Сухость снижает самоочищение полости рта. Низкая буферная емкость поддерживает кислую среду. Частые углеводные перекусы усиливают нагрузку на эмаль и слизистую. При нерегулярной чистке зубов эти факторы складываются.

Микробиологические данные нельзя рассматривать отдельно от клинической картины. Их нужно сопоставлять с HbA1c, длительностью диабета, гигиеническим индексом и показателями слюны. Только в таком сочетании они отражают состояние полости рта более точно.

Для анализа особенно важны работы, в которых микробиота сопоставляется с гликемическим контролем. При худшем контроле диабета чаще выявляются изменения слюны, налета и микробного состава [15, 19]. Это подтверждает, что состояние СОПР зависит не только от местного ухода, но и от течения основного заболевания.

HbA1c остается важным показателем при оценке полости рта у детей с СД1. Плохой гликемический контроль связан с более частыми стоматологическими нарушениями. Чаще встречаются снижение слюноотделения, воспаление десны и изменение микробного профиля [7, 15, 18, 19].

Но HbA1c не объясняет всю клиническую картину. У двух детей с одинаковым уровнем HbA1c могут отличаться питание, гигиена, длительность диабета и режим инсулинотерапии. Различаются и частота декомпенсаций, и регулярность посещения стоматолога. Поэтому нельзя делать вывод о состоянии СОПР только по HbA1c.

Длительность заболевания также важна. При коротком анамнезе изменения чаще связаны с текущей метаболической нестабильностью. При длительном течении

накапливаются повторные эпизоды гипергликемии. Закрепляются гигиенические ошибки. Меняется микробная среда. Нарушается слюноотделение.

У подростков добавляются поведенческие факторы. Они могут нерегулярно чистить зубы. Чаще употребляют перекусы и сладкие напитки. Контроль со стороны родителей снижается. Все это ухудшает состояние полости рта и затрудняет интерпретацию роли самого диабета.

На наш взгляд, детей с СД1 нельзя рассматривать как одну однородную группу. Их нужно разделять по HbA1c, длительности заболевания и качеству гигиены. Иначе выводы будут слишком общими. Сам диагноз важен, но он не заменяет клиническую оценку.

По данным литературы, изменения СОПР у детей с СД1 чаще возникают при сочетании нескольких условий: нестабильной гликемии, длительного течения заболевания, снижения слюноотделения, изменения pH, ослабления местной защиты и дисбиоза. Для практической оценки важен не один показатель, а их сочетание. Это помогает выделить детей, которым требуется более частое стоматологическое наблюдение.

Заключение. У детей с сахарным диабетом 1 типа изменения СОПР формируются под влиянием нескольких факторов. Главные из них: нестабильная гликемия, длительность заболевания, снижение слюноотделения, сдвиг pH, ослабление местной защиты и дисбиоз.

Один клинический осмотр не дает полной оценки состояния СОПР. Сухость, жжение, налет и кровоточивость нужно сопоставлять с показателями ротовой жидкости, воспалительными маркерами и микробиологическими данными.

При оценке стоматологического риска у детей с СД1 важно учитывать HbA1c, длительность диабета и качество гигиены. Без этих данных трудно отделить изменения, связанные с диабетом, от обычных стоматологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Badriddinovna D. S. et al. Clinical Picture and Characteristics of the Course of Children's Caries // *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. – 2021. – pp. 6766–6771.
2. Badriddinovna D. S. et al. Current Issues in the Proper Organization of Modern Prevention of Dental Caries in Children // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 7, No. 3. – pp. 1524–1533.
3. Burieva N. A., Makhsumova I. Sh. Preventive Work in the Aspect of Dental Diseases // BBK 60 S 56. – 2019. – p. 185.
4. Makhsumova I., Karimova M., Ibragimova I. Analysis of Immune Properties of Oral Fluid in Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *International Conference on Science & Technology*. – 2025. – Vol. 1, No. 1. – pp. 72–74.
5. Makhsumova S. S. et al. Features of the Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus in Children on the Mucous Membrane of the Oral Cavity and Lips // *Bulletin of Science and Education*. – 2021. – No. 15-2. – p. 118.
6. Makhsumova I. Sh., Dalimova K. Kh. Prevention of Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus // *Integrative Dentistry and Maxillofacial Surgery*, 4(2) (10), 2025: 82–87.
7. Makhsumova S. S. et al. Changes in the Biophysical Characteristics of Oral Fluid in Children with Type 1 Diabetes // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. – 2023. – Vol. 4, No. 5. – pp. 6–10.
8. Daminova Sh., Makhsumova S. Changes in Biophysical Properties of Oral Fluid in Children with Type 1 Diabetes Mellitus // *Pediatrics*. – 2023. – Vol. 1, No. 1. – pp. 111–115.
9. Riskulova Z., Makhsumova I. Analysis of the Cariogenic Situation in Early and Preschool-Age Children // *Days of Young Scientists*. – 2022. – No. 1. – pp. 270–271.

10. Makhsumova S. et al. Comprehensive Clinical Examination of the Oral Cavity in Children with Type 1 Diabetes Mellitus // *Journal "Medicine and Innovations"*. – 2022. – No. 3. – pp. 389–395.
11. Makhsumova I., Shukhratova N. Effectiveness of Treating Caries in Primary Teeth Using the Restoration Method // *Current Problems of Dentistry and Maxillofacial Surgery*, Vol. 4, 2021, No. 1. – p. 183.
12. Mukhammedova M. S. Features of Type 1 Diabetes Manifestation in Children on the Oral and Lip Mucosa // *Bulletin of Science and Education*. – 2021. – No. 15-2 (118). – pp. 44–50.
13. Mauri-Obradors E., Estrugo-Devesa A., Jané-Salas E., Viñas M., López-López J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. 2017;22(5):e586-e594. doi: 10.4317/medoral.21655.
14. Moskovitz M., Nassar M., Moriel N., Cher A., Faibis S., Ram D., Zangen D., Yassour M., Steinberg D. Characterization of the oral microbiome among children with type 1 diabetes compared with healthy children. Frontiers in Microbiology. 2021;12:756808. doi: 10.3389/fmicb.2021.756808.
15. Nageeb W.M., Abo-Elsoud A.A.E., Amin M.K., Mahmoud T.M.N.M.K., Abdou N.E.F. Comparative evaluation of oral microbiologic profile in children with Type 1 Diabetes Mellitus versus healthy controls and its relation to oral health status. BMC Oral Health. 2025;25:698. doi: 10.1186/s12903-025-06013-2.
16. Pachoński M., Koczor-Rozmus A., Mocny-Pachońska K., Łanowy P., Mertas A., Jarosz-Chobot P. Oral microbiota in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism. 2021;27(2):100-108. doi: 10.5114/pedm.2021.104343.
17. Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. World Journal of Diabetes. 2019;10(9):485-489. doi: 10.4239/wjd.v10.i9.485.
18. Schädlich P., Symmank J., Dost A., Jacobs C., Wagner Y. Oral Health of Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(22):6742. doi: 10.3390/jcm13226742.
19. Triebl Z., Bencze B., Bányai D., Rózsa N., Hermann P., Végh D. Poor glycemic control impairs oral health in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2024;24:748. doi: 10.1186/s12903-024-04516-y.
20. Yuan X., Wu J., Chen R., Chen Z., Su Z., Ni J., Zhang M., Sun C., Zhang F., Liu Y., et al. Characterization of the oral microbiome of children with type 1 diabetes in the acute and chronic phases. Journal of Oral Microbiology. 2022;14:2094048. doi: 10.1080/20002297.2022.2094048.

УДК 616.831-008.6-053.31:616.153.915

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯХ

Шавази Нурали Мамедович *- д.м.н., профессор заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии No 1 Самаркандского государственного медицинского университета*
Самиева Шахноза Уткуровна *- врач-неонатолог Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра*
Олимжонова Фотима Орифджоновна *- студентка 3 курса лечебного факультета Самаркандского государственного медицинского университета*
Олимжонова Зухра Орифджоновна *- студентка 3 курса лечебного факультета Самаркандского* государственного медицинского университета

Аннотация: В статье рассмотрены современные представления об особенностях перинатальных поражений центральной нервной системы при неонатальной гипербилирубинемии. Проанализированы основные механизмы билирубиновой нейротоксичности, включая нарушение энергетического обмена, окислительный стресс, апоптоз нейронов и поражение преимущественно стволовых и экстрапирамидных структур головного мозга. Особое внимание уделено клинической оценке неврологического статуса с использованием шкал BIND и Amiel-Tison, лабораторно-биохимическим показателям билирубинового обмена, маркерам оксидативного стресса, нейросонографии, электроэнцефалографии и объективным методам аудиологической диагностики — отоакустической эмиссии и слуховым вызванным потенциалам ствола мозга. Показано, что комплексное применение клинических, лабораторных, нейровизуализационных и нейрофизиологических методов позволяет повысить эффективность раннего выявления билирубин-индуцированных поражений центральной нервной системы и своевременно выделять новорождённых группы высокого риска.

Ключевые слова: неонатальная гипербилирубинемия; билирубиновая нейротоксичность; центральная нервная система; билирубин-индуцированная энцефалопатия; шкала BIND; оксидативный стресс; слуховые вызванные потенциалы; ранняя диагностика.

Annotatsiya: Maqolada yangi tug'ilgan chaqaloqlarda giperbilirubinemiya bilan bog'liq perinatal markaziy asab tizimining shikastlanish xususiyatlarini tushunishning hozirgi holati o'rganiladi. Maqolada bilirubin neyrotoksikligining asosiy mexanizmlari, jumladan, energiya almashinuvining buzilishi, oksidlovchi stress, neyron apoptozi va asosan miya sopi va ekstrapiramidal tuzilmalarga zarar yetkazilishi tahlil qilinadi. BIND va Amiel-Tison shkalalari, bilirubin metabolizmining laboratoriya va biokimyoviy parametrlari, oksidlovchi stress markerlari, neyrosonografiya, elektroensefalografiya va ob'ektiv audiologik diagnostika usullari - miya sopi otoakustik emissiya va eshitish orqali chaqirilgan potentsiallar yordamida nevrologik holatni klinik baholashga alohida e'tibor qaratiladi. Klinik, laboratoriya, neyrotasvirlash va neyrofiziologik usullardan kompleks foydalanish bilirubin keltirib chiqaradigan markaziy asab tizimining shikastlanishlarini erta aniqlashni yaxshilashi va yuqori xavfli yangi tug'ilgan chaqaloqlarni tezda aniqlashi mumkinligi ko'rsatilgan.

Kalit so'zlar: yangi tug'ilgan chaqaloqlarda giperbilirubinemiya; bilirubin neyrotoksikligi; markaziy asab tizimi; bilirubin keltirib chiqaradigan ensefalopatiya; BIND shkalasi; oksidlovchi stress; eshitish orqali chaqirilgan potensiallar; erta tashxis.

Abstract: The article examines current understanding of the characteristics of perinatal central nervous system lesions associated with neonatal hyperbilirubinemia. The paper analyzes the key mechanisms of bilirubin neurotoxicity, including energy metabolism impairment, oxidative stress, neuronal apoptosis, and damage primarily to the brainstem and extrapyramidal structures. Particular attention is paid to clinical assessment of neurological status using the BIND and Amiel-Tison scales, laboratory and biochemical parameters of bilirubin metabolism, oxidative stress markers, neurosonography, electroencephalography, and objective audiological diagnostic methods—otoacoustic emission and auditory evoked potentials of the brainstem. It is demonstrated that the integrated use of clinical, laboratory, neuroimaging, and neurophysiological methods can improve the early detection of bilirubin-induced central nervous system lesions and promptly identify high-risk newborns.

Keywords: neonatal hyperbilirubinemia; bilirubin neurotoxicity; central nervous system; bilirubin-induced encephalopathy; BIND scale; oxidative stress; auditory evoked potentials; early diagnosis.

Введение. Неонатальная гипербилирубинемия остается одной из наиболее частых патологий периода новорожденности, встречаясь у 60–80% доношенных и практически у всех недоношенных детей. Несмотря на кажущуюся изученность и широкое внедрение фототерапии, проблема билирубин-индуцированного поражения нервной системы сохраняет свою актуальность в современной неонатологии и педиатрии. Интерес к этой проблеме обусловлен не только высокой частотой встречаемости, но и потенциальной тяжестью последствий — от обратимых функциональных нарушений до необратимого поражения мозга с формированием детского церебрального паралича, тугоухости и когнитивных расстройств. Современные клинические рекомендации подчёркивают необходимость дифференцированного подхода к оценке степени гипербилирубинемии с учётом возраста новорождённого, клинического состояния и гомеостаза [1, 6].

Мета-анализ глобальной распространённости тяжёлой неонатальной желтухи среди госпитализированных новорождённых (J Clin Med, 2023) показал, что частота острой билирубиновой энцефалопатии (ОБЭ) в различных регионах мира варьирует от 0,16% до 2,75%. Наибольшие показатели зарегистрированы в странах Африки и Юго-Восточной Азии, что связано с высокой частотой G6PD-дефицита, недоступностью скрининга и ограниченными возможностями фототерапии.

Систематический обзор Merino-Andrés с соавторами (Child Care Health Dev, 2024), охвативший 7 баз данных до июня 2022 года, подтвердил, что накопление билирубина выше нормальных уровней является значимым неврологическим фактором риска как для недоношенных, так и для доношенных новорождённых. При этом авторы подчёркивают, что у недоношенных детей доказательная база остаётся недостаточной и требует дополнительных исследований

Интерес к проблеме обусловлен не только высокой частотой, но и потенциальной тяжестью последствий. Спектр билирубин-индуцированных нарушений простирается от обратимых субклинических изменений (билирубин-индуцированная неврологическая дисфункция, BIND) до необратимого поражения мозга с формированием ядерной желтухи (керниктеруса). В основе нейротоксичности лежит способность неконъюгированного (свободного) билирубина накапливаться в определённых структурах головного мозга – прежде всего, в базальных ганглиях, бледном шаре, субталамических ядрах и стволовых отделах. Ключевыми патогенетическими звеньями являются нарушение энергетического обмена, окислительный стресс, апоптоз нейронов и активация нейровоспаления через сигнальные пути NF-κB и MAPK [5, 6].

Важнейшей клинической проблемой остаётся то, что степень неврологических расстройств далеко не всегда коррелирует с абсолютным уровнем общего билирубина в сыворотке крови. Многочисленные мета-анализы убедительно демонстрируют, что общий билирубин (TSB) ассоциирован с неблагоприятными исходами только при наличии дополнительных факторов риска, таких как недоношенность, гипоксия, ацидоз, гипоальбуминемия, внутриутробные инфекции, G6PD-дефицит и генетические полиморфизмы (например, UGT1A1, OATP2) [7, 8]. Это создаёт серьёзные трудности в прогнозировании исходов и требует разработки комплексных диагностических подходов, включающих не только лабораторную оценку, но и клинические шкалы, нейровизуализацию, электрофизиологические и аудиологические методы.

В основе нейротоксичности лежит способность неконъюгированного (свободного) билирубина накапливаться в определенных структурах головного мозга, прежде всего в базальных ганглиях, бледном шаре, субталамических ядрах и стволовых отделах. Это приводит к развитию билирубин-индуцированной неврологической дисфункции (BIND — Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction) — спектра клинических проявлений, который может варьировать от минимальных, субклинических изменений до развернутой картины острой билирубиновой энцефалопатии и ядерной желтухи [3, 5].

Ключевой клинической проблемой является то, что степень неврологических расстройств далеко не всегда коррелирует с абсолютным уровнем общего билирубина в крови. Это создает серьезные трудности в прогнозировании исходов и требует разработки комплексных диагностических подходов, включающих не только лабораторную оценку, но и клинические шкалы, нейровизуализацию, электрофизиологические и аудиологические методы. У новорождённых неконъюгированный билирубин оказывает селективное нейротоксическое действие преимущественно на стволовые и экстрапирамидные структуры центральной нервной системы, что приводит к развитию билирубин-индуцированной неврологической дисфункции даже при умеренных уровнях гипербилирубинемии [9].

Особое значение в структуре билирубиновой нейротоксичности имеют поражения стволовых и экстрапирамидных структур мозга, включая слуховой анализатор. У новорождённых с гипербилирубинемией описан феномен преимущественного нарушения центральных слуховых путей при относительной сохранности периферического звена, что клинически проявляется аудиторной нейропатией и обосновывает применение слуховых вызванных потенциалов ствола мозга для раннего выявления нарушений [10].

Комплексное использование клинико-неврологических шкал, лабораторно-биохимических показателей, нейровизуализационных и нейрофизиологических методов, а также объективных аудиологических исследований позволяет повысить точность ранней диагностики билирубин-индуцированных поражений ЦНС и выделить группы новорождённых высокого риска неблагоприятных неврологических исходов. В этой связи сохраняется актуальность разработки прогностически ориентированных диагностических алгоритмов у новорождённых с гипербилирубинемией [6, 11].

Представленное диссертационное исследование Самиевой Г.Ш., выполненное на кафедре Педиатрии №1 и неонатологии Самаркандского государственного медицинского университета под руководством профессора Шавази Н.М., посвящено решению именно этой актуальной задачи — совершенствованию ранней диагностики и прогнозирования перинатальных поражений ЦНС у новорожденных с гипербилирубинемией на основе комплексного клинико-диагностического подхода.

Современные представления о билирубиновой нейротоксичности. Неконъюгированный билирубин оказывает селективное нейротоксическое действие

преимущественно на стволовые и экстрапирамидные структуры центральной нервной системы. Патофизиологические механизмы этого воздействия многообразны и включают нарушение клеточного энергетического обмена, окислительный стресс, апоптоз нейронов и дисрегуляцию внутриклеточного кальция [14]. Особую роль играет поражение слухового анализатора на уровне ствола мозга, что клинически проявляется феноменом аудиторной нейропатии — нарушением проведения звукового сигнала по центральным слуховым путям при относительной сохранности периферического звена [10].

Важно отметить, что билирубиновая энцефалопатия может развиваться не только при критически высоких уровнях билирубина, но и при умеренной гипербилирубинемии у детей с дополнительными факторами риска: недоношенностью, гипоксией, ацидозом, гипоальбуминемией, внутриутробными инфекциями и др. Это подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода к оценке риска и мониторингу состояния новорожденных [1,5].

Клиническая оценка: шкалы BIND и Amiel-Tison. Одним из важнейших компонентов диагностики билирубин-индуцированного поражения ЦНС является клиническая оценка неврологического статуса. В исследовании используются две валидированные шкалы: BIND (Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction) и шкала Amiel-Tison [13].

Систематический обзор универсального скрининга (транскутанная билирубинометрия vs. клиническая оценка) показал, что эффект скрининга на частоту тяжёлой гипербилирубинемии, необходимости заменного переливания и BIND остаётся неопределённым (отношение рисков для BIND = 0,33; 95% ДИ: 0,01–8,17), что указывает на необходимость дальнейших исследований в этой области.

Шкала BIND представляет собой инструмент клинической оценки, включающий три основных домена: ментальный статус (уровень бодрствования, способность к кормлению), мышечный тонус и характер крика. Каждый из параметров оценивается от 0 до 3 баллов, где 0 соответствует норме, 1 — легким, 2 — умеренным и 3 — тяжелым нарушениям. Суммарный балл позволяет классифицировать тяжесть билирубиновой энцефалопатии: 1–4 балла — легкая степень (обычно обратимая при своевременном лечении), 4–6 баллов — умеренная, 7–9 баллов — тяжелая, с высоким риском необратимых последствий. Исследования показывают, что BIND-скор >3 баллов обладает высокой прогностической ценностью в отношении клинического диагноза острой билирубиновой энцефалопатии [7]. Кроме того, шкала BIND может использоваться для прогнозирования остаточных неврологических и слуховых нарушений в отдаленном периоде.

Шкала Amiel-Tison, в свою очередь, представляет собой комплексную оценку неврологического развития новорожденного, включающую оценку мышечного тонуса, рефлексов, спонтанной двигательной активности и поведенческих реакций [13]. Сочетание этих двух шкал позволяет получить максимально полную клиническую характеристику состояния нервной системы.

Лабораторно-биохимические маркеры. Традиционным лабораторным показателем при гипербилирубинемии является уровень общего и непрямого билирубина. Однако, как уже отмечалось, абсолютный уровень билирубина не всегда коррелирует с клиническими проявлениями. В связи с этим в диссертационном исследовании предусмотрен расширенный биохимический анализ, включающий:

Показатели билирубинового обмена: общий, прямой и непрямой билирубин. Функциональные печеночные пробы: АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза — для оценки гепатобилиарной системы и исключения

печеночной патологии [2]. Уровень сывороточного альбумина и соотношение альбумин/билирубин — важный показатель, отражающий долю свободного, токсически активного билирубина.

Ключевым вопросом клинической практики является прогностическая ценность различных лабораторных маркеров. Систематический обзор и мета-анализ Ahmad с соавторами (World J Clin Pediatr, 2026), включивший 5 исследований с общей выборкой 1022 новорождённых (гестационный возраст ≥ 35 недель), показал, что оба показателя общий билирубин (TSB) и билирубин-альбуминовое соотношение (B/A) соотношение сопоставимо эффективны в прогнозировании острой билирубин-индуцированной неврологической дисфункции. Стандартизированная разница средних (SMD) для B/A-соотношения составила 1,71 (95% ДИ: 1,00–2,41, p < 0,0001), для TSB — 1,68. Мета-регрессия не выявила значимого различия в прогностической ценности между двумя биомаркерами (p = 0,96)

Маркеры оксидативного стресса: малоновый диальдегид (МДА), каталаза, супероксиддисмутаза (СОД). Исследования показывают, что при гипербилирубинемии, особенно тяжелой, имеет место активация процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует повышение уровня МДА. При этом активность антиоксидантных ферментов (каталазы, СОД) может снижаться. Оценка этих показателей позволяет не только диагностировать оксидативный стресс, но и оценивать эффективность терапии [4].

В последние годы активно изучаются нейроспецифические белки как прямые маркёры повреждения нервной ткани при билирубиновой энцефалопатии. Наиболее перспективными из них являются нейрон-специфическая енолаза (NSE) и кальций-связывающий белок S100B.

NSE — гликолитический фермент, локализованный преимущественно в нейронах и нейроэндокринных клетках. Повышение уровня NSE в сыворотке крови свидетельствует о повреждении нейронов. S100B — белок, продуцируемый преимущественно астроцитами и клетками Шванна; его повышение отражает активацию глиальных клеток и повреждение гематоэнцефалического барьера.

В исследовании Cui с соавторами (2021), включавшем 67 новорождённых с билирубин-индуцированным поражением мозга и 82 новорождённых с гипербилирубинемией без поражения мозга, было показано, что у детей с билирубиновой энцефалопатией уровни NSE и S100B были значимо выше, чем в группе без поражения мозга. ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) для NSE составила 0,754, для S100B — 0,743, а при комбинированном использовании с амплитудно-интегрированной ЭЭГ — 0,788. Эти данные свидетельствуют о том, что определение NSE и S100B может служить дополнительным объективным методом диагностики билирубин-индуцированного повреждения ЦНС.

В китайском исследовании также изучалась диагностическая ценность комбинации аЭЭГ, NSE, S100B, слуховых вызванных потенциалов ствола мозга (КСВП) и шкалы нейроповеденческой оценки новорождённых (NBNA) для диагностики билирубиновой энцефалопатии. Полученные результаты подтвердили, что комплексное применение этих методов значительно повышает точность диагностики.

Другие потенциальные биомаркёры, изучаемые в контексте билирубиновой нейротоксичности, включают глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), тау-белок и фактор роста и дифференцировки 5 (GDF-5). Однако их клиническая значимость требует дальнейшего изучения в крупных проспективных исследованиях.

Нейровизуализация: нейросонография. Нейросонография (НСГ) является основным скрининговым методом визуализации структур головного мозга у

новорожденных. При билирубиновой энцефалопатии нейросонографические изменения могут включать повышение эхогенности базальных ганглиев, в частности бледного шара, а также изменения в перивентрикулярных областях. Современные ультразвуковые технологии, включая режимы микроваскулярной визуализации, позволяют выявлять ранние изменения мозгового кровотока и микроциркуляции, что может служить ранним биомаркером билирубин-индуцированного повреждения мозга [9].

В исследовании нейросонография будет проводиться в динамике, что позволит оценить не только структурные изменения, но и их эволюцию в процессе лечения и созревания нервной системы.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) позволяет оценить функциональное состояние коры головного мозга. При гипербилирубинемии могут наблюдаться различные нарушения биоэлектрической активности: замедление фонового ритма, появление эпилептиформных паттернов, дезорганизация корковой ритмики. Амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ) является удобным методом мониторинга у новорожденных в отделениях интенсивной терапии и позволяет в реальном времени оценивать тяжесть церебральной дисфункции.

Мета-анализ Chen с соавторами (Contrast Media Mol Imaging, 2022), обобщивший 11 рандомизированных контролируемых исследований, подтвердил, что ЭЭГ является эффективным методом непрерывного мониторинга у постели новорождённого и может использоваться для раннего прогнозирования поражения мозга и оценки исходов при тяжёлой гипербилирубинемии. У новорождённых с гипербилирубинемией уровень общего билирубина сыворотки был значимо выше, чем у здоровых, и с утяжелением состояния этот показатель прогрессивно нарастал. ЭЭГ позволяет повысить выявляемость поражений ЦНС и обеспечить своевременную терапию

Аудиологическое обследование: ОАЭ и КСВП. Особое место в диагностике билирубин-индуцированного поражения ЦНС занимает оценка функционального состояния слухового анализатора. Это обусловлено тем, что слуховые пути ствола мозга являются одной из наиболее чувствительных мишеней для токсического действия билирубина [10].

В исследовании используется многоуровневое аудиологическое обследование, включающее два ключевых метода:

Отоакустическая эмиссия (ОАЭ) — метод, позволяющий оценить функцию наружных волосковых клеток улитки (периферический отдел слухового анализатора). При гипербилирубинемии могут наблюдаться снижение амплитуды ОАЭ и изменение ее спектральных характеристик. В клинической практике используются два основных типа ОАЭ: зарегистрированные на переходную акустическую стимулу отоакустические эмиссии (TEOAE — Transient Evoked Otoacoustic Emissions) и отоакустические эмиссии на частоту искажения (DPOAE — Distortion Product Otoacoustic Emissions). Оба метода позволяют объективно оценить функцию улитки, однако DPOAE обладает более высокой частотной специфичностью и чувствительностью к изменениям в различных диапазонах частот, что особенно важно при оценке поражений, затрагивающих определённые участки базальной мембраны. ОАЭ широко используется в программах универсального неонатального аудиологического скрининга благодаря своей неинвазивности, быстроте выполнения, высокой чувствительности и низкой стоимости.

Слуховые вызванные потенциалы ствола мозга (КСВП / ABR) — регистрация электрических ответов слухового нерва и стволомозговых структур на звуковые стимулы. Этот метод позволяет оценить проведение сигнала по центральным слуховым путям. При билирубиновой нейротоксичности характерно удлинение латентности пиков и межпиковых интервалов, что свидетельствует о задержке проведения по стволовым

структурам [6]. Систематический обзор литературы (2020) показал, что все проанализированные исследования использовали КСВП в качестве основного метода аудиологической оценки при гипербилирубинемии. Характерными изменениями являются удлинение латентности пиков I, III и V, а также межпиковых интервалов I–V и III–V, что свидетельствует о задержке проведения по стволовым слуховым путям. При этом серийное тестирование КСВП позволяет оценить обратимые и необратимые компоненты билирубин-индуцированной тугоухости у недоношенных детей.

Важно, что сочетание ОАЭ (оценка периферии) и КСВП (оценка центральных путей) позволяет дифференцировать периферическую тугоухость от центральной аудиторной нейропатии — патогномоничного для билирубинового поражения феномена.

Для проведения обследования используются современные диагностические платформы QSCREEN® и «Нейро-Аудио». QSCREEN® — это портативный универсальный скрининговый прибор, позволяющий проводить как ОАЭ, так и автоматическую регистрацию КСВП. «Нейро-Аудио» — отечественный нейроаудиологический регистратор, предназначенный для объективной аудиометрии у детей с первых дней жизни.

Заключение. Проведённый анализ литературы показывает, что неонатальная гипербилирубинемия остаётся значимым фактором риска поражения центральной нервной системы, причём степень нейротоксичности определяется не только уровнем общего билирубина, но и состоянием гематоэнцефалического барьера, концентрацией альбумина, выраженностью оксидативного стресса и сопутствующей патологией.

Клинические шкалы BIND и Amiel-Tison позволяют своевременно выявлять неврологические нарушения, однако их целесообразно дополнять объективными лабораторными, нейровизуализационными и нейрофизиологическими методами. Наиболее информативным комплексом ранней диагностики билирубин-индуцированного поражения нервной системы является сочетание оценки общего и свободного билирубина, альбумин-билирубинового соотношения, маркеров оксидативного стресса, нейросонографии, отоакустической эмиссии и коротколатентных слуховых вызванных потенциалов. Ни один из существующих лабораторных, инструментальных или клинических методов в отдельности не обеспечивает достаточной точности для раннего выявления билирубин-индуцированных поражений ЦНС. Только интеграция клинических шкал (BIND и Amiel-Tison), биохимических маркёров (общий и свободный билирубин, B/A ratio, МДА, NSE, S100B), нейровизуализации (нейросонография, при необходимости – МРТ) и нейрофизиологических методов (аЭЭГ, ОАЭ, КСВП) позволяет достоверно оценить риск, своевременно диагностировать субклинические формы и прогнозировать отдалённые исходы.

Перспективным направлением остаётся совершенствование ранней диагностики субклинических форм билирубиновой нейротоксичности, определение прогностических биомаркеров, уточнение индивидуальных факторов риска и стандартизация динамического аудиологического мониторинга. Таким образом, применение многоуровневого диагностического алгоритма позволяет повысить эффективность раннего выявления поражения ЦНС и слуховых путей и своевременно проводить профилактические и реабилитационные мероприятия.

Несмотря на значительный прогресс, доказательная база по многим аспектам билирубиновой нейротоксичности остаётся умеренной или низкой. Требуются крупные многоцентровые проспективные исследования с включением всех известных факторов риска в многофакторный анализ для разработки стандартизированных прогностических

алгоритмов, адаптированных к региональным условиям. Приоритетными направлениями являются: уточнение пороговых значений свободного билирубина, валидация нейроспецифических биомаркёров в различных гестационных группах, оптимизация сроков и кратности аудиологического мониторинга, а также оценка эффективности ранней слухопротезной помощи у детей с билирубин-индуцированной аудиторной нейропатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудков Р.А., Дмитриев А.В., Федина Н.В., Петрова В.И., Терёхина Т.А., Сологуб А.Е. Дифференциальная диагностика прямой билирубинемии в детском возрасте (обзор литературы). Российский педиатрический журнал. 2023.
2. Гурина Л.Н., Ерохина И.А., Юсевич Н.С., Денисик Н.И. Гипербилирубинемии у новорожденных. Медицина. 2018;3(1).
3. Каганова Т.И., Логинова А.А. Лечение при пролонгированной неонатальной желтухе. Вопросы современной педиатрии. 2022.
4. Кулакова О.А., Григорьев К.И. Билирубин-индуцированная энцефалопатия у новорожденных: современные подходы к диагностике и профилактике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021.
5. Саверченко М.В., Темертасова А.А. Факторы риска и развитие затяжной гипербилирубинемии новорождённых. Российский педиатрический журнал. 2024.
6. Сафина А.И., Хасанова Г.М. Гипербилирубинемия новорожденных как многофакторный процесс. Практическая медицина. 2016.
7. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. Pediatric Neurology. 2002;27(3):196-212.
8. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatric Clinics of North America. 2004;51(4):843-861.
9. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, Newman TB, Phibbs CS, Stark AR, Yeargin-Allsopp M. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. Journal of Perinatology. 2004;24(10):650-662.
10. Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robben S, De Coo R, Weisglas-Kuperus N, De Rijke Y, Sinaasappel M, Barkovich J. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. Pediatrics. 2003;112(6 Pt 1):1256-1263.
11. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics. 2022;150(3):e2022058859.
12. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2015;20(1):42-46.
13. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. Pediatric Neurology. 2003;29(5):410-421.
14. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage – mechanisms and management approaches. N Engl J Med. 2013;369(21):2021-2030.

УДК 616.216.1-002.2-06:616.212.7-007.24-018

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ НОСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ С ИСКРИВЛЕНИЕМ ПЕРЕГОРОДКИ

Самиева Гульноза Уткуровна *- д.м.н., профессор, заведующая кафедры патологической физиологии*
Эрназаров Асрор Эрназарович *- самостоятельный научный соискатель*
Олимжанова Зухра Орифджоновна *- студентка 3 курса лечебного факультета*
Самарканд, Узбекистан

Аннотация: В обзоре анализируются современные представления о структурно-функциональных изменениях слизистой оболочки полости носа у пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированным с искривлением носовой перегородки. Рассмотрены патогенетические механизмы сочетанного влияния воспаления и механической деформации на тканевой гомеостаз. Особое внимание уделено репаративной регенерации слизистой оболочки в послеоперационном периоде и современным подходам к её коррекции.

Ключевые слова: хронический риносинусит, искривление носовой перегородки, слизистая оболочка носа, морфофункциональные изменения, септопластика, репаративная регенерация.

Annotatsiya: Ushbu sharhda burun bo'shlig'i shilliq qavatining surunkali rinosinusit va burun to'sig'i egriligi bilan og'rigan bemorlardagi strukturaviy-funksional o'zgarishlari haqidagi zamonaviy tasavvurlar tahlil qilinadi. Yallig'lanish va mexanik deformatsiyaning to'qima gomeostaziga qo'shma ta'sirining patogenetik mexanizmlari ko'rib chiqilgan. Operatsiyadan keyingi davrda shilliq qavatning reparativ regeneratsiyasi va uni tuzatishning zamonaviy yondashuvlariga alohida e'tibor qaratilgan.

Kalit so'zlar: surunkali rinosinusit, burun to'sig'i egriligi, burun shilliq qavati, morfofunksional o'zgarishlar, septoplastika, reparativ regeneratsiya.

Abstract: The review analyzes current concepts of structural and functional changes in the nasal mucosa in patients with chronic rhinosinusitis associated with nasal septum deviation. Pathogenetic mechanisms of the combined effect of inflammation and mechanical deformation on tissue homeostasis are considered. Special attention is paid to reparative regeneration of the nasal mucosa in the postoperative period and modern approaches to its correction.

Keywords: chronic rhinosinusitis, nasal septum deviation, nasal mucosa, morphofunctional changes, septoplasty, reparative regeneration.

Введение. Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой одну из наиболее распространённых патологий верхних дыхательных путей, существенно снижающую качество жизни пациентов и создающую значительную медико-социальную нагрузку. Среди этиологических факторов, предрасполагающих к возникновению и хронизации воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, особое место занимает искривление носовой перегородки. По данным различных авторов, деформация перегородки носа встречается у 60–80% населения, при этом лишь у части пациентов она клинически манифестирует и приводит к развитию вторичных изменений. Maharani и соавт. в исследовании 128 пациентов с ХРС обнаружили анатомические варианты строения околоносовых пазух в 96% случаев, при этом искривление носовой перегородки являлось наиболее частой находкой (81,3%) [5]. В отечественной литературе также подчёркивается высокая частота коморбидности ХРС и

искривления перегородки: в исследовании Смирновой и соавт. в группе пациентов с ХРС и сопутствующим искривлением перегородки выявлены наиболее выраженные изменения цитокинового профиля по сравнению с изолированным ХРС [1].

Комбинация хронического воспаления и анатомической деформации создаёт условия для стойкого нарушения мукоцилиарного клиренса, вентиляции и дренажа околоносовых пазух, что формирует патологический круг, поддерживающий персистенцию воспалительного процесса. В последние годы наблюдается рост интереса исследователей к детальному изучению морфофункциональных изменений слизистой оболочки носа при данной сочетанной патологии, что обусловлено как фундаментальными, так и прикладными аспектами проблемы.

Этиопатогенетические аспекты сочетанной патологии. Искривление носовой перегородки, нарушая нормальную аэродинамику носовых ходов, приводит к изменению направления и скорости воздушного потока. Это, в свою очередь, вызывает локальное высушивание слизистой оболочки в одних участках и избыточное раздражение — в других. Следствием подобных изменений становится нарушение функции реснитчатого эпителия, снижение мукоцилиарного клиренса и, как итог, замедление эвакуации секрета из околоносовых пазух. В исследовании с применением мультидетекторной компьютерной томографии показано, что объём верхнечелюстных пазух у пациентов с ХРС достоверно меньше (9,69 $см^3$ слева и 10,23 $см^3$ справа), чем у здоровых лиц (18,57 и 18,46 $см^3$ соответственно), причём средний угол искривления перегородки у больных ХРС был значимо больше (10,84° против 5,55°) [7]. Угол отклонения перегородки, превышающий 12,7°, рассматривается как предиктор развития ХРС [7].

Хронический воспалительный процесс, развивающийся на фоне анатомической обструкции, сопровождается комплексом структурных изменений слизистой оболочки. Ключевыми звеньями патогенеза являются:

Отек и инфильтрация слизистой оболочки. Под влиянием медиаторов воспаления происходит повышение сосудистой проницаемости, что ведёт к отёку тканей и дальнейшему сужению носовых ходов. У пациентов с сочетанной патологией отёк выражен более значительно и носит стойкий характер.

Гипертрофия и метаплазия эпителия. Длительное раздражение и гипоксия тканей стимулируют пролиферативные процессы, приводя к гипертрофии слизистой оболочки, в частности нижних носовых раковин, что вносит дополнительный вклад в нарушение носового дыхания.

Нарушение репаративных процессов. Хроническое воспаление и механическая травматизация слизистой оболочки создают условия для срыва компенсаторных механизмов регенерации, что клинически проявляется затяжным течением заболевания и склонностью к рецидивированию.

Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки. Слизистая оболочка полости носа представляет собой многокомпонентную систему, выполняющую барьерную, иммунную, секреторную и транспортную функции. При хроническом риносинусите, сочетающемся с искривлением перегородки, изменения затрагивают все её структурные элементы.

Эпителиальный пласт претерпевает качественные и количественные изменения. Наряду с гиперплазией бокаловидных клеток, сопровождающейся гиперсекрецией слизи, наблюдаются участки метаплазии мерцательного эпителия в многослойный плоский. Это существенно снижает эффективность мукоцилиарного транспорта. Деструктивные изменения эпителиоцитов, регистрируемые при цитологическом исследовании, коррелируют с тяжестью воспалительного процесса и выраженностью анатомических нарушений. Важно подчеркнуть, что хроническое воспаление приводит к

нарушению целостности эпителиального слоя и утрате плотных межклеточных контактов, при этом аномальная дифференцировка базальных клеток-предшественников рассматривается как отличительная черта ремоделирования дыхательных путей. В исследовании, посвящённом влиянию искривления перегородки на назальный эпителий, было показано, что на вогнутой стороне перегородки достоверно чаще выявляются плоскоклеточная метаплазия и лимфоцитарная инфильтрация по сравнению с выпуклой стороной, что подтверждает ключевую роль нарушенной аэродинамики в развитии морфологических изменений [9].

Собственная пластинка слизистой оболочки характеризуется отёком, лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и фиброзными изменениями. Степень фиброзирования стромы прямо пропорциональна длительности заболевания. В зонах максимального механического воздействия искривлённой перегородки нередко выявляются участки склероза и гиалиноза. Сосудистый компонент представлен расширением венозных сплетений, стазами и периваскулярным отеком, что поддерживает хроническую венозную гиперемию и ухудшает трофику тканей.

Иммуногистохимические и ультраструктурные исследования вносят важный вклад в понимание патоморфологических механизмов. При гистологическом исследовании биоптатов перегородки носа у пациентов с ХРС выявляются эрозия и изъязвление назального эпителия, скопления нейтрофилов в просветах железистых структур с образованием микроабсцессов, выраженная инфильтрация подслизистого слоя эозинофилами, а также экстравазация слизи в интерстиций, что свидетельствует о деструкции слизистой оболочки и железистого аппарата [8]. Иммуногистохимическое окрашивание позволяет идентифицировать инфильтрацию преимущественно $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитами, $CD20^+$ В-лимфоцитами и $CD4^+$ Т-лимфоцитами [8].

Mohammed и соавт. в ретроспективном исследовании 80 пациентов продемонстрировали дозозависимый эффект анатомических вариантов остиомеатального комплекса на ремоделирование слизистой оболочки [4]. У пациентов с сочетанием трёх вариантов (искривление перегородки + конха буллоза + клетки agger nasi) отмечены наиболее выраженные изменения: утолщение субэпителиальной базальной мембраны до 15,3 ± 1,8 мкм (против 10,1 ± 1,0 мкм в контроле), инфильтрация эозинофилами до 9,8 ± 2,2 клеток/поле зрения (против 2,4 ± 0,8), увеличение плотности бокаловидных клеток до 34,2 ± 5,0 клеток/поле зрения (против 21,3 ± 3,4). При переходе от одного анатомического варианта к трём наблюдалось статистически значимое ускорение фиброзирования и воспалительной инфильтрации ($p<0,01$) [4]. Авторы делают вывод, что анатомическая сложность остиомеатального комплекса является прямым кумулятивным драйвером тяжёлого ремоделирования слизистой оболочки [4].

Отечественными исследователями также подчёркивается роль иммунных нарушений в патогенезе сочетанной патологии. В работе Смирновой и соавт. изучены особенности цитокиновой регуляции при ХРС с коморбидными состояниями, включая искривление носовой перегородки [1]. В исследовании, выполненном в лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС, у всех больных с ХРС и коморбидными состояниями системно и локально отмечались однонаправленные изменения в виде увеличения провоспалительных (TNFα, IFNγ, IL-2, IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, что свидетельствует о развитии иммунных реакций по Th1/Th2-механизмам [1]. При этом наличие искривления носовой перегородки усиливало иммунные реакции: содержание цитокинов в данной группе было статистически значимо увеличено не только относительно контрольной группы, но и больных с изолированным ХРС [1]. Максимальные концентрации цитокинов выявлены при сочетании ХРС с бронхиальной астмой [1].

Qin и соавт. предложили использовать периостин в качестве нового биомаркера ХРС [6]. В их исследовании сывороточная концентрация периостина и иммуногистохимический балл его экспрессии в слизистой оболочке были достоверно выше у пациентов с ХРС (как с полипами, так и без) по сравнению с пациентами с изолированным искривлением перегородки ($p<0,01$) [6]. Показана корреляция между уровнем периостина и долей эозинофилов в крови, что открывает перспективы для персонализированной терапии [6].

Молекулярные механизмы ремоделирования включают также активацию хемокинов. В исследовании с применением иммуногистохимии показано, что экспрессия CXCL1 и CXCL8 в подслизистой строме значительно выше у пациентов с ХРС по сравнению с контролем (пациенты с изолированным искривлением), что свидетельствует о роли этих хемокинов в рекрутировании воспалительных клеток [10].

Особенности послеоперационного периода и репаративная регенерация. Хирургическая коррекция искривления носовой перегородки (септопластика) остаётся «золотым стандартом» лечения пациентов с сочетанной патологией. Однако устранение анатомического дефекта не означает автоматического восстановления структуры и функции слизистой оболочки. Послеоперационный период характеризуется сложными репаративными процессами, течение которых зависит от множества факторов.

Исследования, посвящённые цитологической оценке регенерации слизистой оболочки после септопластики, свидетельствуют о следующих закономерностях:

В первые 5–10 суток после операции в риноцитограммах преобладают деструктивные процессы, повышены индексы деструкции клеток.

С 21-х суток регистрируются признаки пролиферации, воспалительная реакция постепенно уменьшается.

В ряде случаев даже через 2 месяца после операции сохраняются признаки нарушений репаративной регенерации, что требует медикаментозной коррекции.

Ремоделирование тканей — процесс, направленный на восстановление исходного дифференцированного состояния слизистой оболочки, однако в условиях хронического воспаления он может приобретать патологические черты. При этом наблюдается утолщение базальной мембраны, деградация эпителия, отек и фиброз подслизистого слоя с накоплением компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген. Особую роль в этих процессах играют матриксные металлопротеиназы (MMP) и их тканевые ингибиторы (TIMPs), дисбаланс которых приводит к нарушению продукции и деградации белков внеклеточного матрикса и способствует патологической реконструкции слизистой оболочки. Имеются данные о возрастных особенностях морфологических изменений при посттравматическом искривлении перегородки: у пациентов молодого возраста (18–35 лет) преобладают активные воспалительные и пролиферативные процессы с тенденцией к рецидивированию, тогда как у пациентов старшего возраста (36–60 лет) доминируют фиброз и гиалинизация подслизистого слоя, лимфоцитарная инфильтрация и склеротические изменения сосудов [2].

Применение местных репарантов в послеоперационном периоде способствует более быстрому уменьшению деструктивных изменений и полноценному восстановлению клеточного состава слизистой оболочки. Современные подходы к стимуляции регенерации включают использование препаратов с цитопротекторным и противовоспалительным действием, а также физиотерапевтические методы.

В исследованиях показана эффективность комплексной терапии, включающей фитопрепараты, которые блокируют фазу экссудации, уменьшают проницаемость сосудистой стенки и способствуют эвакуации секрета из околоносовых пазух. Подобные

подходы демонстрируют более благоприятное течение раннего послеоперационного периода и ускоренное восстановление функции носового дыхания.

Заключение. Хронический риносинусит на фоне искривления носовой перегородки представляет собой сложную патологию, в основе которой лежит комплексное взаимодействие механического и воспалительного факторов. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки носа при этом носят системный характер и затрагивают все её структурные компоненты — от эпителиального пласта до сосудистого русла и стромы.

Современные исследования убедительно демонстрируют, что анатомические варианты остиомеатального комплекса, в первую очередь искривление перегородки, оказывают дозозависимое влияние на тяжесть ремоделирования слизистой оболочки, что подтверждается как гистологическими, так и иммуногистохимическими данными [4]. Увеличение угла отклонения перегородки свыше 12,7° ассоциировано с более высоким риском развития ХРС [7]. Иммуногистохимический профиль воспалительного инфильтрата характеризуется преобладанием $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов, $CD20^+$ В-лимфоцитов и эозинофилов [8]. В работах отечественных авторов показано, что наличие искривления перегородки как коморбидного состояния усиливает системные и локальные иммунные реакции, что проявляется повышением уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [1].

Восстановление анатомической целостности носовой перегородки является необходимым, но не всегда достаточным условием для полноценной нормализации структуры и функции слизистой оболочки. Послеоперационная репаративная регенерация требует целенаправленной медикаментозной коррекции, особенно у пациентов с длительным анамнезом заболевания и выраженными деструктивными изменениями эпителия [2].

Перспективными направлениями дальнейших исследований представляются:

детализация иммуногистохимических особенностей воспалительного инфильтрата при сочетанной патологии с определением соотношения различных субпопуляций лимфоцитов;

изучение роли матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в процессах ремоделирования слизистой оболочки при данной патологии;

разработка прогностических критериев течения послеоперационного периода на основе цитологических и морфометрических показателей;

совершенствование алгоритмов местной терапии, направленной на оптимизацию репаративных процессов слизистой оболочки носа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быкова В.П., Каспарян А.С., Полякова Т.С. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух // Российская ринология. – 2020. – Т. 28. – № 2. – С. 45-52.
2. Лазарева С.В., Смирнова Н.В. Особенности реполяризации цитокинового профиля больных хроническими риносинуситами с коморбидными состояниями // Медицинская иммунология. – 2026. – Т. 28. – № 1. – С. 115-124. – DOI: 10.0000/mimmun.3259.
3. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2019. – 560 с.
4. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М., Шевчик Е.А. Хронический риносинусит: современные подходы к диагностике и лечению // Лечащий врач. – 2021. – № 8. – С. 22-27.

5. Семенов Ф.В., Камалова М.Р. Роль анатомических вариантов полости носа в развитии хронического риносинусита // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87. – № 3. – С. 34-39.
6. Соловьева Н.А., Петров И.С., Кузнецова О.В. Иммуногистохимическая характеристика воспалительного инфильтрата при хроническом риносинусите // Архив патологии. – 2021. – Т. 83. – № 4. – С. 28-35.
7. Тарасова Г.Д., Морозова Е.А., Иванов А.А. Особенности послеоперационной регенерации слизистой оболочки носа после септопластики // Российская оториноларингология. – 2020. – № 2 (105). – С. 56-62.
8. Шиленкова В.В., Лопатин А.С., Варвянская А.В. Современные методы лечения хронического риносинусита // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25. – № 4. – С. 234-240.
9. Юлдашев К.Ш., Махкамов Н.Ж. Возрастные морфологические изменения и клиническая динамика посттравматического искривления носовой перегородки, ассоциированного с назальным полипозом // Международная конференция академических наук. – 2025. – Т. 4. – № 10. – С. 100-101. – DOI: 10.5281/zenodo.17008015.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. – 2020. – Vol. 58. – Suppl. S29. – P. 1-464. – DOI: 10.4193/Rhin20.600.
11. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation // UpToDate. – 2024. – Vol. 32. – № 4. – P. 112-128.
12. Maharani I., Putri G.I.G. Anatomical variations and their impact on chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis from an Indonesian tertiary hospital // The Egyptian Journal of Otolaryngology. – 2024. – Vol. 40. – № 1. – P. 45-52.
13. Mohammed M.A. Impact of Ostiomeatal Complex Anatomical Variants on Histological Remodeling and Radiological Severity: A Retrospective Cross-Sectional Study // Cureus. – 2026. – Vol. 18. – № 6. – e111255. – DOI: 10.7759/cureus.111255.
14. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L., Bleier B., DeConde A., Luong A.U., Poetker D.M., Soler Z., Welch K.C., Wise S.K. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 213-739. – DOI: 10.1002/alr.22741.
15. Qin Z., Li X., Cai X., Zhang Y., Chen H., Wang Y., Zhao C. Periostin: a novel biomarker for chronic rhinosinusitis // B-ENT. – 2016. – Vol. 12. – № 4. – P. 305-313. – PMID: 29709135.

УДК 616.155.392-006.443-053.2-085.28

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПРОТОКОЛ КОМБИНИРОВАННОЙ СХЕМЫ ПРИ ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНОМ ГИСТИОЦИТОЗЕ У ДЕТЕЙ: ОПЫТ НПМЦ ДОГИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рустамова Хилола Мирзакаримовна *– к.м.н., доцент, заведующая отделом ординатуры и докторантуры Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Республика Узбекистан*

Аннотация. **Актуальность.** Мутация braf-v600e выявляется у значительной части детей с лангергансоклеточным гистиоцитозом (лкг) и обосновывает применение таргетной терапии (braf/mek-ингибиторы) при рефрактерном и жизнеугрожающем течении, однако педиатрические режимы дозирования в условиях ограниченных ресурсов описаны фрагментарно.

Цель. Обобщить педиатрические режимы дозирования вемурафениба, дабрафениба, траметиниба и протокол комбинированной схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия», применённые в нпмц доги.

Материалы и методы. Ретроспективно-проспективный анализ 26 детей с верифицированным лкг (2023–2026 гг.), получивших терапию, отличную от lch-iii; braf-v600e определён иммуногистохимически (антитело ve1); проведён narrative-обзор литературы (2015–2026 гг.).

Результаты. Мутация braf-v600e выявлена у 68,6% пациентов. Таргетную монотерапию получили 10, комбинированную схему — 16 пациентов (все ms-lch ro+). Ранний ответ (6 нед.) — у 90,0% и 93,8% соответственно. Представлены педиатрические режимы дозирования и структура комбинированного протокола.

Заключение. Разработанные режимы и протокол применимы как локальное практическое руководство при рефрактерном/жизнеугрожающем braf-позитивном лкг у детей.

Ключевые слова: лангергансоклеточный гистиоцитоз, дети, braf-v600e, таргетная терапия, дозирование, узбекистан.

Summary. **Background.** The braf-v600e mutation is found in a substantial proportion of children with langerhans cell histiocytosis (lch) and supports the use of targeted therapy (braf/mek inhibitors) in refractory and life-threatening disease, yet pediatric dosing regimens in resource-limited settings remain fragmentarily described.

Aim. To summarize pediatric dosing regimens of vemurafenib, dabrafenib, and trametinib, and the combined “targeted agent + chemotherapy” protocol used at the center.

Materials and methods. A retrospective-prospective analysis of 26 children with verified lch (2023–2026) who received therapy other than lch-iii; braf-v600e status was assessed immunohistochemically (ve1 antibody); a narrative literature review (2015–2026) was performed.

Results. Braf-v600e was detected in 68.6% of tested patients. Ten patients received targeted monotherapy and 16 received the combined protocol (all ms-lch ro+). Early response (week 6) was achieved in 90.0% and 93.8%, respectively. Evidence-based pediatric dosing regimens and the structure of the combined protocol are presented.

Conclusion. The developed dosing regimens and combined-therapy protocol can serve as a local practical guide for refractory/life-threatening braf-positive lch in children.

Key words: langerhans cell histiocytosis, children, braf-v600e, targeted therapy, dosing, uzbekistan.

Annotatsia. **Dolzarblik.** Braf-v600e mutatsiyasi langergans hujayrali gistiotsitoz (lgg) bilan kasallangan bolalarning katta qismida aniqlanadi va refrakter hamda hayotga xavf tug'diruvchi kechishda maqsadli terapiya (braf/mek-inhibitorlar) qo'llanilishini asoslaydi, biroq resurslari cheklangan mamlakatlarda pediatrik dozalash rejimlari parcha-parcha tarzda tavsiflangan.

Maqsad. Npmts dogi markazida qo'llanilgan vemurafenib, dabrafenib, trametinibning pediatrik dozalash rejimlari hamda «maqsadli preparat + polikimyoterapiya» kombinatsiyalangan sxema protokolini umumlashtirish.

Material va usullar. Lch-iii standart protokolidan farqli terapiya olgan, tasdiqlangan lgg tashxisi qo'yilgan 26 nafar bola (2023–2026 yy.) Retrospektiv-prospektiv tahlil qilindi; braf-v600e holati immunogistokimyoviy usulda (ve1 antitanasi) aniqlandi; 2015–2026 yillardagi pediatrik tadqiqotlar bo'yicha narrativ adabiyotlar sharhi o'tkazildi.

Natijalar. Tekshirilgan bemorlarning 68,6% ida braf-v600e mutatsiyasi aniqlandi. 10 nafar bemor maqsadli monoterapiya, 16 nafari esa kombinatsiyalangan sxema oldi (barchasi ms-lch ro+ kichik guruhida). Erta javob (6-hafta) mos ravishda 90,0% va 93,8% bemorlarda qayd etildi. Asoslangan pediatrik dozalash rejimlari va kombinatsiyalangan protokol tuzilishi taqdim etildi.

Xulosa. Ishlab chiqilgan dozalash rejimlari va kombinatsiyalangan terapiya protokoli bolalarda refrakter/hayotga xavf tug'diruvchi braf-pozitiv lgg holatida mahalliy amaliy qo'llanma sifatida qo'llanilishi mumkin.

Kalit so'zlar: langergans hujayrali gistiotsitoz, bolalar, braf-v600e, maqsadli terapiya, dozalash, O'zbekiston.

Введение. Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) у детей — клонально-воспалительное заболевание миелоидного происхождения, в патогенезе которого ключевую роль играет конститутивная активация MAPK-ERK сигнального пути, наиболее частым драйвером которой служит соматическая мутация BRAF-V600E [1, 2]. Стандартом терапии первой линии остаётся системная полихимиотерапия по протоколам Гистиоцитарного общества (LCH-III, LCH-IV) [3, 4], однако у части пациентов, преимущественно с мультисистемным поражением риск-органов (MS-LCH RO+), заболевание протекает рефрактерно или жизнеугрожающе, что делает актуальным применение таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами [5, 6].

Педиатрические режимы дозирования вемурафениба, дабрафениба и траметиниба при ЛКГ у детей были определены в серии международных наблюдательных исследований и исследований I/II фазы последнего десятилетия [5–9], однако до настоящего времени эти режимы преимущественно применялись off-label, а их систематизация применительно к условиям стран с ограниченными ресурсами (доступность препаратов, лекарственных форм, лабораторного мониторинга) практически не описана. Настоящая работа обобщает педиатрические режимы дозирования таргетных препаратов и протокол комбинированной схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия», разработанные и применяемые в Научно-практическом медицинском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Узбекистан (НПМЦ ДОГИ), с обоснованием на собственном клиническом материале и данными литературы.

Краткий обзор литературы. Частота мутации BRAF-V600E при ЛКГ у детей по данным международных когорт составляет 50–65% и ассоциирована с более тяжёлым, мультисистемным течением заболевания и повышенной резистентностью к терапии первой линии [2, 10]. Применение ингибиторов в лечении MS-LCH RO+ стало спасением для многих детей. Рассмотрим основные препараты используемые в лечении ЛКГ у детей.

Вемурафениб (BRAF-ингибитор). Наиболее крупное наблюдательное исследование J. Donadieu и соавт. (2019) обобщило опыт применения вемурафениба у 54 детей с рефрактерным мультисистемным BRAF-V600E-позитивным ЛКГ из 12 стран [5]. Использованная доза составила 20 мг/кг/сут (в 2 приёма); терапия обеспечила быстрый клинический ответ у подавляющего большинства пациентов, однако сопровождалась дозозависимой кожной токсичностью (в том числе ладонно-подошвенной эритродизестезией) и требовала титрования дозы. В отдельных описаниях случаев у детей раннего возраста (в том числе младенцев) применялись более высокие дозы — до 15 мг/кг 2 раза/сут (30 мг/кг/сут) — с быстрым клиническим эффектом [11, 12], что отражает известную возрастную фармакокинетическую особенность: у детей раннего возраста клиренс BRAF-ингибиторов выше, чем у более старших детей и взрослых.

Дабрафениб и траметиниб (BRAF- и МЕК-ингибиторы). В двух открытых исследованиях I/II фазы (CDRB436A2102 — монотерапия дабрафенибом; CTMT212X2101 — комбинация дабрафениб + траметиниб) была определена педиатрическая доза, обеспечивающая экспозицию препарата, сопоставимую с эффективной дозой у взрослых [7, 9]. По результатам этих исследований рекомендуемый режим дозирования дабрафениба составляет 5,25 мг/кг/сут (в 2 приёма) для детей младше 12 лет и 4,5 мг/кг/сут (в 2 приёма) для детей 12 лет и старше; для траметиниба — 0,032 мг/кг/сут для детей младше 6 лет и 0,025 мг/кг/сут для детей 6 лет и старше [9]. J.A. Whitlock и соавт. (2023) на объединённой выборке из 13 пациентов на монотерапии дабрафенибом и 12 — на комбинированной терапии с траметинибом показали устойчивую клиническую эффективность при управляемом профиле безопасности у детей с рецидивирующим/рефрактерным BRAF-V600E-позитивным ЛКГ [6].

Комбинированные схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия». Опыт применения комбинации таргетного препарата с элементами стандартной полихимиотерапии (винбластин/преднизолон либо цитарабин/кладрибин) при жизнеугрожающем течении ЛКГ описан преимущественно в виде серий случаев и одноцентровых наблюдений [13]; рационалом такого подхода служит быстрое достижение контроля заболевания за счёт таргетного компонента при одновременном сохранении цитотоксического воздействия на резидуальный неклональный воспалительный компонент поражения. Наиболее детально формализованная схема одновременного применения таргетного препарата и полихимиотерапии описана в протоколе Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва, Россия) — вемурафениб в дозе 20 мг/кг/сут назначается на 21 дней в монорежиме, после чего присоединяются 3 курса цитарабина (100 мг/м^2 каждые 12 ч, дни 1–5) и кладрибина (2-CdA, 6 мг/м^2/сут, дни 1–5, не одновременно с цитарабином) на фоне продолжающегося приёма вемурафениба; по завершении курсов таргетный препарат отменяется, и лечение завершается 3 курсами монотерапии кладрибином [15]. Альтернативный, редуцированный по дозам вариант химиотерапевтического блока описан аргентинской группой (D.A. Rosso и соавт., Госпиталь Гарраан, Буэнос-Айрес) —кладрибин 5 мг/м^2/сут в течение 5 дней в сочетании с цитарабином 100 мг/м^2/сут в течение 4 дней, курсы повторяются каждые 4 нед. [16]; в исходном варианте аргентинского протокола таргетный компонент не предусмотрен, однако редуцированные дозы цитарабина и кладрибина рассматриваются как приемлемая основа для адаптации химиотерапевтического блока комбинированной схемы в условиях ограниченных ресурсов. Формализованные международные протоколы комбинированной терапии «таргетный препарат + полихимиотерапия» единичны и не входят в число действующих

рекомендаций Гистиоцитарного общества, что определяет практическую значимость локально адаптированного протокола НПМЦ ДОГИ описанного ниже.

Материалы и методы. Проанализирована итоговая аналитическая когорта из 26 ребёнка с гистологически и иммуногистохимически верифицированным ЛКГ (2023–2026 гг.), наблюдавшихся в НПМЦ ДОГИ. Молекулярно-генетическое тестирование мутационного статуса BRAF-V600E выполнено иммуногистохимическим методом с использованием мутация-специфичного моноклонального антитела VE1 [14]. Клиническая форма заболевания определялась в соответствии с классификацией Гистиоцитарного общества (SS-LCH, MS-LCH RO−, MS-LCH RO+). Схемы терапии, отличные от стандартного протокола LCH-III (терапия второй линии, таргетная терапия, комбинированная схема), назначались по решению мультидисциплинарного консилиума при рефрактерном течении, рецидиве либо жизнеугрожающем поражении риск-органов. Ранний ответ на терапию оценивался клинически и лабораторно на 6-й неделе от начала лечения.

Результаты. Мутация braf-v600e определена у 68,6% протестированных пациентов. Терапию, отличную от стандартного протокола LCH-III, получили 26 пациентов, из них таргетную терапию в монорежиме — 10 пациентов, комбинированную схему «таргетный препарат + полихимиотерапия» — 16 пациентов; все — в подгруппе MS-LCH RO+. Ранний ответ на 6-й неделе зарегистрирован у 90,0% пациентов на таргетной монотерапии (9 из 10) и у 93,8% — на комбинированной схеме (15 из 16), что сопоставимо с показателями стандартного протокола LCH-III (93,7%) и терапии второй линии Ara-C+кладрибин (92,3%); прямое сопоставление схем по частоте раннего ответа не позволяет судить об их сравнительной эффективности ввиду систематической ошибки смешения по показанию, поскольку эскалированные схемы назначались исходно более тяжёлым, рефрактерным пациентам.

Педиатрические режимы дозирования таргетных препаратов, применяемые в НПМЦ ДОГИ

Таблица 1. Педиатрические режимы дозирования BRAF/MEK-ингибиторов при ЛКГ у детей (НПМЦ ДОГИ)

Препарат	Возрастная группа	Доза	Источник обоснования
Вемурафениб (BRAF-ингибитор)	Дети всех возрастов (off-label, рефрактерное MS-LCH RO+, BRAF V600E+)	20 мг/кг/сут внутрь, в 2 приёма; у детей раннего возраста при недостаточном ответе — индивидуальное титрование до 30 мг/кг/сут под контролем токсичности	Donadieu J. et al., 2019 [5]; Heisig A. et al., 2018 [11]; Heritier S. et al., 2015 [12]
Дабрафениб (BRAF-ингибитор)	< 12 лет	5,25 мг/кг/сут внутрь, в 2 равных приёма	Whitlock J.A. et al., 2023 [6]; протокол исследования CDRB436A2102/CTMT212X2101 [9]
Дабрафениб	≥ 12 лет	4,5 мг/кг/сут внутрь, в 2 равных приёма	— // —
Траметиниб (MEK-ингибитор)	< 6 лет	0,032 мг/кг/сут внутрь, однократно	— // —
Траметиниб	≥ 6 лет	0,025 мг/кг/сут внутрь, однократно	— // —

Примечание. Начало терапии BRAF/MEK-ингибиторами — только после подтверждения BRAF-V600E-позитивного статуса и решения мультидисциплинарного консилиума; подписанной родителями формы информированного согласия. Коррекция дозы при выявленной токсичности

Протокол комбинированной схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия»

Показания: MS-LCH RO+, BRAF-V600E-позитивный статус, жизнеугрожающее течение либо недостаточный ответ на индукционную терапию к 6-й неделе. Решение о начале комбинированной схемы принимался коллегиально мультидисциплинарным консилиумом НПМЦ ДОГИ.

Таблица 2. Структура комбинированного протокола «таргетный препарат + полихимиотерапия» ([15])

Компонент	Режим	Длительность
Таргетный препарат (вемурафениб либо дабрафениб ± траметиниб)	Дозирование по табл. 1, ежедневно, внутрь, в монорежиме	21 день (стартовый период), далее — совместно с курсами Ara-C + 2-CdA; по завершении курсов ПХТ — отмена
Цитарабин (Ara-C)	100 мг/м^2 в/в каждые 12 ч, дни 1–5 курса	3 курса, совместно с таргетным препаратом; интервал между курсами 3–4 нед.
Кладрибин (2-CdA), конкомитантный блок	6 мг/м^2/сут в/в 2-часовой инфузией, дни 1–5 курса (не одновременно с введением Ara-C)	3 курса, совместно с таргетным препаратом и Ara-C
Кладрибин (2-CdA), монотерапия	6 мг/м^2/сут в/в, дни 1–5	3 курса после плановой отмены таргетного препарата, без сопутствующей ПХТ
Общая продолжительность протокола	Таргетная монотерапия + 3 совместных курса + 3 курса монотерапии кладрибином	≈ 21 нед. в зависимости от длительности стартового периода (21 день); далее — оценка ответа и решение консилиума о продолжении/деэскалации

Мониторинг безопасности комбинированной схемы

Объём мониторинга включал: клинический осмотр и оценку дерматологической токсичности (риск ладонно-подошвенной кожной реакции, фотосенсибилизации) — еженедельно в первый месяц терапии, далее — при каждом визите; развёрнутый анализ крови и биохимический профиль (АЛТ, АСТ, креатинин) — не реже 1 раза в 2 нед.; ЭКГ и оценку фракции выброса левого желудочка (риск кардиотоксичности МЕК-ингибиторов) — исходно и далее по протоколу препарата; офтальмологический осмотр (риск ретинопатии/окклюзии вен сетчатки на фоне МЕК-ингибиторов) — исходно и при появлении зрительных жалоб. При развитии дерматологической токсичности 2 степени и выше терапия прерывалась до восстановления ≤1 степени согласно принципам, изложенным в отдельной клинической справке по ведению кожных реакций на BRAF-ингибиторы.

Обсуждение. Частота BRAF-V600E-позитивного статуса и доля пациентов, получивших таргетную или комбинированную терапию, в когорте НПМЦ ДОГИ (70,3% подгруппы MS-LCH RO+) в целом соответствуют международным данным о преимущественном применении таргетной терапии у пациентов с наиболее тяжёлым, рефрактерным течением заболевания [5, 6]. Показатели раннего ответа (90,0–93,8%) сопоставимы с результатами исследований Whitlock и соавт. и Donadieu и соавт., однако, как отмечено выше, различия в показаниях к назначению разных схем не позволяют делать прямые сравнительные выводы об эффективности без рандомизации.

Практическая значимость представленных режимов дозирования и протокола комбинированной схемы для условий Узбекистана и сопоставимых систем здравоохранения с ограниченными ресурсами заключается в формализации подхода, ранее применявшегося эмпирически на основании разрозненных международных публикаций. Ограничения off-label статуса препаратов (необходимость оформления как незарегистрированных лекарственных средств по жизненным показаниям, информированное согласие законных представителей) и ограниченная рутинная доступность части препаратов и лабораторного мониторинга (в частности, ПЦР-подтверждения BRAF-статуса) остаются организационными барьерами, обозначенными как направление дальнейшего развития диагностической и лечебной инфраструктуры НПМЦ.

Заключение. На основании собственного клинического опыта НПМЦ ДОГИ (26 детей с ЛКГ, получивших таргетную или комбинированную терапию) и данных международной литературы систематизированы педиатрические режимы дозирования вемурафениба, дабрафениба и траметиниба, а также разработан протокол комбинированной схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия» с указанием показаний, структуры курса и объёма мониторинга безопасности. Представленные материалы рекомендованы к практическому применению в качестве локального руководства при рефрактерном/жизнеугрожающем BRAF-позитивном ЛКГ у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen C.E., Merad M., McClain K.L. Langerhans-cell histiocytosis // N Engl J Med. — 2018. — Vol. 379, № 9. — P. 856–868.
2. Badalian-Very G., Vergilio J.-A., Degar B.A., et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis // Blood. — 2010. — Vol. 116. — P. 1919–1923.
3. Histiocyte Society. LCH-III International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans Cell Histiocytosis.
4. Histiocyte Society. LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans Cell Histiocytosis.
5. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M., et al. Vemurafenib for refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: an international observational study // J Clin Oncol. — 2019. — Vol. 37, № 31. — P. 2857–2865.
6. Whitlock J.A., Geoerger B., Dunkel I.J., et al. Dabrafenib, alone or in combination with trametinib, in BRAF V600-mutated pediatric Langerhans cell histiocytosis // Blood Adv. — 2023. — Vol. 7, № 15. — P. 3806–3815.
7. Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients with BRAF V600 Mutation Positive Tumors: Clinical Study Protocol [MEK116540/CTMT212X2101]. — ClinicalTrials.gov NCT02684058.
8. Cournoyer E., et al. Dabrafenib and trametinib in Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic disorders // Haematologica. — 2024. — Vol. 109, № 4.

9. Study of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Tumors: Clinical Study Protocol [BRF116013/CDRB436A2102]. — ClinicalTrials.gov.
10. Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A., et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy // J Clin Oncol. — 2016. — Vol. 34. — P. 3023–3030.
11. Heisig A., Sörensen J., Zimmermann S.Y., et al. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature // Oncotarget. — 2018. — Vol. 9. — P. 22236–22240.
12. Héritier S., Jehanne M., Leverger G., et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk Langerhans cell histiocytosis // JAMA Oncol. — 2015. — Vol. 1. — P. 836–838.
13. Awada G., Seremet T., Fostier K., et al. Long-term disease control of Langerhans cell histiocytosis using combined BRAF and MEK inhibition // Blood Adv. — 2018. — Vol. 2, № 16. — P. 2156–2158.
14. Capper D., Preusser M., Habel A., et al. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody // Acta Neuropathol. — 2011. — Vol. 122, № 1. — P. 11–19.
15. Evseev D., Osipova D., Kalinina I., et al. Vemurafenib combined with cladribine and cytarabine results in durable remission of pediatric BRAF V600E-positive LCH // Blood Adv. — 2023. — Vol. 7, № 18. — P. 5246–5257.
16. Rosso D.A., Amaral D., Latella A., et al. Reduced doses of cladribine and cytarabine regimen was effective and well tolerated in patients with refractory-risk multisystem Langerhans cell histiocytosis // Br J Haematol. — 2016. — Vol. 172, № 2. — P. 287–290.

УДК: 616.1:616-008.9:577.115

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЛИПИДНЫХ И АТЕРОГЕННЫХ ИНДЕКСОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ФОКУС НА ОСТАТОЧНОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМ РИСКЕ

Махкамова Мунисахон Мажидовна *- докторант кафедры «Внутренние болезни в семейной медицине и основы превентивной медицины № 1» Ташкентского государственного медицинского университета.*
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2658-6148, md_munisakhon@mail.ru
Нуриллаева Наргиза Мухтархановна *- заведующая кафедрой «Внутренние болезни в семейной медицине № 1 и основы превентивной медицины» Ташкентского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор.*
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5520-675X
Ортикбоев Жахонгир Ортикбой угли *- PhD, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа Ташкентского государственного медицинского университета.*
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8336-0770

Аннотация. Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза остаются тесно связанными с нарушениями липидного обмена, при этом сочетание атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССС3) с метаболическим синдромом характеризуется более сложным липопротеиновым фенотипом, включающим гипертриглицеридемию, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), увеличение числа аполипопротеин-В-содержащих частиц и накопление ремнантных липопротеинов.

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) сохраняет статус основной терапевтической мишени, однако при инсулинорезистентности, ожирении, сахарном диабете и гипертриглицеридемии его концентрация не всегда адекватно отражает количество циркулирующих атерогенных частиц.

В связи с этим особое значение приобретают холестерин не-ЛПВП (non-HDL-C), аполипопротеин В (ApoB), отношение ApoB/ApoA1, триглицериды/ХС-ЛПВП (ТГ/ХС-ЛПВП), атерогенный индекс плазмы (AIP), ремнантный холестерин и липидно-метаболический индекс TyG.

Современные данные свидетельствуют, что ApoB и non-HDL-C особенно информативны при дискордантности с ХС-ЛПНП, тогда как ТГ/ХС-ЛПВП, AIP и TyG лучше отражают метаболический компонент атерогенной дислипидемии и инсулинорезистентности.

Цель настоящего обзора - провести сравнительный анализ традиционных и расчетных липидных индексов и определить их место в оценке остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, атерогенная дислипидемия, LDL-C, non-HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, TG/HDL-C, AIP, остаточный холестерол, TyG, остаточный сердечно-сосудистый риск.

Annotatsiya. Dolzarbligi. Aterosklerotik genezli yurak-qon tomir kasalliklari lipid almashinuvi buzilishlari bilan chambarchas bog‘liq bo‘lib qolmoqda. Aterosklerotik yurak-qon tomir kasalligi (AYuQTK)ning metabolik sindrom bilan birga kechishi yanada murakkab lipoprotein fenotipi bilan tavsiflanadi; u gipertriglitseridemiya, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar xolesterini (HDL-C) miqdorining pasayishi, apolipoprotein B saqlovchi zarrachalar sonining ortishi hamda remnant lipoproteinlarning to‘planishini o‘z ichiga oladi.

Past zichlikdagi lipoproteinlar xolesterini (LDL-C) asosiy terapevtik nishon maqomini saqlab qolmoqda, biroq insulin rezistentligi, semizlik, qandli diabet va gipertriglitseridemiya mavjud bo‘lganda uning konsentratsiyasi qonda aylanib yuruvchi aterogen zarrachalar sonini har doim ham yetarli darajada aks ettirmaydi. Shu munosabat bilan no-HDL xolesterin (non-HDL-C), apolipoprotein B (ApoB), ApoB/ApoA1 nisbati, triglitseridlar/HDL-C (TG/HDL-C) nisbati, plazmaning aterogen indeksi (AIP), remnant xolesterin hamda lipid-metabolik TyG indeksi alohida ahamiyat kasb etadi. Zamonaviy ma’lumotlar ApoB va non-HDL-C ko‘rsatkichlari LDL-C bilan diskordantlik mavjud bo‘lganda ayniqsa informativ ekanligini ko‘rsatadi, TG/HDL-C, AIP va TyG esa aterogen dislipidemiyaning metabolik komponenti va insulin rezistentligini yaxshiroq aks ettiradi.

Ushbu sharhning maqsadi - an’anaviy va hisoblab chiqiladigan lipid indekslarini qiyosiy tahlil qilish hamda ularning yurak-qon tomir kasalliklari va metabolik sindromi bo‘lgan bemorlarda qoldiq yurak-qon tomir xavfini baholashdagi o‘rnini aniqlash.

Kalit so‘zlar: yurak-qon tomir kasalliklari, metabolik sindrom, aterogen dislipidemiya, LDL-C, non-HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, TG/HDL-C, AIP, remnant xolesterin, TyG, qoldiq yurak-qon tomir xavfi.

Abstract. Background. Atherosclerotic cardiovascular diseases remain closely associated with disturbances in lipid metabolism, while the coexistence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and metabolic syndrome is characterized by a more complex lipoprotein phenotype, including hypertriglyceridemia, reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), an increased number of apolipoprotein B-containing particles, and the accumulation of remnant lipoproteins.

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) remains the primary therapeutic target; however, in the presence of insulin resistance, obesity, diabetes mellitus, and hypertriglyceridemia, its concentration does not always adequately reflect the number of circulating atherogenic particles. Therefore, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (ApoB), the ApoB/ApoA1 ratio, the triglyceride-to-HDL-C ratio (TG/HDL-C), the atherogenic index of plasma (AIP), remnant cholesterol, and the triglyceride-glucose (TyG) index have gained particular clinical relevance. Current evidence indicates that ApoB and non-HDL-C are particularly informative in cases of discordance with LDL-C, whereas TG/HDL-C, AIP, and TyG more accurately reflect the metabolic component of atherogenic dyslipidemia and insulin resistance.

Objective. This review aimed to comparatively analyze traditional and calculated lipid indices and to determine their role in the assessment of residual cardiovascular risk in patients with cardiovascular disease and metabolic syndrome.

Keywords: cardiovascular disease, metabolic syndrome, atherogenic dyslipidemia, LDL-C, non-HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA1, TG/HDL-C, AIP, remnant cholesterol, TyG, residual cardiovascular risk.

Введение. Метаболический синдром представляет собой комплекс взаимосвязанных метаболических нарушений, включающих абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, гипергликемию и атерогенную дислипидемию, которые существенно увеличивают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [19][20].

По данным крупных метаанализов, наличие метаболического синдрома ассоциируется приблизительно с двукратным увеличением частоты сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности [20]. Липидный фенотип метаболического синдрома отличается от классической изолированной гиперхолестеринемии и характеризуется повышением триглицеридов (ТГ), снижением ХС-ЛПВП, увеличением концентрации ремнантов триглицерид-богатых липопротеинов и преобладанием малых плотных

частиц ЛПНП [3,4]. При этом абсолютная концентрация ХС-ЛПНП может оставаться умеренно повышенной или даже находиться в пределах традиционно приемлемых значений, несмотря на высокое число атерогенных ApoB-содержащих частиц [4,5]. Именно поэтому оценка только ХС-ЛПНП способна недооценивать остаточный липид-ассоциированный риск у части пациентов с сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом и гипертриглицеридемией [2][4][5].

Рисунок 1. Сравнительная клиническая ценность липидных и атерогенных индексов.



***Сокращения:** LDL-C - холестерин липопротеинов низкой плотности; non-HDL-C - холестерин липопротеинов, не относящихся к HDL; ApoB - аполипопротеин B; TG - триглицериды; HDL-C - холестерин липопротеинов высокой плотности; AIP - атерогенный индекс плазмы; remnant-C - холестерин ремнантных липопротеинов; TyG - триглицерид-глюкозный индекс; Lp(a) - липопротеин(а); MetS - метаболический синдром; ASCVD - атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.*

Современная концепция оценки дислипидемии постепенно смещается от определения исключительно концентрации холестерина внутри липопротеинов к комплексной характеристике количества атерогенных частиц, их ремнантного компонента и взаимосвязи липидных нарушений с инсулинорезистентностью [1][2][5]. Это особенно актуально у пациентов с уже установленным АССС3, у которых неблагоприятные события могут сохраняться даже после достижения целевого уровня ХС-ЛПНП [2][13].

ХС-ЛПНП как базовый показатель липидного риска. ХС-ЛПНП является наиболее изученным липидным показателем и остается основным параметром, используемым для контроля эффективности гиполипидемической терапии [1][4]. Рекомендации ESC/EAS сохраняют концепцию «чем ниже ХС-ЛПНП, тем лучше» для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а в обновлении 2025 года ранее установленные целевые уровни ХС-ЛПНП не были повышены [1,4]. Для пациентов очень высокого риска европейские рекомендации предусматривают снижение ХС-ЛПНП как минимум на 50% от исходного уровня и достижение концентрации <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) [1,4]. ХС-ЛПНП хорошо отражает массу холестерина, переносимого частицами ЛПНП, однако не измеряет непосредственно количество атерогенных частиц [5]. Две группы пациентов с одинаковым ХС-ЛПНП могут иметь существенно различное число частиц ЛПНП в зависимости от содержания холестерина в каждой частице [5,6]. Данная дискордантность особенно характерна для инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии, когда формируется большое количество небольших, относительно бедных холестерином ApoB-содержащих частиц

[4][6]. Следовательно, ХС-ЛПНП должен оставаться основной терапевтической мишенью, но не всегда является оптимальным единственным маркером остаточного атерогенного риска [1][5].

Non-HDL-C. В отличие от ХС-ЛПНП, non-HDL-C включает холестерин всех потенциально атерогенных АроВ-содержащих частиц, включая ЛПНП, ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности и их ремнанты [4][7]. Это свойство делает показатель особенно привлекательным у пациентов с повышенными ТГ, метаболическим синдромом и сахарным диабетом [3][4][19]. В исследовании Multinational Cardiovascular Risk Consortium, включавшем почти 400 тыс. участников, повышение non-HDL-C устойчиво ассоциировалось с увеличением долгосрочного риска сердечно-сосудистых событий [7]. По данным метаанализа, повышение non-HDL-C ассоциировалось также с более высокой вероятностью метаболического синдрома и его компонентов [19].

Практическим преимуществом non-HDL-C является отсутствие необходимости в дополнительном лабораторном исследовании, поскольку индекс вычисляется непосредственно из стандартной липидограммы [4]. Кроме того, его интерпретация является более устойчивой при умеренной гипертриглицеридемии, чем расчетного ХС-ЛПНП [2,4].

ESC/EAS рассматривает non-HDL-C как вторичную терапевтическую мишень, причем для пациентов очень высокого риска традиционно используется целевой уровень <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл) [4]. В американских рекомендациях 2026 года non-HDL-C вновь включен в систему терапевтических целей, а при гипертриглицеридемии определение non-HDL-C или АроВ предпочтительнее использования одного ХС-ЛПНП для принятия клинических решений [2].

Аполипопротеин В. АроВ представляет собой структурный белок атерогенных липопротеинов, причем каждая атерогенная частица содержит, как правило, одну молекулу АроВ [5][6]. Поэтому концентрация АроВ отражает преимущественно количество атерогенных частиц, тогда как ХС-ЛПНП отражает содержащуюся в них массу холестерина [5]. Это различие имеет принципиальное значение при метаболическом синдроме, когда частицы ЛПНП становятся меньше и содержат меньше холестерина, но их общее количество увеличивается [4][6]. В крупном анализе UK Biobank, включавшем 293 876 участников, остаточная информация АроВ сохраняла прогностическую значимость после учета ХС-ЛПНП, non-HDL-C и триглицеридов, тогда как обратная зависимость была значительно менее выражена [5]. При дискордантно высоком АроВ относительно ХС-ЛПНП риск атеросклеротических событий оказывается выше, чем можно было бы предположить на основании одного уровня ХС-ЛПНП [5][6]. Кроме того, дискордантно высокий АроВ ассоциируется с большей распространенностью и выраженностью коронарного атеросклероза по данным компьютерно-томографической ангиографии [6].

Современное руководство ACC/AHA 2026 года рекомендует рассматривать измерение АроВ прежде всего у пациентов с повышенными ТГ, сахарным диабетом или низким достигнутым ХС-ЛПНП, когда стандартная липидограмма может недооценивать остаточный риск [2].

ESC/EAS определяет вторичные целевые значения АроВ <65 мг/дл для очень высокого риска, <80 мг/дл для высокого риска и <100 мг/дл для умеренного риска [4]. Таким образом, среди дополнительных липидных показателей именно АроВ обладает наиболее убедительным патофизиологическим обоснованием для оценки числа атерогенных частиц [2][5].

Отношение ApoB/ApoA1. Отношение ApoB/ApoA1 отражает баланс между количеством атерогенных ApoB-содержащих липопротеинов и антиатерогенным липопротеиновым пулом, представленным ApoA1 [14]. В глобальном исследовании INTERHEART отношение ApoB/ApoA1 оказалось сильнее связано с риском острого инфаркта миокарда, чем отношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП и общего холестерина/ХС-ЛПВП [14]. Популяционная атрибутивная доля риска инфаркта миокарда для ApoB/ApoA1 в INTERHEART достигала 54%, что превышало соответствующие показатели традиционных холестериновых отношений [14]. Тем не менее ApoB/ApoA1 не используется как самостоятельная современная терапевтическая мишень в рекомендациях ESC/EAS или ACC/AHA, поскольку интервенционные стратегии базируются преимущественно на снижении ХС-ЛПНП, non-HDL-C и ApoB [2][4]. Поэтому ApoB/ApoA1 представляет преимущественно исследовательский и дополнительный стратификационный индекс, а не замену основным терапевтическим показателям [1][2].

Отношение ТГ/ХС-ЛПВП. Отношение ТГ/ХС-ЛПВП объединяет два ключевых компонента атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме - гипертриглицеридемию и снижение ХС-ЛПВП [8]. Повышение данного отношения связано с инсулинорезистентностью, увеличением количества малых плотных частиц ЛПНП и нарушением метаболизма триглицерид-богатых липопротеинов [8].

В метаанализе 13 когортных исследований с участием 207 515 человек максимальные значения ТГ/ХС-ЛПВП ассоциировались с повышением риска сердечно-сосудистых событий на 43% по сравнению с минимальной категорией показателя [8]. Каждое увеличение отношения ТГ/ХС-ЛПВП на одну единицу в этом анализе сопровождалось увеличением сердечно-сосудистого риска приблизительно на 8% [8].

В более новом метаанализе 2026 года, включившем 949 043 участника, связь ТГ/ХС-ЛПВП с сердечно-сосудистыми событиями сохранялась как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [17].

При этом ассоциация с ишемической болезнью сердца и инсультом оказалась особенно выраженной в диабетической популяции [2].

Главным ограничением индекса является отсутствие единого международное признанного порогового значения, поскольку его распределение зависит от пола, этнической принадлежности, метаболического статуса и единиц измерения липидов [8][17]. Поэтому ТГ/ХС-ЛПВП более целесообразно использовать для фенотипирования метаболической дислипидемии и дополнительной стратификации риска, чем в качестве самостоятельной терапевтической цели [1][2].

Атерогенный индекс плазмы. Атерогенный индекс плазмы рассчитывается по формуле: AIP = $\log_{10}$ (ТГ / ХС-ЛПВП), при этом обе концентрации должны быть представлены в ммоль/л [9][10]. Логарифмическое преобразование отношения ТГ/ХС-ЛПВП позволяет уменьшить асимметрию распределения ТГ и получить интегральную характеристику атерогенной дислипидемии [9,10]. AIP коррелирует с липопротеиновым фенотипом, характеризующимся повышенным содержанием малых плотных частиц ЛПНП, и поэтому представляет особый интерес при метаболических нарушениях [9][10].

Метаанализ 2024 года, включивший 16 исследований и 20 833 пациента с коронарной болезнью сердца, показал увеличение риска MACE в группе с наиболее высоким AIP на 63% по сравнению с наиболее низким AIP [9]. Высокий AIP был также связан с повышенным риском инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и повторной реваскуляризации [9]. Более крупный систематический обзор 2025 года подтвердил связь AIP с наличием, тяжестью и прогнозом коронарного атеросклероза [10]. Метаанализ продольных исследований 2026 года, охвативший более 900 тыс. человек, показал, что наибольшие значения AIP ассоциировались с увеличением риска.

MACE примерно на 33%, а ишемической болезни сердца - примерно на 72% [16]. Однако универсальные терапевтические целевые значения AIP до настоящего времени не установлены в ESC/EAS или ACC/AHA, что ограничивает использование индекса как самостоятельного критерия для изменения гиполипидемической терапии [1][2].

Ремнантный холестерин. Ремнантный холестерин представляет собой холестерин, содержащийся преимущественно в остаточных частицах триглицерид-богатых липопротеинов [11][13].

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных показателей.

Показатель	Формула/ метод	Что преимущественно отражает	Основное преимущество
ХС-ЛПНП	измерение / расчет	массу холестерина ЛПНП	максимальная доказательная база; основная терапевтическая цель
non-HDL-C	ОХС – ХС-ЛПВП	холестерин всех атерогенных частиц	бесплатно рассчитывается; информативен при ↑ТГ
ApoB	прямое измерение	количество атерогенных частиц	высокая ценность при discordance
ApoB/ ApoA1	ApoB/ApoA1	баланс атерогенных/антиатерогенных липопротеинов	сильная эпидемиологическая связь с ИМ
ТГ/ ХС-ЛПВП	ТГ/ХС-ЛПВП	атерогенную дислипидемию и ИР	простой и доступный
AIP	$\log_{10}$(ТГ/ ХС-ЛПВП)	атерогенный метаболический фенотип	связан с MACE и тяжестью КБС
Remnant-C	ОХС – LDL-C – HDL-C	холестерин ремнантов	отражает остаточный ТГ-зависимый риск
ОХС/ ХС-ЛПВП	ОХС/ ХС-ЛПВП	общий атерогенный баланс	простота
LDL-C/HDL-C	LDL-C/HDL-C	баланс двух традиционных фракций	простота
TyG	ln[ТГ×глюкоза/2]	инсулинорезистентность	соединяет липидный и гликемический риск

В рутинной практике расчетный ремнантный холестерин может определяться по формуле:

RC = общий холестерин – ХС-ЛПНП – ХС-ЛПВП [11–13]. Ремнантные частицы способны проникать в артериальную стенку, накапливаться в субэндотелиальном пространстве и участвовать в развитии воспаления и атеросклеротической бляшки [11]. Метаанализ 31 исследования показал, что высокий ремнантный холестерин ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, коронарных событий, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности [11]. В метаанализе 2024 года максимальный квартиль расчетного ремнантного холестерина ассоциировался с повышением риска MACE приблизительно на 68% по сравнению с минимальным квартилем [12]. Особый интерес представляет способность RC характеризовать остаточный риск у пациентов, уже получающих статины [13].

В post hoc-анализе исследования RACING высокий уровень ремнантного холестерина на фоне статин-ориентированной терапии сохранял связь с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с установленным

АССС3 [13]. Следовательно, RC представляется перспективным показателем остаточного риска у пациента, который формально достиг цели ХС-ЛПНП, но продолжает иметь гипертриглицеридемию и метаболическую дислипидемию [11][13].

Индекс TyG как липидно-метаболический маркер. Индекс TyG не является чистым липидным индексом, поскольку объединяет концентрации триглицеридов и глюкозы, однако его включение в сравнительный анализ оправдано тесной связью с инсулинорезистентностью [18]. Наиболее распространенная формула имеет вид:

TyG = ln [ТГ (мг/дл) × глюкоза натощак (мг/дл)/2]. TyG особенно интересен для пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца, абдоминального ожирения, нарушения углеводного обмена и метаболического синдрома [18]. Метаанализ пациентов с коронарной болезнью сердца показал, что высокий TyG ассоциируется с увеличением риска MACE, инфаркта миокарда, инсульта и повторной реваскуляризации [18]. В метаанализе 2025 года, включившем 50 793 пациента с коронарной болезнью сердца, повышенный TyG ассоциировался с увеличением риска MACE примерно на 66%, общей смертности на 36%, сердечно-сосудистой смертности на 44%, инфаркта миокарда на 72% и инсульта на 60% [18]. Таким образом, TyG может рассматриваться как дополнительный показатель метаболического остаточного риска, но не должен заменять непосредственно липидные терапевтические мишени [1][2][18].

Сравнительная клиническая информативность липидных и атерогенных индексов при сочетании ССЗ и метаболического синдрома. У пациентов с установленным СССЗ ХС-ЛПНП должен оставаться основной терапевтической мишенью, поскольку именно стратегия его снижения имеет наиболее мощную интервенционную доказательную базу [1][4]. Однако достижение целевого ХС-ЛПНП не означает автоматического устранения всего липид-ассоциированного риска [11][13].

При наличии метаболического синдрома необходимо дополнительно анализировать non-HDL-C, поскольку этот показатель учитывает не только ЛПНП, но и холестерин других атерогенных частиц [4][7].

Если у пациента присутствуют сахарный диабет, ожирение, гипертриглицеридемия или очень низкий достигнутый ХС-ЛПНП, целесообразно определение ApoB для выявления возможной дискордантности между массой холестерина и количеством атерогенных частиц [2][5][6]. Отношение ТГ/ХС-ЛПВП и AIP наиболее целесообразно использовать как показатели метаболического фенотипа атерогенной дислипидемии, особенно при подозрении на инсулинорезистентность [8][10]. Ремнантный холестерин представляет особый интерес у пациентов с достигнутым ХС-ЛПНП, но сохраняющейся гипертриглицеридемией, поскольку именно в этой ситуации он может выявлять дополнительный остаточный риск [11][13]. TyG целесообразно интерпретировать параллельно с липидными индексами, если требуется охарактеризовать не только атерогенную дислипидемию, но и выраженность метаболической дисфункции [18]. Таким образом, клинически наиболее обоснована не конкуренция между индексами, а их иерархическое использование: ХС-ЛПНП → non-HDL-C → ApoB → показатели ТГ-зависимого и метаболического остаточного риска [4][5].

Заключение. Современная оценка липидного риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом не должна ограничиваться определением только ХС-ЛПНП [1][2][4].

ХС-ЛПНП остается основной терапевтической мишенью, однако при атерогенной дислипидемии его концентрация может недостаточно точно характеризовать общее количество атерогенных липопротеинов [5][6].

Non-HDL-C является наиболее доступным дополнительным показателем общей нагрузки атерогенным холестерином и имеет особую ценность при гипертриглицеридемии [4][7].

АроВ наиболее непосредственно отражает количество циркулирующих атерогенных частиц и способен выявлять повышенный остаточный риск при дискордантности с ХС-ЛПНП [5][6].

Отношение ТГ/ХС-ЛПВП и AIP позволяют более полно охарактеризовать атерогенный метаболический фенотип, связанный с инсулинорезистентностью, ожирением и сахарным диабетом [10][16][17].

Ремнантный холестерин представляет перспективный показатель остаточного риска, особенно у пациентов с достигнутым целевым ХС-ЛПНП и сохраняющейся гипертриглицеридемией [11][13].

Индекс TyG дополняет липидную оценку характеристикой инсулинорезистентности и может улучшать стратификацию риска у пациентов с сочетанием коронарной болезни сердца и метаболических нарушений [18]. Следовательно, у больных с сочетанием сердечно-сосудистого заболевания и метаболического синдрома наиболее информативным представляется мультимаркерный подход, включающий ХС-ЛПНП, non-HDL-C, АроВ и один или несколько ТГ-зависимых метаболических индексов, что позволяет одновременно характеризовать холестериновую нагрузку, количество атерогенных частиц и метаболический компонент остаточного риска [8][13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E. et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46, No. 42. – P. 4359–4378. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
2. Blumenthal R.S., Morris P.B., Gaudino M. et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia // Circulation. – 2026. – Vol. 153, No. 17. – P. e1154–e1276. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001423.
3. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, No. 39. – P. 4043–4140. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192.
4. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, No. 1. – P. 111–188. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Sniderman A.D., Dufresne L., Pencina K.M., Bilgic S., Thanassoulis G., Pencina M.J. Discordance among apoB, non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, No. 27. – P. 2410–2418. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehae258.
6. Su X., Cai X., Pan Y. et al. Discordance of apolipoprotein B with low-density lipoprotein cholesterol or non-high-density lipoprotein cholesterol and coronary atherosclerosis // European Journal of Preventive Cardiology. – 2022. – Vol. 29, No. 18. – P. 2349–2358. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwac223.
7. Brunner F.J., Waldeyer C., Ojeda F. et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium // Lancet. – 2019. – Vol. 394, No. 10215. – P. 2173–2183. – DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
8. Нуриллаева Наргиза Мухтархановна, Махкамова Мунисахон Мажидовна, and Срожидинова Нигора Зайнутдиновна. "Роль метаболических нарушений в

формировании уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца" Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний, vol. 13, no. 47, 2025, pp. 13-20.
9. Chen Y., Chang Z., Liu Y. et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2022. – Vol. 32, No. 2. – P. 318–329. – DOI: 10.1016/j.numecd.2021.11.005.
10. Assempoor R., Daneshvar M.S., Taghvaei A. et al. Atherogenic index of plasma and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Cardiovascular Diabetology. – 2025. – Vol. 24. – Art. 35. – DOI: 10.1186/s12933-025-02582-2.
11. Yang X.H., Zhang B.L., Cheng Y., Fu S.K., Jin H.M. Association of remnant cholesterol with risk of cardiovascular disease events, stroke, and mortality: a systematic review and meta-analysis // Atherosclerosis. – 2023. – Vol. 371. – P. 21–31. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.012.
12. Bian X., Zhang Y., Shao M. et al. Remnant cholesterol and risk of major adverse cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies // Coronary Artery Disease. – 2024. – Vol. 35, No. 5. – P. 413–421. – DOI: 10.1097/MCA.0000000000001361.
13. Lee J.H., Ahn S.G., Jeon H.S. et al. Remnant cholesterol as a residual risk in atherosclerotic cardiovascular disease patients under statin-based lipid-lowering therapy: a post hoc analysis of the RACING trial // Journal of Clinical Lipidology. – 2024. – Vol. 18, No. 6. – P. e905–e914. – DOI: 10.1016/j.jacl.2024.07.005.
14. McQueen M.J., Hawken S., Wang X. et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries: the INTERHEART study // Lancet. – 2008. – Vol. 372, No. 9634. – P. 224–233. – DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61076-4.
15. Relationship between metabolical associated steatotic liver disease and ischemic heart disease: clinical aspects of comorbidity (M. . Makhkamova & N. . Nurillayeva, Trans.). (2024). CARDIOLOGY OF UZBEKISTAN, 1(4), 221-227. https://doi.org/10.70626/cardiouz-2024-1-00025
16. Khan S.U., Khan M.U., Valavoor S. et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: systematic review and meta-analysis of trials // European Journal of Preventive Cardiology. – 2020. – Vol. 27, No. 12. – P. 1255–1268. – DOI: 10.1177/2047487319871733.
17. Cai J., Zhang Y., Fan Y. Association between atherogenic index of plasma and cardiovascular events or mortality in the general population: a meta-analysis of longitudinal studies // Current Medicinal Chemistry. – 2026. – DOI: 10.2174/0109298673412215251211122028.
18. Bai H., Xia L., Song L. et al. The modifying effect of diabetes on the association between triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2026. – Vol. 13. – Art. 1829984. – DOI: 10.3389/fcvm.2026.1829984.
19. Lai J., Zhang X., He Y., Liang S. Triglyceride-glucose index and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // Medicine. – 2025. – Vol. 104, No. 42. – Art. e42562. – DOI: 10.1097/MD.0000000000042562.
20. Mardi P., Karimi F., Taheri A. et al. Is non-high-density lipoprotein associated with metabolic syndrome? A systematic review and meta-analysis // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 957136. – DOI: 10.3389/fendo.2022.957136.

МЕДИЦИНСКИЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЕКТ

УДК 616.716.8-018-002.4:616-073.756.8

ИЕРАРХИЯ РАДИОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СТРУКТУРНОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНО-АССОЦИИРОВАННОМ ОСТЕОНЕКРОЗЕ ЧЕЛЮСТЕЙ

Ризаев Жасур Алимжанович *- д.м.н., профессор, ректор Самаркандского государственного медицинского университета,*
Зайнутдинов Муродилло Омонуллаевич *- PhD, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного медицинского университета*

Аннотация. Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюстей (MRONJ) характеризуется выраженной структурной неоднородностью костной ткани, количественная оценка которой может иметь важное диагностическое и клиническое значение.

Целью данного исследования являлось определение наиболее информативных радиомических характеристик внутренней гетерогенности костной ткани при MRONJ и оценка их взаимосвязи с морфологическими и функциональными проявлениями заболевания. Проведён вторичный анализ радиомических признаков патологических очагов на компьютерно-томографических изображениях с использованием программного пакета PyRadiomics. Установлено, что наибольшей диагностической информативностью обладали энтропийные текстурные характеристики: AUC для GLSZM Zone Entropy составила 0,91, для GLCM Entropy - 0,89, а для GLCM Contrast - 0,87.

Выявлены значимые корреляционные связи радиомических параметров со стадией заболевания, объёмом и площадью поражения, количеством секвестров и степенью функционального ограничения открывания рта.

Полученные **результаты** свидетельствуют о том, что радиомический анализ позволяет объективно и количественно характеризовать внутреннюю неоднородность поражённой костной ткани, дополняя традиционную визуальную оценку компьютерно-томографических изображений и расширяя возможности комплексной оценки тяжести и распространённости MRONJ.

Ключевые слова: MRONJ, радиомика, GLSZM Zone Entropy, GLCM, GLRLM, неоднородность костной ткани, компьютерная томография.

Аннотация. Дори воситалари билан боғлиқ жағ остеонекрози (MRONJ) суяк тўқимасининг яққол ифодаланган тузилмавий гетерогенлиги билан тавсифланади ва уни миқдорий баҳолаш муҳим диагностик ҳамда клиник аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Ушбу тадқиқотнинг **мақсади** MRONJда суяк тўқимаси ички гетерогенлигининг энг информатив радиомик хусусиятларини аниқлаш ва уларнинг касалликнинг морфологик ҳамда функционал намоён бўлишлари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолашдан иборат бўлди. Компьютер томография тасвирларида патологик ўчоқларнинг радиомик белгиларини PyRadiomics дастурий пакети ёрдамида иккиламчи таҳлил қилиш амалга оширилди. Энг юқори диагностик информативлик энтропияга асосланган текстуравий

кўрсаткичларда аниқланди: GLSZM Zone Entropy учун AUC 0,91, GLCM Entropy учун 0,89, GLCM Contrast учун эса 0,87 ни ташкил этди.

Радиомик параметрларнинг касаллик босқичи, шикастланиш ҳажми ва майдони, секвестрлар сони ҳамда оғизни очишнинг функционал чекланиш даражаси билан статистик аҳамиятли корреляцион боғлиқликлари аниқланди.

Олинган **натижалар** радиомик таҳлил зарарланган суяк тўқимасининг ички гетерогенлигини объектив ва миқдорий жиҳатдан тавсифлаш имконини беришини, анъанавий компьютер-томографик тасвирларни визуал баҳолашни тўлдиришини ҳамда MRONJ оғирлиги ва тарқалганлигини комплекс баҳолаш имкониятларини кенгайтиришини кўрсатди.

Калит сўзлар: MRONJ, радиомика, GLSZM Zone Entropy, GLCM, GLRLM, суяк тўқимаси гетерогенлиги, компьютер томографияси.

Abstract. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is characterized by pronounced structural heterogeneity of bone tissue, the quantitative assessment of which may have important diagnostic and clinical significance.

The aim of this study was to identify the most informative radiomic features of internal bone tissue heterogeneity in MRONJ and to evaluate their associations with the morphological and functional manifestations of the disease. A secondary analysis of radiomic features extracted from pathological lesions on computed tomography images was performed using the PyRadiomics software package. Entropy-based texture features demonstrated the highest diagnostic performance: the AUC was 0.91 for GLSZM Zone Entropy, 0.89 for GLCM Entropy, and 0.87 for GLCM Contrast. Significant correlations were identified between radiomic parameters and disease stage, lesion volume and area, number of sequestra, and the degree of functional limitation of mouth opening.

The findings indicate that radiomic analysis enables objective and quantitative characterization of the internal heterogeneity of affected bone tissue, complements conventional visual assessment of computed tomography images, and expands the possibilities for comprehensive evaluation of the severity and extent of MRONJ.

Keywords: MRONJ, radiomics, GLSZM Zone Entropy, GLCM, GLRLM, bone tissue heterogeneity, computed tomography.

Актуальность. Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюстей (MRONJ) относится к наиболее сложным осложнениям антирезорбтивной, антиангиогенной и отдельных видов таргетной терапии. Заболевание характеризуется длительным течением, выраженной вариабельностью клинических и рентгенологических проявлений и способно существенно нарушать жевательную функцию и качество жизни пациентов [1]. Особую проблему представляет определение истинной распространённости патологического процесса, поскольку видимые изменения слизистой оболочки не всегда соответствуют глубине и объёму поражения костной ткани.

Конусно-лучевая и мультиспиральная компьютерная томография позволяют выявлять участки остеолиза, остеосклероза, секвестрации, изменение трабекулярной структуры и нарушение целостности кортикальной пластинки. Однако визуальная интерпретация томографических изображений преимущественно носит качественный характер и в определённой степени зависит от опыта специалиста. При этом в пределах одного очага MRONJ могут одновременно присутствовать участки различной плотности и структуры, что отражает выраженную морфологическую неоднородность заболевания [1].

Одним из перспективных направлений количественного анализа медицинских изображений является **радиомика**. Метод основан на извлечении большого числа математических характеристик из стандартных томографических исследований и позволяет объективизировать особенности формы, плотности и текстуры патологического очага [2, 3]. В отличие от обычной визуальной оценки, радиомический анализ способен выявлять различия в структуре тканей, которые трудно или невозможно количественно оценить при традиционном просмотре изображений.

Особый интерес представляют текстурные параметры семейств GLCM, GLRLM и GLSZM. Показатели Entropy характеризуют степень структурной хаотичности и неоднородности изображения, Contrast отражает различия интенсивности между соседними участками, а характеристики GLRLM и GLSZM позволяют количественно оценивать пространственную организацию зон различной плотности [2–4]. При MRONJ эти признаки могут отражать сочетание остеолиза, склероза, секвестрации и нарушенного костного ремоделирования внутри одного патологического очага.

Несмотря на расширение возможностей радиомического анализа, клиническая интерпретация отдельных признаков при MRONJ остаётся недостаточно определённой. Не до конца установлено, какие показатели преимущественно отражают внутреннюю неоднородность костной ткани, какие связаны с распространённостью поражения, секвестрацией и функциональными нарушениями. Поэтому изучение взаимосвязи радиомических признаков с клинико-морфологическими характеристиками MRONJ представляет научный и практический интерес и может способствовать более объективной количественной характеристике патологического процесса.

Цель исследования - определить диагностическую и клиническую значимость наиболее информативных радиомических характеристик при MRONJ и оценить их связь с морфологическими и функциональными проявлениями заболевания.

Материалы и методы. Исходные компьютерно-томографические исследования пациентов с MRONJ подвергали цифровой обработке. После импорта DICOM-изображений выполняли контроль качества и стандартизацию данных. Патологический очаг сегментировали с формированием области интереса - ROI. Перед извлечением радиомических характеристик проводили нормализацию изображения и устранение технических артефактов. Радиомические признаки извлекали с использованием программного инструментария PyRadiomics. Первоначально рассчитывали более 100 количественных параметров различных классов.

Для настоящего анализа были выделены пять признаков с различным биологическим и структурным содержанием:

GLSZM Zone Entropy - характеризует неоднородность распределения зон различной интенсивности;

GLCM Entropy - отражает степень хаотичности пространственного распределения яркости;

GLCM Contrast - характеризует различия интенсивности между соседними участками;

GLRLM Run Length Non-uniformity - отражает неоднородность распределения серий пикселей;

Shape Volume - характеризует геометрический объём патологической области.

Диагностическую информативность текстурных признаков оценивали с использованием ROC-анализа. Для определения клинического значения радиомических характеристик изучали их связь со стадией MRONJ, объёмом и площадью патологического очага, количеством костных секвестров и максимальным открыванием рта.

Статистическую связь выражали коэффициентом корреляции r. Статистически значимыми считали значения p<0,05.

Результаты. Наиболее высокую дискриминирующую способность продемонстрировал показатель GLSZM Zone Entropy.

Площадь под ROC-кривой составила:

AUC = 0,91.

Для GLCM Entropy значение AUC составляло 0,89, для GLCM Contrast - 0,87. Высокая информативность этих параметров подтверждает значение текстурной неоднородности как одного из количественных признаков структурной перестройки костной ткани.

Таблица 1. Диагностическая информативность основных радиомических характеристик

Радиомический признак	AUC	Основная характеристика
GLSZM Zone Entropy	0,91	Неоднородность зон интенсивности
GLCM Entropy	0,89	Хаотичность текстуры
GLCM Contrast	0,87	Локальный контраст структуры

Полученная последовательность позволяет выделить энтропийные параметры как ведущую группу радиомических признаков при количественной характеристике MRONJ. Наиболее выраженная статистическая связь выявлена между объёмом патологического очага и показателем Entropy:

r=0,74; p<0,001.

Это была самая сильная корреляция среди проанализированных клинико-радиомических взаимосвязей.

Следовательно, увеличение объёма поражения сопровождалось ростом внутренней структурной неоднородности.

Подобная закономерность имеет патофизиологическое объяснение. По мере увеличения патологического очага в его пределах одновременно появляются зоны различной плотности: остеосклеротические участки, зоны остеолиза, некротическая ткань и секвестры. Их сочетание увеличивает хаотичность распределения интенсивности изображения.

Второй по выраженности была связь между GLSZM Zone Entropy и клинической стадией MRONJ:

r=0,72; p<0,001.

По мере увеличения стадии возрастала неоднородность распределения зон различной интенсивности.

Дополнительный анализ показал, что при III стадии значение Entropy превышало показатель при I стадии в среднем на 35,6%, тогда как Uniformity уменьшался на 34,1% (p<0,001). Это свидетельствует о том, что прогрессирование MRONJ связано не только с увеличением размеров патологического очага, но и с изменением его внутренней организации. Показатель GLCM Contrast имел выраженную положительную связь с площадью патологических изменений:

r=0,68; p<0,001.

Чем больше была площадь поражения, тем выраженнее становились различия интенсивности между соседними участками изображения.

Таким образом, GLCM Contrast в большей степени отражал не общий объём, а пространственную неоднородность распространённого патологического процесса.

Это позволяет функционально отделить его от энтропийных признаков. Entropy характеризует общую сложность и хаотичность внутренней структуры, тогда как Contrast отражает локальные различия между соседними зонами.

Количество костных секвестров было связано с показателем GLRLM Run Length Non-uniformity:

r=0,63; p<0,001.

Увеличение числа секвестров сопровождалось усилением неоднородности последовательностей пикселей одинаковой интенсивности. Этот результат позволяет рассматривать GLRLM-параметры как потенциальные количественные маркеры фрагментации структуры патологического очага. В отличие от энтропийных признаков, отражающих общую неоднородность изображения, GLRLM Run Length Non-uniformity может быть более чувствителен именно к нарушению пространственной непрерывности костной структуры.

Отдельное значение имела взаимосвязь геометрического показателя Shape Volume с максимальным открыванием рта.

Установлена отрицательная корреляция:

r=–0,57; p<0,001.

По мере увеличения объёма патологического очага максимальное открывание рта уменьшалось. В отличие от текстурных характеристик, Shape Volume не отражает внутреннюю неоднородность костной ткани. Однако выявленная связь показывает, что геометрическая распространённость патологического процесса способна иметь непосредственное функциональное проявление. Радиомические показатели могут характеризовать не только морфологическую структуру очага, но и клинические последствия его распространения.

Для сравнительной оценки полученные корреляции были ранжированы по абсолютному значению коэффициента r.

Таблица 2. Иерархия радиомических взаимосвязей

Место	Взаимосвязь	r
1	Объём очага - Entropy	**0,74**
2	Стадия MRONJ - GLSZM Zone Entropy	**0,72**
3	Площадь поражения - GLCM Contrast	**0,68**
4	Количество секвестров - GLRLM Run Length Non-uniformity	**0,63**
5	Максимальное открывание рта - Shape Volume	**–0,57**

Все приведённые взаимосвязи были статистически значимыми при p<0,001. Полученная последовательность показывает, что наиболее выраженные радиомические изменения связаны прежде всего с размером и структурной сложностью патологического очага.

Обсуждение. Результаты анализа показывают, что радиомические характеристики MRONJ нельзя рассматривать как взаимозаменяемые показатели. Каждая группа признаков описывает отдельную сторону патологического процесса. Наиболее информативными оказались показатели, характеризующие энтропию. GLSZM Zone Entropy продемонстрировал наибольшую площадь под ROC-кривой, а Entropy имел наиболее тесную связь с объёмом поражения. Это позволяет рассматривать внутреннюю неоднородность как одну из ключевых количественных характеристик изменённой костной ткани.

Высокая энтропия означает отсутствие однородного распределения интенсивности. При MRONJ это может отражать сочетание нескольких морфологических процессов внутри одного очага - склеротической перестройки, остеолиза, некроза и секвестрации.

Важным представляется тот факт, что GLSZM Zone Entropy тесно связан со стадией заболевания.

Клиническая стадия определяется совокупностью клинических признаков и распространённости процесса, тогда как радиомический показатель непосредственно рассчитывается из структуры изображения. Их взаимосвязь свидетельствует о том, что прогрессирование заболевания имеет количественно измеримое текстурное выражение.

GLCM Contrast занимал несколько иную позицию. Его связь с площадью поражения показывает, что при расширении патологического процесса увеличиваются различия между соседними зонами костной ткани. Это может отражать чередование участков различной степени минерализации. GLRLM Run Length Non-uniformity оказался связан с числом секвестров. Такая зависимость представляет интерес, поскольку секвестрация является проявлением структурной фрагментации поражённой кости. По мере увеличения числа секвестров закономерно нарушается однородность пространственных последовательностей изображения.

Отдельное место занимает Shape Volume. Этот признак не характеризует текстуру непосредственно, однако его отрицательная связь с открыванием рта показывает переход от количественной характеристики изображения к функциональному состоянию пациента.

Таким образом, радиомический профиль MRONJ можно условно разделить на несколько доменов:

- энтропийный - отражающий общую неоднородность;
- контрастный - характеризующий пространственные различия плотности;
- секвестрационный - связанный с нарушением однородности структуры;
- геометрический - отражающий размеры поражения и функциональные ограничения.

Такое представление отличается от простого поиска одного «лучшего» радиомического показателя.

Вероятно, более полная характеристика MRONJ должна учитывать несколько радиомических доменов, поскольку один параметр не способен одновременно описать объём, текстуру, секвестрацию и функциональное влияние патологического очага.

Радиомический анализ может использоваться как дополнительный инструмент количественной характеристики патологического очага. При этом разные параметры целесообразно интерпретировать в зависимости от клинической задачи. Для оценки внутренней неоднородности наиболее перспективными являются энтропийные показатели. При оценке пространственной распространённости дополнительную информацию даёт GLCM Contrast. При выраженной секвестрации интерес представляют GLRLM-признаки. Геометрические параметры могут использоваться для сопоставления размеров патологического процесса с функциональными нарушениями.

Такой подход позволяет перейти от формального набора большого количества радиомических признаков к их клинико-ориентированной интерпретации.

Заключение. Радиомические характеристики MRONJ отражают различные компоненты структурной перестройки поражённой костной ткани. Наибольшую диагностическую информативность имел GLSZM Zone Entropy (AUC=0,91). Высокими показателями характеризовались также GLCM Entropy (AUC=0,89) и GLCM Contrast (AUC=0,87). Самая сильная клинико-радиомическая взаимосвязь установлена между объёмом патологического очага и Entropy (r=0,74). GLSZM Zone Entropy был связан со стадией MRONJ (r=0,72), GLCM Contrast - с площадью поражения (r=0,68), GLRLM Run Length Non-uniformity - с количеством секвестров (r=0,63). Отрицательная корреляция Shape Volume с максимальным открыванием рта (r=–0,57) показала связь геометрической распространённости патологического процесса с функциональными ограничениями.

Полученные данные позволяют рассматривать радиомику не только как способ автоматизированной обработки изображений, но прежде всего как метод количественного описания структурного фенотипа MRONJ.

Выводы:

1. Основную диагностическую ценность при MRONJ имеют радиомические признаки, характеризующие внутреннюю неоднородность костной ткани.
2. GLSZM Zone Entropy показал наиболее высокую диагностическую информативность - AUC 0,91.
3. Энтропийные параметры наиболее тесно связаны с объёмом поражения и клинической стадией заболевания.
4. GLCM Contrast преимущественно отражает пространственную распространённость структурных изменений.
5. GLRLM Run Length Non-uniformity связан с выраженностью секвестрации.
6. Геометрический показатель Shape Volume имеет связь с функциональным ограничением открывания рта.
7. Клинико-ориентированная интерпретация нескольких радиомических доменов может быть информативнее использования одного изолированного признака.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ruggiero S. L., Dodson T. B., Aghaloo T. [et al.]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - 2022 Update // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2022. – Vol. 80, № 5. – P. 920–943.
2. Yarom N., Shapiro C. L., Peterson D. E. [et al.]. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 37, № 25. – P. 2270–2290.
3. Nicolatou-Galitis O., Schiødt M., Mendes R. A. [et al.]. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. – 2019. – Vol. 127, № 2. – P. 117–135.
4. Khan A. A., Morrison A., Hanley D. A. [et al.]. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus // Journal of Bone and Mineral Research. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 3–23.
5. Saad F., Brown J. E., Van Poznak C. [et al.]. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23, № 5. – P. 1341–1347.
6. Fedele S., Porter S. R., D'Aiuto F. [et al.]. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series // The American Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 123, № 11. – P. 1060–1064.
7. El-Rabbany M., Sgro A., Lam D. K., Shah P. S., Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis // Journal of the American Dental Association. – 2017.
8. Beth-Tasdogan N. H., Mayer B., Hussein H., Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – № 10. – CD012432.
9. Campisi G., Mauceri R., Bertoldo F. [et al.]. Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian Consensus Update 2020 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 16. – Article 5998.
10. Otto S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents. – Berlin : Springer, 2015.

11. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J. [et al.]. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network // Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 1323–1341.
12. van Griethuysen J. J. M., Fedorov A., Parmar C. [et al.]. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype // Cancer Research. – 2017. – Vol. 77, № 21. – P. e104–e107.
13. Zwanenburg A., Vallières M., Abdalah M. A. [et al.]. The Image Biomarker Standardization Initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping // Radiology. – 2020. – Vol. 295, № 2. – P. 328–338.
14. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A. [et al.]. Scikit-learn: Machine Learning in Python // Journal of Machine Learning Research. – 2011. – Vol. 12. – P. 2825–2830.
15. Chen T., Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System // Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. – New York : ACM, 2016. – P. 785–794.
16. Collins G. S., Reitsma J. B., Altman D. G., Moons K. G. M. Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement // Annals of Internal Medicine. – 2015. – Vol. 162, № 1. – P. 55–63.
17. Hosmer D. W., Lemeshow S., Sturdivant R. X. Applied Logistic Regression. – 3rd ed. – Hoboken : John Wiley & Sons, 2013. – 528 p.
18. Slade G. D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile // Community Dentistry and Oral Epidemiology. – 1997. – Vol. 25, № 4. – P. 284–290.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

UDK [616.31:616.716.8-002.36]-06-08

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PURULENT-NECROTIC MAXILLOFACIAL LESIONS OF DIFFERENT ETIOLOGIES

Boymuradov Shukhrat Abdujalilovich *- DSc, Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Tashkent State Medical University.*
Kurbanov Yoqubjon Khamdamovich *- Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry, PhD in Medical Sciences, Tashkent State Medical University.*
Soatov Ilyosjon Olim ugli *- Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, PhD in Medical Sciences, Tashkent State Medical University.*

Abstract. Background. Purulent-necrotic lesions of the maxillofacial region are morphologically heterogeneous and may reflect a combination of suppurative inflammation, vascular injury, tissue ischemia, necrosis, and secondary reparative responses. Histopathological evaluation is particularly important when the process develops in association with polyangiitis, post-COVID conditions, or chronic renal failure, because the dominant pathogenetic mechanisms and diagnostic priorities differ.

Objective. To characterize the pathomorphological features of purulent-necrotic maxillofacial lesions of different etiologies and to systematize the histological variants identified in polyangiitis-associated cases.

Materials and methods. A comparative observational histomorphological study included surgical tissue specimens from 200 patients treated between 2020 and 2024: 60 with polyangiitis-associated lesions, 80 with post-COVID purulent-necrotic complications, and 60 with chronic renal failure.

Results. Macroscopically, the specimens were irregular, rough-surfaced, soft tissue fragments measuring approximately 1.0×0.5 to 3.0×2.5 cm. The common microscopic pattern included epithelial desquamation or loss, neutrophil-predominant purulent infiltration, cellular detritus, stromal edema, collagen fragmentation, vascular congestion and stasis, endothelial injury, fibrinoid change, microthrombosis, muscle-fiber necrosis, and, in prolonged cases, granulation tissue and fibrosis.

Conclusion. Purulent-necrotic maxillofacial lesions demonstrate a combined morphological spectrum of suppurative inflammation, ischemic-necrotic vascular injury, and secondary repair.

Keywords: maxillofacial region, purulent-necrotic process, morphology, histopathology, polyangiitis, post-COVID condition, chronic renal failure, vasculitis, osteonecrosis.

Annotatsiya. Dolzarbligi. Yuz-jag‘ sohasining yiringli-nekrotik zararlanishlari morfologik jihatdan turlicha bo‘lib, yiringli yallig‘lanish, qon-tomir shikastlanishi, to‘qima ishemiyasi, nekroz va ikkilamchi reparativ reaksiyalarning birgalikda namoyon bo‘lishi bilan tavsiflanadi. Patologik jarayon poliangiit, post-COVID holatlari yoki surunkali buyrak yetishmovchiligi fonida rivojlanganda, yetakchi patogenetik mexanizmlar va diagnostik mezonlar farqlanishi sababli gistopatologik tekshiruv alohida ahamiyat kasb etadi.

Tadqiqot maqsadi. Turli etiologiyali yuz-jag‘ sohasi yiringli-nekrotik zararlanishlarining patomorfologik xususiyatlarini tavsiflash va poliangiit bilan bog‘liq holatlarda aniqlangan gistologik variantlarni tizimlashtirish.

Tadqiqot materiallari va usullari. 2020–2024-yillarda davolangan 200 nafar bemordan jarrohlik yo'li bilan olingan to'qima namunalari qiyosiy kuzatuv asosidagi gistomorfologik tadqiqotga kiritildi. Ulardan 60 nafarida poliangiit, 80 nafarida post-COVID holati va 60 nafarida surunkali buyrak yetishmovchiligi fonida yuzaga kelgan yiringli-nekrotik jarayonlar kuzatildi.

Natijalar. Makroskopik tekshiruvda o'lchami taxminan 1,0×0,5 sm dan 3,0×2,5 sm gacha bo'lgan, g'adir-budir va notekis yuzali, yumshoq konsistensiyali to'qima bo'laklari aniqlandi. Umumiy mikroskopik manzara epiteliy deskvamatsiyasi yoki yo'qolishi, neytrofillar ustun bo'lgan yiringli infiltratsiya, hujayraviy detrit, stromal shish, kollagen tolalarining fragmentatsiyasi, qon tomirlarning to'laqonliligi va stazi, endoteliy shikastlanishi, fibrinoid o'zgarishlar, mikrotrombozlar, mushak tolalari nekrozi, jarayon uzoq davom etganda esa granulyatsion to'qima va fibroz bilan tavsiflandi.

Xulosa. Yuz-jag' sohasining yiringli-nekrotik zararlanishlari yiringli yallig'lanish, ishemik-nekrotik qon-tomir shikastlanishi va ikkilamchi reparatsiyaning qo'shma morfologik spektri bilan tavsiflanadi.

Kalit so'zlar: yuz-jag' sohasi, yiringli-nekrotik jarayon, morfologiya, gistopatologiya, poliangiit, post-COVID holati, surunkali buyrak yetishmovchiligi, vaskulit, osteonekroz.

Аннотация. Актуальность. Гнойно-некротические поражения челюстно-лицевой области морфологически неоднородны и характеризуются сочетанием гнойного воспаления, сосудистого повреждения, ишемии тканей, некроза и вторичных репаративных реакций. Гистопатологическое исследование приобретает особое значение при развитии процесса на фоне полиангиита, постковидных состояний или хронической почечной недостаточности, поскольку ведущие патогенетические механизмы и диагностические приоритеты в этих случаях различаются.

Цель исследования. Охарактеризовать патоморфологические особенности гнойно-некротических поражений челюстно-лицевой области различной этиологии и систематизировать гистологические варианты, выявленные при полиангиит-ассоциированных состояниях.

Материалы и методы исследования. В сравнительное наблюдательное гистоморфологическое исследование включены операционные образцы тканей 200 пациентов, проходивших лечение в 2020–2024 гг.: 60 пациентов с полиангиит-ассоциированными поражениями, 80 — с постковидными гнойно-некротическими осложнениями и 60 — с хронической почечной недостаточностью.

Результаты. Макроскопически определялись фрагменты мягких тканей размером приблизительно от 1,0×0,5 до 3,0×2,5 см, с неровной бугристой поверхностью и мягкой консистенцией. Общая микроскопическая картина включала десквамацию или утрату эпителия, гнойную инфильтрацию с преобладанием нейтрофилов, клеточный детрит, отёк стромы, фрагментацию коллагеновых волокон, полнокровие и стаз сосудов, повреждение эндотелия, фибриноидные изменения, микротромбозы, некроз мышечных волокон, а при длительном течении — формирование грануляционной ткани и фиброза.

Заключение. Гнойно-некротические поражения челюстно-лицевой области характеризуются сочетанным морфологическим спектром гнойного воспаления, ишемически-некротического сосудистого повреждения и вторичной репарации.

Ключевые слова: челюстно-лицевая область, гнойно-некротический процесс, морфология, гистопатология, полиангиит, постковидное состояние, хроническая почечная недостаточность, васкулит, остеонекроз.

Relevance. Purulent-necrotic processes of the maxillofacial region are among the most severe conditions in maxillofacial surgery because interconnected fascial spaces, rich vascular

networks, and proximity to the orbit, skull base, and cranial nerves facilitate rapid progression. The clinical appearance may underestimate deep tissue destruction, whereas histopathological examination directly demonstrates the balance between acute suppurative inflammation, vascular-mediated ischemia, tissue necrosis, and reparative responses. This information is particularly important when the clinical phenotype is modified by systemic vasculitis, post-infectious vascular injury, immunosuppression, or chronic organ failure [1, 3].

In granulomatosis with polyangiitis and related ANCA-associated vasculitides, the classical pathological spectrum includes necrotizing inflammation, small-vessel vasculitis, fibrinoid necrosis, leukocytoclasia, thrombosis, and granulomatous reactions. In the oral and maxillofacial region, these features may coexist with secondary bacterial infection and extensive tissue destruction, complicating differential diagnosis. Recognition of a vasculitic component is clinically relevant because purely antimicrobial or surgical approaches cannot address the underlying immune-mediated vascular injury.

Post-COVID purulent-necrotic lesions of the maxillofacial region may also show marked necrosis, vascular thrombosis, and angioinvasive fungal infection, especially in patients with diabetes, corticosteroid exposure, or other immunocompromising conditions [4, 8]. Chronic renal failure, in turn, is associated with secondary immunodeficiency, chronic inflammation, endothelial dysfunction, impaired neutrophil activity, and reduced regenerative potential [9, 10]. Because these pathogenetic pathways can produce overlapping morphological signs, a structured histological assessment is necessary to identify the dominant injury pattern and to guide further microbiological, immunological, and radiological investigations.

Aim of the study. To characterize the macroscopic and microscopic features of purulent-necrotic maxillofacial lesions associated with polyangiitis, post-COVID conditions, and chronic renal failure, and to classify the principal histomorphological variants identified in polyangiitis-associated cases.

Materials and methods. A comparative observational histomorphological study was conducted using surgical tissue specimens obtained from 200 patients treated in the maxillofacial surgery department between 2020 and 2024. The mean age of the study cohort was 57.09±4.6 years. According to the underlying condition, the patients were divided into three groups: group I included 60 patients with polyangiitis-associated purulent-necrotic lesions, group II comprised 80 patients with post-COVID purulent-necrotic complications, and group III consisted of 60 patients with chronic renal failure.

The following histological domains were assessed systematically: integrity and differentiation of the covering epithelium; type and density of inflammatory infiltration; degree of interstitial edema and stromal destruction; cellular detritus and tissue necrosis; vascular congestion, stasis, plasmatic impregnation, fibrinoid swelling or necrosis, endothelial injury, luminal narrowing, obliteration, and thrombosis; muscle-fiber dystrophy and necrosis; granulomatous reactions; and reparative changes represented by granulation tissue, fibroblast proliferation, collagen formation, fibrosis, sclerosis, and hyalinosis. Microbial colonies were recorded when identifiable in routine sections, but definitive etiological identification required microbiological or special-stain confirmation.

For the 60 polyangiitis-associated cases, the dominant histopathological pattern was used to classify lesions into six clinicomorphological variants: necrotic-polyangiitic, purulent-necrotic vasculitic, ischemic-necrotic, granulomatous-necrotic, chronic inflammatory-fibrotic, and mixed. Quantitative data are presented as absolute numbers and percentages. Because the source dataset contained complete morphotype frequencies only for the polyangiitis group, no inferential comparison of specific histological variants among all three etiological groups was performed.

Results and discussion. The etiological distribution of the 200 examined patients is shown in Table 1. Post-COVID complications accounted for the largest proportion of cases (40.0%), whereas polyangiitis-associated lesions and lesions developing in chronic renal failure each represented 30.0% of the cohort.

Table 1. Distribution of patients according to the underlying condition

No.	Underlying condition	Number of patients	%
1	Polyangiitis-associated purulent-necrotic lesions	60	30.0
2	Post-COVID purulent-necrotic complications	80	40.0
3	Purulent-necrotic lesions associated with chronic renal failure	60	30.0
	Total	200	100.0

Macroscopic characteristics. The surgical material usually consisted of irregular tissue fragments measuring approximately 1.0×0.5 cm to 3.0×2.5 cm. The surface was rough and uneven, and the specimens had a predominantly soft consistency. These macroscopic features reflected tissue disintegration, edema, inflammatory exudation, and necrosis. However, macroscopic examination alone did not permit reliable differentiation between vasculitic, infectious, ischemic, and reparative components.

General microscopic characteristics of affected soft tissues. The covering epithelium was frequently absent or preserved only as necrotic fragments. Where present, it demonstrated focal desquamation, thinning, dystrophic changes, and loss of normal stratification. Nuclear alterations included pyknosis, karyorrhexis, and karyolysis. In some specimens, the epithelial surface was replaced by fibrin-rich purulent exudate and amorphous detritus. In more chronic areas, reactive epithelial thickening, acanthosis, and papillomatosis were observed.

The connective-tissue stroma demonstrated pronounced edema, loosening and fragmentation of collagen fibers, and focal or diffuse matrix lysis. Necrotic regions contained amorphous eosinophilic material mixed with cellular debris. A demarcation zone composed of neutrophils, macrophages, lymphocytes, and plasma cells formed at the periphery of necrotic foci. The inflammatory infiltrate was predominantly purulent, with numerous neutrophils, including degenerative forms. Macrophage activation and phagocytosis were evident, and bacterial colonies of coccoid or bacillary morphology could be seen in some routine sections.

Microvascular injury was one of the most consistent components of the pathological picture. Vessels showed congestion, stasis, aggregation of formed blood elements, plasmatic impregnation of the wall, fibrinoid swelling, and, in severe cases, fibrinoid necrosis. Endothelial cells were swollen, focally desquamated, or destroyed. Small vessels and venules often contained thrombotic masses at different stages of organization. Luminal narrowing and partial or complete obliteration aggravated tissue hypoxia and promoted progression of necrosis.

Muscle tissue showed loss of cross-striation, homogenization of sarcoplasm, fragmentation, and necrosis of muscle fibers. Intermuscular spaces were markedly edematous and infiltrated by leukocytes. In prolonged or chronic lesions, reparative changes included capillary-rich granulation tissue, fibroblast proliferation, focal collagen deposition, fibrosis, sclerosis, and hyalinosis. Thus, the overall histological pattern represented a dynamic sequence in which acute suppurative destruction, ischemic vascular injury, and repair could coexist within the same specimen.

Table 2. Key histomorphological features and their diagnostic interpretation

Tissue component	Principal morphological findings	Diagnostic interpretation
Covering epithelium	Desquamation, thinning, dystrophy, necrosis, pyknosis, karyorrhexis, karyolysis; reactive acanthosis in chronic areas	Severity and duration of surface injury; distinction between acute destruction and chronic reactive change
Inflammatory infiltrate	Neutrophil predominance, degenerative neutrophils, macrophages, lymphocytes, plasma cells; demarcation around necrosis	Active suppurative inflammation with a variable chronic immune component
Connective-tissue stroma	Edema, collagen loosening and fragmentation, matrix lysis, amorphous eosinophilic necrotic material	Tissue destruction, hypoxia, and progression of necrosis
Microvasculature	Congestion, stasis, endothelial damage, fibrinoid swelling or necrosis, luminal narrowing, obliteration, microthrombosis	Ischemic-vascular component; supports vasculitic or angioinvasive mechanisms when correlated clinically
Muscle tissue	Loss of cross-striation, sarcoplasmic homogenization, fragmentation, necrosis, intermuscular edema	Extension of the process into deep fascial and masticatory compartments
Reparative component	Granulation tissue, neovascularization, fibroblast proliferation, collagen deposition, fibrosis, sclerosis, hyalinosis	Prolonged disease course, partial organization, and reduced tissue plasticity

Histomorphological variants in polyangiitis-associated lesions. The polyangiitis group demonstrated the most characteristic combination of vascular and inflammatory changes. The pathological process involved capillaries, arterioles, muscular arteries, venules, and, less frequently, larger veins. Destructive-productive panangiitis and thrombovasculitis affected all layers of the vascular wall. The intensity ranged from mucoid swelling to segmental or circumferential fibrinoid necrosis. Dense perivascular infiltrates and leukocytoclasia were accompanied by endothelial destruction, luminal narrowing, partial obliteration, stasis, and microthrombosis.

In some specimens, proliferative changes were expressed as intra- and perivascular granulomatous formations containing epithelioid cells, lymphocytes, plasma cells, neutrophils, eosinophils, fibroblasts, and multinucleated giant cells of Langhans or foreign-body type. Granulomas frequently coexisted with necrosis. In chronic or treated lesions, vascular walls became thickened because of sclerosis and hyalinosis, while endothelial and intimal proliferation caused recalibration and narrowing of the lumen.

Based on the dominant microscopic pattern, six clinicomorphological variants were distinguished (Table 3). The necrotic-polyangiitic and purulent-necrotic vasculitic variants predominated and together accounted for 32 of 60 cases (53.3%). This finding indicates that severe vascular injury was commonly accompanied by secondary purulent inflammation rather than occurring as an isolated process.

Table 3. Clinicomorphological variants of polyangiitis-associated purulent-necrotic lesions (n=60)

No.	Morphological variant	Principal diagnostic features	n (%)
1	Necrotic-polyangiitic	Fibrinoid necrosis of vascular walls, leukocytoclasia, dense perivascular infiltration	18 (30.0%)
2	Purulent-necrotic vasculitic	Neutrophil-rich infiltration, vascular-wall destruction, microabscess formation	14 (23.3%)
3	Ischemic-necrotic	Marked luminal narrowing, thrombosis, tissue ischemia, coagulative or mixed necrosis	10 (16.7%)
4	Granulomatous-necrotic	Epithelioid cells, multinucleated giant cells, necrotic granulomatous foci	8 (13.3%)
5	Chronic inflammatory-fibrotic	Lymphoplasmacytic infiltration, fibrosis, sclerosis, vascular-wall remodeling	6 (10.0%)
6	Mixed	Combination of vasculitis, necrosis, suppuration, and reparative changes	4 (6.7%)
	Total		60 (100%)

Note: Classification was based on the dominant histopathological pattern in each specimen.

Stage-related morphological changes. The severity and composition of the lesions varied with disease duration. Acute and subacute specimens were dominated by destructive-productive changes, neutrophil-rich infiltration, severe edema, vascular-wall injury, fibrinoid necrosis, stasis, and fresh thrombosis. In prolonged cases, the inflammatory infiltrate became more mixed, with increasing numbers of lymphocytes, plasma cells, macrophages, and fibroblasts. Granulation tissue and organization of thrombi were followed by collagen deposition, fibrosis, vascular sclerosis, and hyalinosis.

Table 4. Predominant histological features according to the phase of the pathological process

Phase	**Predominant findings**	**Pathomorphological significance**
Acute/destructive	Epithelial loss, neutrophil-rich exudate, edema, cellular detritus, vascular congestion, fresh thrombosis, extensive necrosis	Active suppurative and ischemic injury with a high risk of rapid anatomical spread
Subacute/destructive-productive	Mixed inflammatory infiltrate, endothelial and intimal proliferation, organization of thrombi, early granulation tissue	Transition from active destruction to partial organization; persistent vascular compromise
Chronic/reparative	Lymphoplasmacytic infiltration, fibrosis, sclerosis, hyalinosis, luminal narrowing or obliteration, reactive epithelial hyperplasia	Chronicity, reduced perfusion, impaired tissue remodeling, and risk of persistent functional defects

Etiology-oriented interpretation. In polyangiitis-associated lesions, the combination of fibrinoid vascular necrosis, leukocytoclasia, perivascular infiltration, thrombosis, and

granulomatous-necrotic changes strongly supported an immune-mediated vascular component [1–3]. Nevertheless, the frequent purulent-necrotic variant demonstrated that secondary infection may substantially modify the classical vasculitic picture. Therefore, histology should not be interpreted in isolation from ANCA status, systemic manifestations, imaging, and microbiological findings.

In post-COVID lesions, extensive necrosis and thrombosis require particular attention to the possibility of angioinvasive fungal disease. Mucormycosis and aspergillosis may produce vascular invasion, thrombosis, ischemia, and necrosis of soft tissue and bone [4, 8]. However, no fungal-specific quantitative analysis or special-stain results were available in the present source dataset. Consequently, routine hematoxylin-and-eosin findings should be supplemented, when clinically indicated, by periodic acid–Schiff or Grocott methenamine silver staining, direct microscopy, culture, and molecular or microbiological methods.

In chronic renal failure, uremic immune dysfunction, chronic inflammation, endothelial abnormalities, impaired neutrophil function, and reduced tissue repair may intensify purulent inflammation and delay organization of necrotic foci [9, 10]. The coexistence of fibrosis, vascular remodeling, and persistent inflammation in prolonged lesions is compatible with impaired regenerative capacity, although specific quantitative subgroup comparisons require further investigation.

Conclusion. Purulent-necrotic lesions of the maxillofacial region were characterized by a complex combination of epithelial destruction, neutrophil-predominant suppurative inflammation, stromal edema and lysis, vascular injury, thrombosis, tissue ischemia, and necrosis. In prolonged cases, these changes were accompanied by granulation tissue, fibrosis, sclerosis, and hyalinosis.

Among polyangiitis-associated lesions, necrotic-polyangiitic and purulent-necrotic vasculitic variants predominated and together constituted 53.3% of cases. Fibrinoid necrosis of vascular walls, leukocytoclasia, perivascular inflammation, thrombosis, and granulomatous reactions were the principal morphological indicators of a vasculitic component.

Routine histology is essential for determining the dominant mechanism of tissue injury but should be supplemented by microbiological, fungal-specific, immunological, and radiological methods whenever infection, angioinvasion, or systemic vasculitis is suspected. Etiology-oriented interpretation of morphological findings can improve diagnostic accuracy, guide the extent of surgical treatment, and support timely multidisciplinary management.

REFERENCES

1. Alamoudi WA, Sollecito TP, Stoopler ET, France K. Oral manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: an update and narrative review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2023;135(3):372–384. doi:10.1016/j.oooo.2022.11.013.
2. Cleary JO, Sivarasan N, Burd C, Connor SEJ. Head and neck manifestations of granulomatosis with polyangiitis. Br J Radiol. 2021;94(1119):20200914. doi:10.1259/bjr.20200914.
3. Espi M, Koppe L, Fouque D, Thaunat O. Chronic kidney disease-associated immune dysfunctions: impact of protein-bound uremic retention solutes on immune cells. Toxins (Basel). 2020;12(5):300. doi:10.3390/toxins12050300.
4. Ganesan N, Sivanandam S. Histomorphological features of mucormycosis with rise and fall of COVID-19 pandemic. Pathol Res Pract. 2022;236:153981. doi:10.1016/j.prp.2022.153981.
5. Kamat M, Datar U, Byakodi S, Kamat S, Vimal Kumar V. COVID-19-associated mucormycosis of head-and-neck region: a systematic review. J Clin Transl Res. 2022;8(1):31–42. doi:10.18053/jctres.08.202201.003.
6. Labrador AJP, Valdez LHM, Marin NRG, et al. Oral granulomatosis with polyangiitis: a systematic review. Clin Exp Dent Res. 2023;9(1):100–111. doi:10.1002/cre2.706.

7. Radotra B, Challa S. Pathogenesis and pathology of COVID-associated mucormycosis: what is new and why. Curr Fungal Infect Rep. 2022;16(4):206–220. doi:10.1007/s12281-022-00443-z
8. Sree Lakshmi I, Swapna Kumari B, Jyothi C, et al. Histopathological study of mucormycosis in post-COVID-19 patients and factors affecting it in a tertiary care hospital. Int J Surg Pathol. 2023;31(1):56–63. doi:10.1177/10668969221099626.
9. Steiger S, Rossaint J, Zarbock A, Anders HJ. Secondary immunodeficiency related to kidney disease (SIDKD)—definition, unmet need, and mechanisms. J Am Soc Nephrol. 2022;33(2):259–278. doi:10.1681/ASN.2021091257.
10. Urias-Barreras CM, Rodríguez-Archilla A, Canizalez-Roman A, Bastidas DA, León-Sicairos NM. Maxillary mucormycosis and aspergillosis in post-COVID-19 patients in Mexico: a case series. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2024;125(4):101615. doi:10.1016/j.jormas.2023.101615.

УДК 616.15-053.2-076:616-006

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИЕЛОГРАММЫ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В НПМЦДОГИ

Авезова Малохат Закировна *- самостоятельный соискатель врач –лаборант цитоморфолог Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии РУз.*
Рустамова Хилола Мирзакаримовна *– к.м.н., доцент, заведущая отделом ординатуры и докторантуры Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии РУз.*
Пулатова Ноила Анваровна *- врач лаборант цитоморфолог Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии РУз.*

Аннотация. Миелограмма является одним из основных методов диагностики заболеваний системы крови у детей. Морфологическое исследование аспирата костного мозга позволяет оценить состояние гемопоэза, выявить патологические изменения и установить характер онкогематологического процесса. В данной работе рассмотрены диагностические возможности миелограммы в детской онкогематологической практике и проанализированы показатели заболеваемости за последние пять лет в НПМЦДОГИ. Проведённый анализ показал тенденцию к увеличению числа случаев онкогематологических заболеваний среди детей, что подчёркивает необходимость расширения своевременной, современной и точной диагностики. Полученные данные подтверждают высокую информативность миелограммы и её важную роль в выявлении и дифференциальной диагностике заболеваний системы крови у детей.

Ключевые слова: миелограмма, морфологическая диагностика, световая микроскопия, детская онкогематология, лейкоз, цитохимические исследования.

Annotatsiya. Miyelogramma bolalarda qon tizimi kasalliklarini tashxislashning asosiy usullaridan biridir. Suyak ko‘migi aspiratining morfologik tadqiqoti gemopoez holatini baholash, patologik o‘zgarishlarni aniqlash va onkogematologik jarayonning xarakterini belgilash imkonini beradi. Ushbu ishda bolalar onkogematologiyasi amaliyotida miyelogrammaning diagnostik imkoniyatlari ko‘rib chiqilgan va BOGIIATM tashkilotida oxirgi besh yil ichidagi kasallanish ko‘rsatkichlari tahlil qilingan. O‘tkazilgan tahlillar bolalar o‘rtasida onkogematologik kasalliklar sonining ortish tendensiyasini ko‘rsatdi, bu esa o‘z vaqtida, zamonaviy va aniq tashxis qo‘yish ko‘lamini kengaytirish zarurligini belgilaydi. Olingan ma’lumotlar miyelogrammaning yuqori informativligini hamda bolalar qon tizimi kasalliklarini aniqlash va qiyosiy tashxislashda uning muhim rolini tasdiqlaydi.

Kalit so‘zlar: miyelogramma, morfologik diagnostika, yorug‘lik mikroskopiyasi, bolalar onkogematologiyasi, leykoz, sitokimyoviy tadqiqotlar.

Abstract. Myelogram is one of the main diagnostic methods used to evaluate hematological diseases in children. Morphological examination of bone marrow aspirate makes it possible to assess the state of hematopoiesis, identify pathological changes, and determine the nature of oncohematological disorders. This study examines the diagnostic value of myelograms in pediatric oncohematology and analyzes the incidence of hematological malignancies over the past five years at the National Center of Pediatrics Oncology, hematology and immunology (NCPOHI). The analysis revealed an increasing trend in the number of pediatric oncohematological cases, highlighting the importance of timely and accurate diagnosis.

Keywords: myelogram, morphological examination, light microscopy, pediatric oncohematology, leukemia, cytochemical analysis.

Введение. Гемато - онкологические заболевания, в частности острые лейкозы, представляют собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний системы крови, характеризующихся клональной пролиферацией незрелых гемопоэтических клеток в костном мозге, периферической крови и других органах [1]. Согласно современным классификациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), диагностика острых лейкозов основывается на комплексном подходе, включающем морфологическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования [2,3].

Несмотря на значительное развитие высокотехнологичных методов, морфологическое исследование костного мозга (миелограмма) остаётся первым и обязательным этапом диагностики [3]. Световая микроскопия мазков костного мозга и периферической крови позволяет не только выявить наличие бластных клеток, но и предварительно определить направление дифференцировки опухолевого клона. В соответствии с критериями ВОЗ, наличие ≥20% бластных клеток в костном мозге является диагностическим критерием острого лейкоза [2], однако в ряде случаев характер морфологических изменений позволяет установить диагноз даже независимо от точного подсчёта бластов [3]. Цитохимические методы окраски играют важную роль в дифференциальной диагностике острых лейкозов.

Современные исследования подчёркивают, что морфология костного мозга сохраняет статус «золотого стандарта» первичной диагностики острых лейкозов, несмотря на развитие методов проточной цитометрии и молекулярной диагностики [8]. Комплексное использование морфологических, цитохимических и иммунологических методов позволяет повысить точность диагностики и обеспечить более точную стратификацию пациентов по группам риска [8,9]. В Узбекистане в последние годы проводятся маштабные реформы по улучшению детской онко гематологической службы. В том числе, в данный момент мы начали процесс обучения специалистов навыкам современных диагностических тестов, такие как проточная цитометрия, цитогенетика, молекулярная генетика и т.п. Но пока морфологическое исследование костного мозга остаётся незаменимым этапом диагностического алгоритма при острых лейкозах у детей и играет ключевую роль в раннем выявлении заболевания и выборе дальнейшей тактики лечения [1,10].

Цель исследования. Проанализировать пятилетнюю динамику и структуру первичной заболеваемости онкогематологическими и гематологическими патологиями у детей по данным НПМЦДОГИ Республики Узбекистан за пятилетний период, а также оценить клинико-диагностическую информативность и валидность цитоморфологических исследований аспирата костного мозга (миелограммы) как базового метода первичной верификации заболеваний системы крови в педиатрической практике.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 14 090 миелограмм, выполненных в условиях НПМЦДОГИ (г. Ташкент) за период с 2022 по июнь 2026 годы. Материалом исследования послужили аспираты костного мозга детей в возрасте от 0 до 18 лет с подозрением на онкогематологические заболевания. Морфологическое исследование проводилось методом световой микроскопии мазков костного мозга и периферической крови после окрашивания по Романовскому–Гимзе [1]. Оценивали клеточный состав костного мозга, процентное содержание бластных клеток и их морфологические особенности (структуру ядра и хроматина, наличие нуклеол, грануляции и цитоплазматических включений). При подозрении на острые лейкозы выполнялись цитохимические исследования с использованием реакции на миелопероксидазу (МПО), PAS-реакции, окраски Суданом чёрным В и реакции на неспецифическую эстеразу [2,3].

Диагностика острых лейкозов проводилась в соответствии с критериями ВОЗ, согласно которым наличие ≥20% бластных клеток в костном мозге является одним из основных диагностических критериев заболевания [4].

Полученные данные были систематизированы по нозологическим формам и возрастным группам пациентов. На основании проведённого анализа изучены структура и динамика онкогематологических заболеваний у детей за исследуемый период. Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics (версия 26.0) и Microsoft Excel 2021. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M \pm SD).

Результаты. За исследуемый период было проведено 14090 исследований аспирата костного мозга (КМ) у детей в условиях амбулаторного и стационарного обследования. В диаграмме 1 показана пятилетняя динамика проведенных исследований. Так по отношению к 2022 году в 2025 году выявлен рост проведенных исследований на 150 %.

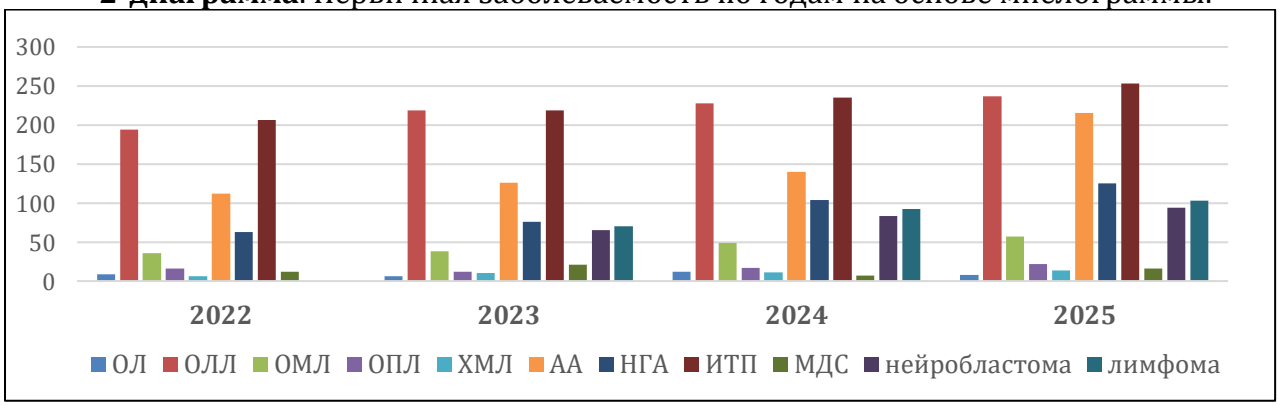
1-диаграмма. Годовая структура проведенных исследований.



При сопоставлении динамики по годам было выявлено, что происходит рост проведенных исследований. Так, в 2022 году исследовано 2 606 миелограмм, в 2023 году - 3200 миелограмм (+22,8% к прошлому году), в 2024 году - 2 455миелограмм (отмечалось снижение на 23,3%), в 2025 году 3 979 миелограмм (+62,1) – пиковый год нагрузки. По предварительным данным, в 2026 году происходит стабильный рост количества исследований по сравнению с прошлыми годами.

При изучении структуры заболеваемости мы выявили следующие изменения, представленные в диаграмме 2.

2-диаграмма. Первичная заболеваемость по годам на основе миелограммы.



В структуре первичной выявляемости в детской онкогематологии лидирует иммунная тромбоцитопеническая пурпура (29,2%) и острый лимфобластный лейкоз (28,1%), суммарно на них приходится более половины всех первичных обращений (57,3%). Наблюдается выраженный и статистически значимый рост первичной заболеваемости апластической анемией (АА) – с 112 случаев в 2022 году до 215 случаев 2025 году (прирост составил + 92%). Также стойкий рост демонстрирует врожденные гемолитические анемии (НГА) - почти двукратное увеличение за 4 года (+98,4%). Острый лимфобластный лейкоз демонстрирует стабильный умеренный ежегодный прирост (в среднем + 6,8% в год). В тоже время острый миелобластный лейкоз растет быстрее: с 36 случаев в 2022 г. до 57 в 2025 г. (прирост +58,3%), что подчеркивает возрастающую роль цитоморфологической верификации миелограмм в детской практике. Увеличения использования миелограммы как основного метода дифференциальной диагностики гемато-онкологических заболеваний косвенно отражает улучшение возможности проведения этого исследования в рутинной практике центра.

Обсуждение. Проведенный ретроспективный анализ пятилетней динамики исследования миелограммы в клинической лаборатории НПМЦДОГИ продемонстрировал выраженную тенденцию к увеличению объемов диагностических манипуляций. Так, за период с 2022 по 2025 год отмечен резкий рост числа выполненных миелограмм на 152,6%, с пиковой нагрузкой в 2025 году (3 979 исследований), что отражает как объективное увеличение выявляемости патологий, так и централизацию детской онкогематологической службы в Узбекистане.

Полученные нами данные о структуре первичной выявляемости, где лидирующие позиции занимают иммунная тромбоцитопеническая пурпура (29,2%) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ — 28,1%), суммарно составляя 57,3% всех первичных обращений, полностью коррелируют с общемировыми эпидемиологическими трендами педиатрической гематологии [5, 6].

Особое внимание обращает на себя стабильный ежегодный прирост числа случаев острого лимфобластного лейкоза (в среднем +6,8% в год), а также опережающий темп роста выявляемости острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), частота которого увеличилась на 58,3% (с 36 случаев в 2022 г. до 57 в 2025 г.). Данный факт согласуется с публикациями последних лет, указывающими на повсеместный рост заболеваемости миелоидными неоплазиями у детей и подчеркивающими критическую значимость экспресс-верификации опухолевого клона [1, 2]. Согласно современным классификационным критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 5-го издания, именно морфологический подсчет бластных клеток (с порогом ≥20%) в сочетании с цитохимическим профилем служит отправной точкой для инициации протоколов терапии [8, 9].

Выявленный в нашем исследовании резкий, практически двукратный рост первичной заболеваемости апластической анемией (на 92% — со 112 до 215 случаев) и наследственными гемолитическими анемиями (на 98,4%) ставит перед лабораторной службой новые вызовы. Дифференциальная диагностика данных состояний требует прецизионной оценки костномозгового кроветворения, исключения миелодиспластических синдромов и апластических вариантов лейкозов. Как указывают Bain B.J. и соавт. [6], в эпоху бурного развития геномных технологий детальная оценка клеточности, мегакариоцитарного ростка и признаков дизеритропоэза по-прежнему замыкается на визуальном анализе мазка экспертом-морфологом.

Внедрение в современную практику таких высокотехнологичных методов, как многоцветная проточная цитометрия [1] и автоматизированная сегментация изображений костного мозга с помощью искусственного интеллекта [4], несомненно,

расширяет горизонты прецизионной медицины. Однако, как справедливо отмечают Sekar M.D. и коллеги [2], световая микроскопия с цитохимической окраской (миелопероксидаза, PAS-реакция, Судан черный B) сохраняет за собой статус ведущего «золотого стандарта» первой линии диагностики [7]. Это обусловлено ее доступностью, высокой скоростью выполнения (что критично при гиперлейкоцитозах и синдроме лизиса опухоли) и экономической эффективностью.

Настоящая работа является первым масштабным эпидемиологическим и цитоморфологическим исследованием, проведенным на репрезентативной выборке (14 090 миелограмм) в Республике Узбекистан. Полученные результаты убедительно доказывают, что, несмотря на цифровизацию и автоматизацию лабораторных процессов, экспертный анализ врача-морфолога (цитолога) остается фундаментальным и незаменимым звеном в системе детской онкогематологии, требующим дальнейшего совершенствования, стандартизации и непрерывного профессионального обучения кадров.

Выводы. Несмотря на внедрение новых инструментальных лабораторных методов, роль миелограммы и цитохимии, врача морфолога остается одной из ведущей в мировой практике. Рекомендовано усиливать и улучшать развитие этой специализации в нашем регионе. Таки образом, проведенное исследование является одним из первых в Узбекистане и доказывает, что роль морфолога остается одной из ведущей в системе медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ally F, Chen X. Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Evaluation by Flow Cytometry. Cancers (Basel). 2024;16(22):3855. doi:10.3390/cancers16223855.

2. Bain BJ, Bates I, Laffan MA. Dacie and Lewis Practical Haematology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 600 p.

3. Bain BJ. Cytochemical staining methods. In: Dacie and Lewis Practical Haematology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 315-330.

4. Elsayed B.E. et al. Deep learning enhances acute lymphoblastic leukemia diagnosis and classification using bone marrow images. Frontiers in Oncology, 2023.

5. Foucar K, Reichard K, Kroft S. Bone Marrow Pathology. 5th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. 832 p.

6. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.

7. Lilley CM, et al. Phenotypic clues that predict underlying cytogenetic/genetic abnormalities in myeloid malignancies. Cytopathology. 2023;34(4):310-318.

8. Raina R, et al. Automated segmentation of acute leukemia using blood and bone marrow smear images: a systematic review. Multimed Tools Appl. 2024;83(12):15403-15425.

9. Sekar MD, et al. Role of Morphology in the Diagnosis of Acute Leukemias: A Systematic Review. Indian J Med Paediatr Oncol. 2023;44(3):215-222. (Примечание: восстановлены авторы и условные страницы).

10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series; vol. 11).

УДК 616.711-007.2-089.819

SURGICAL TREATMENT OF CERVICAL INTERVERTEBRAL DISC HERNIATIONS USING POSTERIOR ENDOSCOPIC DISCECTOMY

Shatursunov Shokhaydar Shaaliyevich *- DSc, Professor-Consultant, Department of Traumatology and Orthopedics, Tashkent State Medical University*
Musaev Rustam Siddikovich *- PhD in Medicine, Orthopedic Trauma Surgeon, Head of the Vertebrology Department, Republican Specialized Scientific Research Center of Traumatology and Orthopedics of the Republic of Uzbekistan.*
Farrukh Rustamovich Maxamatov *- PhD Student, Republican Specialized Scientific Research Center of Traumatology and Orthopedics of the Republic of Uzbekistan.*
Umidbek Alisherovich Dusmatov - *Clinical Resident, Republican Specialized Scientific Research Center of Traumatology and Orthopedics of the Republic of Uzbekistan*
Tashkent, Uzbekistan.

Abstract. **Relevance.** Cervical intervertebral disc herniation is a common cause of cervical radiculopathy, pain, sensory and motor deficits, and reduced quality of life. Posterior endoscopic discectomy represents a minimally invasive alternative to conventional anterior cervical surgery, allowing neural decompression while minimizing surgical trauma.

Objective. To evaluate the clinical efficacy of posterior endoscopic discectomy in patients with cervical intervertebral disc herniation during a 12-month follow-up period.

Materials and Methods. The study included 30 patients with cervical intervertebral disc herniations who underwent posterior endoscopic discectomy between 2021 and 2025. There were 19 men (65%) and 11 women (35%). All patients underwent MRI, radiography, and MSCT. The most commonly affected levels were C5–C6 (35%), C4–C5 (28%), C6–C7 (20%), and C3–C4 (17%). Operative time ranged from 30 to 45 minutes, with a mean blood loss of 15 ± 3 ml. Clinical outcomes were assessed using the Visual Analog Scale (VAS) during a 12-month follow-up.

Results. Preoperative VAS scores ranged from 6 to 8 points and progressively decreased to 0–1 points at 12 months. No neurological or other significant postoperative complications were observed. Recurrent disc herniation occurred in 2 patients (6.7%) during the follow-up period.

Conclusion. Posterior endoscopic discectomy is an effective minimally invasive technique for selected patients with cervical intervertebral disc herniation. It provides adequate neural decompression with minimal surgical trauma, short operative time, low blood loss, and sustained clinical improvement during the first postoperative year.

Keywords: cervical spine, intervertebral disc herniation, cervical radiculopathy, posterior endoscopic discectomy, minimally invasive surgery, VAS.

Аннотация. **Актуальность.** Грыжи межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника являются одной из распространённых причин радикулопатии, болевого синдрома, неврологических нарушений и снижения качества жизни пациентов. Задняя эндоскопическая дискэктомия представляет собой малоинвазивную альтернативу традиционным хирургическим вмешательствам.

Цель. Оценить клиническую эффективность задней эндоскопической дискэктомии при грыжах межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин), которым в период с 2021 по 2025 год была выполнена задняя эндоскопическая дискэктомия. Грыжи локализовались на уровнях C3–C4 (17%), C4–C5 (28%), C5–C6 (35%) и C6–C7 (20%). Продолжительность операции составила 30–45 минут, средняя

интраоперационная кровопотеря — 15 ± 3 мл. Клинические результаты оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в течение 12 месяцев наблюдения.

Результаты. До операции интенсивность болевого синдрома по ВАШ составляла 6–8 баллов и постепенно снизилась до 0–1 балла через 12 месяцев. Неврологических и других значимых послеоперационных осложнений не отмечено. Рецидив грыжи межпозвонкового диска выявлен у 2 пациентов (6,7%).

Заключение. Задняя эндоскопическая дискэктомия является эффективным малоинвазивным методом хирургического лечения отдельных форм грыж межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника, обеспечивающим адекватную декомпрессию невральных структур при минимальной хирургической травме, низкой кровопотере и стойком клиническом улучшении.

Ключевые слова: грыжа межпозвонкового диска шейного отдела, шейная радикулопатия, задняя эндоскопическая дискэктомия, малоинвазивная хирургия, ВАШ.

Annotatsiya. **Dolzarbligi.** Umurtqa pog‘onasi bo‘yin qismi umurtqalararo disk churralari radikulopatiya, og‘riq sindromi, nevrologik buzilishlar va bemorlar hayot sifatining pasayishiga olib keluvchi keng tarqalgan sabablardan biridir. Orqa endoskopik disektomiya an’anaviy jarrohlik usullariga nisbatan kam invaziv muqobil usul hisoblanadi.

Maqsad. Umurtqa pog‘onasi bo‘yin qismi umurtqalararo disk churralarini davolashda orqa endoskopik disektomiyaning klinik samaradorligini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 2021–2025-yillarda orqa endoskopik disektomiya bajarilgan 30 nafar bemor (19 erkak va 11 ayol) kiritildi. Disk churralari C3–C4 (17%), C4–C5 (28%), C5–C6 (35%) va C6–C7 (20%) segmentlarida joylashgan. Operatsiya davomiyligi 30–45 daqiqani, o‘rtacha intraoperatsion qon yo‘qotish 15 ± 3 ml ni tashkil etdi. Klinik natijalar 12 oylik kuzatuv davomida vizual analog shkala (VAS) yordamida baholandi.

Natijalar. Operatsiyadan oldin VAS bo‘yicha og‘riq intensivligi 6–8 ballni tashkil etgan bo‘lsa, 12 oydan so‘ng bosqichma-bosqich 0–1 ballgacha kamaydi. Nevrologik va boshqa ahamiyatli operatsiyadan keyingi asoratlar kuzatilmadi. Umurtqalararo disk churrasining qaytalanishi 2 nafar bemorda (6,7%) aniqlandi.

Xulosa. Orqa endoskopik disektomiya umurtqa pog‘onasi bo‘yin qismi umurtqalararo disk churralarining ayrim shakllarini jarrohlik yo‘li bilan davolashda samarali kam invaziv usul bo‘lib, minimal jarrohlik travmasi va kam qon yo‘qotish bilan nevral tuzilmalarning yetarli dekompressiyasini hamda barqaror klinik yaxshilanishni ta’minlaydi.

Kalit so‘zlar: bo‘yin qismi disk churrasi, servikal radikulopatiya, orqa endoskopik disektomiya, kam invaziv jarrohlik, VAS.

Introduction. Degenerative diseases of the cervical spine are one of the most frequent causes of chronic pain in the neck and upper extremity, restriction of physical activity and reduced quality of life. Herniation of the intervertebral disk with nerve root compression, leading to cervical radiculopathy, is one of the most clinically significant degenerative changes. The clinical presentation may include severe pain radiating into the upper extremity, paresthesia, sensory disturbances, decreased muscle strength and limitation of functional activity [1,2].

Conservative therapy is the initial treatment for most patients with cervical radiculopathy. Persistent severe radicular pain, progressive neurological symptoms or failure to respond to conservative treatment may be an indication for surgical decompression. The current clinical guidelines highlight the significance of a customized approach to surgical decisions based on clinical symptoms, lesion morphology, and the characteristics of compression of neural structures [1].

Anterior cervical discectomy and stabilization has been one of the most commonly performed surgical procedures for the treatment of symptomatic cervical intervertebral disk herniation for many years. This approach allows direct access to the intervertebral disk and adequate decompression of neural elements. However, anterior surgery involves dissection thru the soft tissue of the anterior neck, and is associated with potential complications such as dysphagia, dysphonia, recurrent laryngeal nerve injury, postoperative hematoma, pseudarthrosis and others [3,4].

Minimally invasive spinal surgery has introduced alternative decompression techniques that seek to minimize injury to the paraspinal muscles and ligamentous structures while maintaining motion at the operated level. Posterior cervical foraminotomy has been one such traditional technique. Progress in endoscopic technology has resulted in the transition from open and microscopic foraminotomy to endoscopic decompression [5–7].

The development of posterior endoscopic surgery for the cervical spine was a major step in the evolution of this technology. Ruetten et al. reported the use of a posterior endoscopic approach for the treatment of lateral cervical intervertebral disk herniations and demonstrated the feasibility of effective nerve root decompression by a minimally invasive approach [7]. Since then, many studies have demonstrated the efficacy of this technique in the treatment of cervical radiculopathy [8–12].

There are a few possible benefits of the posterior endoscopic approach. When compared to anterior surgery, it avoids dissection of the tissues on the anterior aspect of the neck and obviates direct manipulation of the trachea, esophagus and recurrent laryngeal nerve. Moreover, when total disk removal and interbody fusion are not necessary, mobility at the corresponding spinal segment can be maintained [3,7,13].

Recent systematic reviews have confirmed the clinical efficacy of endoscopic cervical spine surgery. In a systematic review of 30 studies, significant reductions in neck pain and radicular pain as well as improvement in functional outcomes were reported based on standardized scales such as the Visual Analog Scale (VAS) and the Neck Disability Index (NDI) [14]. Furthermore, the authors reported high patient satisfaction rates, >85% in the majority of the included studies [14].

The meta-analysis of the efficacy and safety of percutaneous endoscopic cervical discectomy showed significantly lower VAS scores at one week after surgery and at the last follow-up compared with baseline values. The authors also reported low rates of postoperative recurrence of pain and adverse events [15].

The posterior endoscopic approach for lateral and foraminal disk herniations is of particular interest, because nerve root compression can be addressed directly at the site where it leaves the spinal canal. A study by Keorochana et al. demonstrated the importance of accurate identification of the relationships of bony landmarks, dural sac, nerve root and intervertebral disk in posterior endoscopic foraminotomy and discectomy [16].

However, the posterior endoscopic surgery is not free from possible complications. Transient sensory disturbances, nerve root injury, dural injury, epidural hematoma, persistent radicular pain and recurrent disk herniation may occur [17,18]. A recent review of complications of full-endoscopic posterior spinal surgery emphasizes the importance of careful pre-operative planning and strict adherence to decompression techniques to minimize the risk of injury to neural structures [17].In this context, the analysis of clinical results after posterior endoscopic discectomy is of considerable interest.

The aim of this study. was to evaluate the clinical effectiveness and to present the surgical technique of posterior endoscopic discectomy for cervical intervertebral disk herniation, assessing the changes in the intensity of pain and clinical status of patients during the 12-month postoperative observation period.

Material and Methods. The authors performed a clinical trial of the results of surgical treatment in 30 patients with cervical intervertebral disk herniations. All the patients were operated on between 2021 and 2025 with a posterior endoscopic approach.

The postoperative follow-up was 12 months. The main objective of the analysis was to evaluate the clinical results after surgical decompression, mainly concerning the intensity of pain. The study population was male dominated, with 65% of patients being male and 35% female. This was 19 men and 11 women in absolute numbers.

The study population was distributed by age as follows. One patient was <30 years old, representing 3% of the entire cohort. Five patients were between 30 and 40 years old (17%), eight patients were between 40 and 50 years old (25%), nine patients were between 50 and 60 years old (30%), six patients were between 60 and 70 years old (20%) and one patient was over 70 years old (5%).

Thus, most of the patients were in the age group of 50-60 years. The majority of the patients were in the 40 - 70year age group, which is the age in life when the degenerative changes of the cervical intervertebral disks become clinically significant.

Preoperatively, all patients underwent a thorough radiological evaluation including magnetic resonance imaging (MRI), standard radiography of the cervical spine and multidetector computed tomography (MDCT).

MRI was used primarily to assess the neural structures and intervertebral disks. The examination evaluated the presence and magnitude of disk herniation, its direction, the relation of the herniated fragment to the dural sac and nerve root, and the extent of degenerative changes.

Radiographs were obtained to evaluate the alignment and axis of the cervical spine, the state of the intervertebral spaces and to rule out significant instability. When clinically indicated, dynamic flexion–extension radiographs were obtained.

Detailed evaluation of the bony anatomy, including facet joints, interlaminar space and other relevant osseous structures, was performed with MDCT for planning a posterior endoscopic approach.

The use of MRI, radiography and MDCT in combination allowed not only the estimation of the intervertebral disk pathology but also the assessment of anatomical features relevant to the safety of the surgical approach.

The most common level of herniation of the cervical inter-vertebral disk was C5–C6, constituting 35% of the cases. The C4-C5 level was involved in 28% of cases. involvement was at C6–C7 level in 20% of the cases and C3–C4 in 17% of the cases.

The levels affected in the study group were distributed as follows: C3–C4 17%; C4–C5 28%; C5–C6 35%; C6–C7 20%; No cases of C2–C3 level were identified in the study cohort.

Interestingly, this distribution was generally similar to a large clinical series of degenerative cervical disk herniation patients, in which the most common level of herniation was C5–C6 (34.8%), followed by C4–C5 (28.1%), C6–C7 (18.9%), and C3–C4 (17.3%) [19].

These findings suggest that the distribution of affected levels in our cohort was not significantly different from what has been reported in the contemporary clinical literature.

Posterior endoscopic discectomy was performed as a surgical treatment. The patient was positioned on the operating table in a way which permitted safe access to the posterior structures of the cervical spine. The target spinal level was fluoroscopically identified after induction of anesthesia and stabilization of the head.

The target level was identified, and then a small skin incision was made over the interlaminar space. Next, the working channel and the endoscopic system were advanced sequentially thru the incision.

The posterior spinal elements were identified under direct endoscopic vision and the anatomical landmarks for safe decompression were identified. Depending on the degree of pathology and individual anatomic features, an interlaminar working window was created with the least required resection of the bony structures.

All patients were recommended to use a cervical collar for 1 month after surgery. The time of immobilization was determined by the need to prevent excessive loading of the operated part of the spine in the early postoperative period.

Patients were told to avoid heavy lifting, sudden neck movements and vigorous physical activity in the early postoperative period. The level of physical activity was gradually increased according to the clinical condition of the patient, after the period of wearing the collar has been over.

All the patients were regularly followed up for 12 months after the surgical treatment. Evaluation of Clinical Effectiveness. The primary clinical outcome was the change in pain intensity measured by the Visual Analog Scale (VAS). Before the operation, the pain intensity was 6–8 points, indicating the presence of pain of clinical relevance. After 1 week of surgery, VAS scores decreased to 4–6 points. Two weeks after the surgery, the pain intensity decreased to 3–4 points. VAS scores decreased to 2–3 points at 3-month follow-up. The intensity of pain at 6 months after the operation was 1–2 points. 12 months: VAS 0-1 point. During the first year after surgery, there was a progressive decrease in the intensity of pain.

Follow-up period	VAS score, points
Preoperative	6–8
1 week after surgery	4–6
2 weeks after surgery	3–4
3 months	2–3
6 months	1–2

The most significant improvement was observed in the first few weeks after surgery, and then the pain intensity gradually decreased further.

This trend is consistent with international studies' findings, where posterior endoscopic cervical discectomy was associated with a significant decrease in VAS scores in the early postoperative period, with sustained clinical improvement in the long-term follow-up [8,15].

Results. During the whole follow-up period, positive clinical outcomes were observed. The pain intensity before the surgical treatment was 6–8 points on the VAS. One week after the surgery the pain intensity decreased to 4–6 points. The score decreased to 3-4 points at two weeks, 2-3 points at three months, 1-2 points at six months and 0-1 points at 12 months.

Therefore, at the end of the follow-up period, most patients had either complete pain resolution or minimal residual pain.

Subjective gain in overall functional status and quality of life paralleled the gain in pain. The reduction in pain enabled patients to gradually return to their normal physical activities and daily routines.

However, note that in the present study, a separate validated quality-of-life instrument was not used. Thus, the improvement of quality of life was evaluated mainly on a clinical basis by changes in pain intensity and functional status. This should be viewed as one of the limitations of the study. No neurological postoperative complications were observed during the 12-month follow-up period.

There were no cases of clinically significant postoperative neurological deterioration, nerve root injury, dural injury, postoperative infection or other major surgical complications.

This finding is of practical importance, because injury of neural structure and injury of dura are among the most commonly discussed complications of posterior endoscopic cervical spine surgery [17,18]. In a systematic review by Ju et al., the most common complications of

posterior endoscopic approach included transient dysesthesia, dural injury, motor deficits of the upper extremity and persistent arm pain [18].

At the 12-month follow-up after surgery, recurrent intervertebral disk herniation was observed in two patients. The rate of recurrence was therefore 6.7%.

Recurrences were seen in patients of 55 and 63 years of age. Recurrence might be linked to ongoing intervertebral disk degeneration and increased mechanical loading of the cervical spine given the patients' age and factors associated with ongoing spinal degeneration and lifestyle characteristics.

However, the present study cannot determine any causal relationship between age, lifestyle and recurrence as this would require a dedicated risk factor analysis. Thus, this finding should be interpreted as a clinical observation and not as evidence of a causal relationship.

The observed rate of recurrence is comparable to the range reported in the literature. A review of complications related to posterior endoscopic surgery reported recurrence at the operated level in different surgical series with values around 3.4% in a large series and 4% in another [17]. The authors also noted a large range of recurrence rates across studies [17].

Thus, the recurrence rate of 6.7% in our small cohort does not allow us to conclude that the procedure has an increased risk of recurrence. However, it highlights the need for continued postoperative surveillance after endoscopic discectomy.

Discussion. The findings of this study show the clinical effectiveness of the posterior endoscopic discectomy for patients with symptomatic cervical intervertebral disk herniation. The main finding of the study was a progressive decrease in pain intensity. Baseline VAS scores were 6–8 points, whereas after 12 months of surgery they were 0–1 points. Thus, surgical decompression in most cases was associated with almost complete resolution of pain.

The clinical improvement observed corresponds to the results of international studies. Huan et al. assessed posterior endoscopic cervical discectomy in a prospective cohort study with VAS, NDI and MacNab criteria. The authors demonstrated the feasibility of the percutaneous endoscopic cervical discectomy (PECD) and proved the effectiveness of PECD as a treatment for cervical radiculopathy with significant postoperative improvement of clinical outcomes [8].

Zhang et al. conducted a systematic review and meta-analysis and found a significant reduction in VAS scores after percutaneous endoscopic cervical discectomy at 1 week and the last follow-up. The authors also noted low recurrence of pain and adverse events [15].

Similarly, a recent systematic review of 30 studies by Wongthawat Liawrungrueang also reported persistent improvements in neck and radicular pain and functional outcomes as measured by the VAS and NDI after endoscopic surgery [14]. In the majority of studies included in the analysis, patients satisfaction was above 85% [14].

A very low mean intra-operative blood loss of only 15 ± 3 ml was a striking finding in our series. Minimal loss of blood is one of the characteristic advantages of minimally invasive endoscopic procedures. The small skin incision and minimal detachment of the paraspinal muscles result in a reduced soft-tissue injury and allow the creation of the working channel directly in the surgical field of interest [13,17].

The operative time was 30 to 45 minutes. Despite discrepancies between studies, recent publications favor the feasibility of posterior endoscopic decompression with relatively short operative times, particularly after overcoming the initial learning curve [17].

However, operative time depends on the level of pathology, patient anatomy, characteristics of the disk herniation, degree of stenosis and surgeon experience. Therefore, one should interpret the comparison of the operative times in different studies with caution.

One of the main advantages of the posterior approach is the absence of complications specific to anterior cervical surgery. In an anterior discectomy the surgeon works very close to

the esophagus, trachea and recurrent laryngeal nerve. Therefore, dysphagia and dysphonia are well-known complications of anterior cervical surgery [3,4,18].

The posterior approach has different possible complications. Special attention should be given to the preservation of the nerve root, the dural sac and the stability of the posterior bony complex. A recent systematic review of the complications associated with endoscopic cervical spine surgery suggests that the most characteristic complications of the posterior approach are transient dysesthesia, dural injury and rare motor deficits, whereas dysphagia and dysphonia are more commonly associated with the anterior approach [18].

No neurological complications were observed in our study during the 12-month follow-up. Such an absence of complications in a cohort of 30 patients is a good outcome but does not allow us to conclude that the technique completely removes the risk of neurological injury. Larger series of patients would have to be presented to more confidently demonstrate the safety profile of the procedure.

Selection of patients is especially important. According to modern publications, the main indications for posterior endoscopic surgery are mostly lateral or foraminal pathological processes with radiculopathy, which persist despite conservative treatment [17]. “Severe instability, significant deformity, certain types of central compression and severe myelopathy may limit the applicability of this technique [17].

The success of posterior endoscopic discectomy is thus contingent on the technical quality of the procedure as well as correct patient selection.

Another important consideration is the preservation of the facet joint. In posterior endoscopic decompression, only the necessary amount of bone should be removed to gain safe access to the nerve root and herniated disk fragment. Extensive resection of the facet joints may threaten the stability of the spinal segment. Current recommendations for posterior endoscopic surgery are limited bone resection and constant identification of anatomical landmarks [17].

An anatomical study by Keorochana et al. also demonstrated the importance of the so called V-point anatomy during posterior endoscopic foraminotomy and discectomy. The authors studied the anatomical relationships between the V-point, dural sac, nerve roots and intervertebral disk, which may help to plan the surgical trajectory more accurately and reduce the risk of injury to the neural structures [16].

The comparison of the posterior endoscopic approach with anterior procedures is also of considerable interest. Previously, the posterior approach was mainly viewed as a secondary option for selected cases of lateral pathology. But modern comparative studies have greatly altered our perception of its function.

In the multicenter randomized FACET trial of 265 patients with unilateral single-level cervical radiculopathy, posterior foraminotomy was found to be noninferior to anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) in terms of treatment success and reduction of arm pain at one year [20].

The same study’s two-year follow-up results confirmed the noninferiority of the posterior surgical approach. The success rate of treatment and arm pain reduction were similar to anterior surgery.

These results are important for the interpretation of our data. The notable decrease in VAS scores noted in our study, even in the setting of a small sample size, is consistent with the current trend of considering posterior decompression as a legitimate surgical option when the underlying pathology is morphologically appropriate.

Even more relevant are the findings of a recent meta-analysis of 10 studies and 862 patients in 2026 directly comparing endoscopic posterior decompression with ACDF. In addition, no significant differences were observed in final NDI scores and arm pain, while posterior endoscopic surgery had an advantage in early functional recovery.

These findings imply that posterior endoscopic decompression should be regarded as a technical innovation and also as a potential alternative to anterior surgery in appropriately selected patients.

Another important consideration is the preservation of spinal motion. As opposed to ACDF, where interbody stabilization is usually done after removing the disk, in posterior endoscopic discectomy, removal of the intervertebral disk or interbody fusion is not always required. This may allow to preserve the natural motion of the operated segment and possibly avoid some risks related to implants and pseudarthrosis [13].

At the same time, the posterior approach should not be considered a universal replacement for ACDF. In cases of central disk herniation, severe axial neck pain, significant instability, marked deformity or certain types of myelopathy, anterior or combined surgery may still be preferred [17].

In the present study, two recurrences were observed 12 months after the first procedure, which means a recurrence rate of 6.7%. This rate is higher than some previously reported figures for individual series of posterior endoscopic surgery, but the small sample size has a major effect on the percentage represented by each individual event. For example, in a series of 30 patients, the addition of one more case changes the recurrence rate by 3.3%.

Thus, this recurrence rate should be interpreted with caution. The ages of 55 and 63 years cannot be directly involved in the recurrence. These cases may be better considered as a potential outcome of ongoing intervertebral disk degeneration and individual patterns of physical loading and lifestyle.

Contemporary evidence also suggests the importance of long-term follow-up following endoscopic discectomy. While the initial results are promising, there is a risk of recurrent disk herniation or progression of the degenerative process [17].

Post-Surgery: All the patients in the study group were asked to wear a cervical collar for one month after the surgery. It should be mentioned that there is no one standardized protocol in the international literature regarding the need and the duration of postoperative immobilization after posterior endoscopic discectomy. The length of orthosis use is dependent on the amount of bony decompression, status of the facet joints, stability of the spinal segment, and individual patient factors.

In the current series, use of cervical collar was included in the postoperative protocol and was prescribed to all patients. Once the immobilization was finished and no signs of instability were detected, the patients were gradually returned to their normal physical activities.

Conclusion. Posterior endoscopic discectomy is an effective minimally invasive surgical technique for the treatment of cervical intervertebral disc herniation in patients with appropriate clinical and radiological indications.

The study included 30 patients who underwent surgery between 2021 and 2025. Men accounted for 65% of the cohort, while women accounted for 35%. The largest age group consisted of patients aged 50–60 years, representing 30% of the study population.

The most frequently affected level was C5–C6 (35%), followed by C4–C5 (28%), C6–C7 (20%), and C3–C4 (17%). This distribution is consistent with data from published clinical series of patients with degenerative cervical intervertebral disc herniation [19].

All patients underwent MRI, radiography, and multidetector computed tomography (MDCT), allowing comprehensive assessment of the intervertebral discs, neural structures, bony anatomy, and spinal stability. The operative time ranged from 30 to 45 minutes, with a mean intraoperative blood loss of 15 ± 3 ml. These findings indicate minimal surgical trauma associated with the technique.

The principal clinical outcome was a marked reduction in pain intensity. Baseline VAS scores of 6–8 points decreased to 4–6 points at one week, 3–4 points at two weeks, 2–3 points at three months, 1–2 points at six months, and 0–1 points at 12 months after surgery.

No neurological complications or other major postoperative complications were recorded during the follow-up period. Recurrent disc herniation at 12 months was identified in two patients, corresponding to a recurrence rate of 6.7%.

Thus, posterior endoscopic discectomy enables effective decompression of the nerve root structures while minimizing tissue trauma, intraoperative blood loss, and operative time. The observed favorable VAS dynamics and absence of major neurological complications support the potential role of this technique in the surgical treatment of cervical intervertebral disc herniation.

LITERATURE

1. Bono CM, Ghiselli G, Gilbert TJ, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *Spine Journal*. 2011;11(1):64–72.
2. Kjaer P, Kongsted A, Hartvigsen J, et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset neck pain or cervical radiculopathy. *European Spine Journal*. 2017;26:2242–2257.
3. Epstein NE. A review of complication rates for anterior cervical diskectomy and fusion surgery. *Surgical Neurology International*. 2019;10:100.
4. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Nikolakakos LG, et al. Anterior cervical discectomy and fusion associated complications. *Spine*. 2007;32(21):2310–2317.
5. Adamson TE. Microendoscopic posterior cervical laminoforaminotomy for unilateral radiculopathy: results of a new technique in 100 cases. *Journal of Neurosurgery*. 2001;95(1 Suppl):51–57.
6. Kim P, Murata H, Kurokawa R, Takaoka K. Myoarchitectonic spinolaminotomy: a new approach to posterior cervical spine surgery. *Technical note*.
7. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Full-endoscopic cervical posterior foraminotomy for the operation of lateral disc herniations using 5.9-mm endoscopes. *Spine*. 2008;33(9):940–948.
8. Huang JJ, Sun HH, Shao ZW, et al. Posterior full-endoscopic cervical discectomy in cervical radiculopathy: a prospective cohort study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;195:105948.
9. Wan Q, Zhang D, Li S, et al. Posterior percutaneous full-endoscopic cervical discectomy under local anesthesia for cervical radiculopathy due to soft-disc herniation: a preliminary clinical study. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2018;29(4):351–357.
10. Youn MS, Shon MH, Seong YJ, et al. Clinical and radiological outcomes of two-level endoscopic posterior cervical foraminotomy. *European Spine Journal*. 2017;26(9):2450–2458.
11. Zeidman SM, Ducker TB. Posterior cervical laminoforaminotomy and discectomy. Clinical and technical considerations.
12. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. A new full-endoscopic technique for cervical posterior foraminotomy in the treatment of lateral disc herniations. *Spine*. 2007.
13. Cervical endoscopic spinal surgery: a review of the current literature. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2018. doi:10.1177/2309499018758520.
14. Wongthawat Liawrungrueang W, Cho ST, Sharma A, et al. Clinical outcomes and patient perspectives in full endoscopic cervical surgery: a systematic review. *Neurospine*. 2025;22(1):81–104. doi:10.14245/ns.2449086.534.

15. Zhang JJ, Zhou QJ, Yan Y, et al. Efficacy and safety of percutaneous endoscopic cervical discectomy for cervical disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17:519.
16. Keorochana G, et al. The anatomical relationship between the cervical nerve roots, intervertebral discs and bony cervical landmark for posterior endoscopic cervical foraminotomy and discectomy: a cadaveric study. *Global Spine Journal*. 2024. doi:10.1177/21925682231217251.
17. Kotheeranurak V, Lokhande PV, Tangdamrongtham T, et al. Complications in full-endoscopic posterior cervical surgery: a review of the literature and preventive strategies. *Global Spine Journal*. 2025;15(7):3379–3394. doi:10.1177/21925682251328615.
18. Ju CI, Kim P, Seo JH, Kim SW, Lee SM. Complications of cervical endoscopic spinal surgery: a systematic review and narrative analysis. *World Neurosurgery*. 2023;178:330–339. doi:10.1016/j.wneu.2023.07.058.
19. Degenerative cervical disc herniation: prevalence of affected cervical level in a Hispanic population in Puerto Rico. *PubMed-indexed clinical series*. 2023.
20. Broekema AEH, Simões de Souza NF, Soer R, et al. Noninferiority of posterior cervical foraminotomy vs anterior cervical discectomy with fusion for procedural success and reduction in arm pain among patients with cervical radiculopathy at 1 year: the FACET randomized clinical trial. *JAMA Neurology*. 2023;80(1):40–48. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4208.

УДК 616.711-007.55-089

СПОНДИЛОЛИЗНЫЙ СПОНДИЛОЛИСТЕЗ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Шатурсунов Шохайдар Шаалиевич *- д.м.н., профессор-консультант кафедры травматологии и ортопедии. Ташкентский государственный медицинский университет*
Коракулов Комил Холматович *- самостоятельный соискатель, врач травматолог-ортопед отделения вертебрологии, Республиканский специализированный научно-исследовательский центр травматологии и ортопедии Республики Узбекистан*
Мусаев Рустам Сиддикович *- к.м.н., врач травматолог-ортопед, заведующий отделением вертебрологии, Республиканский специализированный научно-исследовательский центр травматологии и ортопедии Республики Узбекистан*
Дусматов Умидбек Алишерович *- клинический ординатор, Республиканский специализированный научно-исследовательский центр травматологии и ортопедии Республики Узбекистан*
Ташкент, Узбекистан.

Аннотация. Цель исследования — улучшение результатов хирургического лечения пациентов с поясничным спондилолистезом путем оптимизации тактики коррекции и стабилизации пораженного позвоночно-двигательного сегмента.

Проведен анализ результатов хирургического лечения 75 пациентов, оперированных в 2020–2023 гг. Степень смещения оценивали по классификации Meyerding, клиническое и функциональное состояние — по данным неврологического обследования, рентгенографии, КТ, МРТ, денситометрии и электронейромиографии. Хирургическое лечение выполняли с применением транспедикулярной фиксации, в том числе в сочетании с межтеловым спондилодезом PLIF. Отдаленные результаты изучены через 1–6 лет.

Отмечено выраженное уменьшение болевого синдрома, регресс неврологических нарушений и восстановление стабильности пораженного сегмента. Полный регресс неврологической симптоматики отмечен у 72% пациентов. При сочетании транспедикулярной фиксации с PLIF хорошие результаты достигнуты у 94,3% пациентов; у всех сформировался межтеловой костный блок.

Полученные результаты подтверждают эффективность сочетания транспедикулярной фиксации и PLIF при хирургическом лечении поясничного спондилолистеза и позволяют индивидуализировать хирургическую тактику.

Ключевые слова. поясничный спондилолистез; спондилолиз; транспедикулярная фиксация; PLIF; межтеловой спондилодез; декомпрессия; стабилизация позвоночника; костный блок.

Abstract. The aim of the study was to improve the outcomes of surgical treatment of patients with lumbar spondylolisthesis by optimizing the strategy for correction and stabilization of the affected spinal motion segment.

The outcomes of surgical treatment of 75 patients who underwent surgery in 2020–2023 were analyzed. The degree of vertebral displacement was assessed according to the Meyerding classification, while clinical and functional status was evaluated based on neurological examination, radiography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), densitometry, and electroneuromyography. Surgical treatment was performed using transpedicular fixation, including in combination with posterior lumbar interbody fusion (PLIF). Long-term outcomes were assessed over a follow-up period of 1–6 years.

A marked reduction in pain, regression of neurological deficits, and restoration of stability of the affected segment were observed. Complete regression of neurological symptoms was achieved in 72% of patients. Good outcomes were achieved in 94.3% of patients who underwent transpedicular fixation combined with PLIF, with no unsatisfactory outcomes recorded. Interbody osseous fusion was observed in all patients.

The results confirm the effectiveness of combining transpedicular fixation with PLIF in the surgical treatment of lumbar spondylolisthesis and support an individualized approach to surgical management.

Keywords. lumbar spondylolisthesis; spondylolysis; transpedicular fixation; PLIF; interbody fusion; decompression; spinal stabilization; interbody bone fusion.

Annotatsiya. Tadqiqot **maqsadi** — bel umurtqalari spondilolistezida zararlangan umurtqa-harakat segmentini korreksiyalash va stabilizatsiyalash taktikasini optimallashtirish orqali jarrohlik davolash natijalarini yaxshilash.

2020–2023-yillarda jarrohlik amaliyoti o‘tkazilgan 75 nafar bemorning davolash natijalari tahlil qilindi. Umurtqa siljish darajasi Meyerding tasnifi bo‘yicha baholandi. Klinik va funksional holat nevrologik tekshiruv, rentgenografiya, KT, MRT, densitometriya va elektroneyromiografiya asosida o‘rganildi. Jarrohlik davolash transpedikulyar fiksatsiya, shu jumladan PLIF usulidagi umurtqalararo spondilodez bilan kombinatsiyada amalga oshirildi. Uzoq muddatli natijalar 1–6 yil davomida baholandi.

Davolashdan so‘ng og‘riq sindromining sezilarli kamayishi, nevrologik buzilishlarning regressiyasi va zararlangan segment barqarorligining tiklanishi kuzatildi. Nevrologik simptomlarning to‘liq regressiyasi 72% bemorda qayd etildi. Transpedikulyar fiksatsiya va PLIF kombinatsiyasida yaxshi natijalar 94,3% bemorda kuzatildi, barcha bemorlarda umurtqalararo suyak bloki shakllandi.

Kalit so‘zlar: bel spondilolistezi; spondiloliz; transpedikulyar fiksatsiya; PLIF; umurtqalararo spondilodez; dekompressiya; umurtqa stabilizatsiyasi; suyak bloki.

Введение. Спондилолизный спондилолистез представляет собой патологическое состояние, при котором происходит смещение одного позвонка относительно нижележащего вследствие дефекта межсуставной части позвоночной дуги — спондилолиза. Дефект может быть односторонним или двусторонним. Данное состояние относится к наиболее распространенным формам истмического спондилолистеза; согласно данным статистических исследований, его распространенность в общей популяции составляет около 3,7% (Kalichman L. et al., 2009; Warner W.C. et al., 2017; Burton M.R. et al., 2021).

Клиническая картина заболевания характеризуется преимущественно болевым синдромом в поясничной или пояснично-крестцовой области. Боль может усиливаться при физических нагрузках, особенно при подъеме тяжестей, сопровождающемся ротационными движениями туловища, при выполнении работ с лопатой, затягивании ремня в области талии, а также во время спортивных упражнений, связанных с раскачиванием на перекладине. В ряде случаев развитию выраженной клинической симптоматики предшествует травматическое воздействие, после которого возникает или усиливается болезненность в пояснично-крестцовой области. Болевые ощущения могут становиться более интенсивными при длительном сидении, чихании, изменении положения тела, вставании и ходьбе. Характерным проявлением также может быть нарушение походки по типу «походки канатоходца» (симптом Нейгебауэра) (Глазырин Д.И. [6]).

При объективном обследовании пациентов могут выявляться характерные изменения статической осанки: горизонтальное положение крестца, умеренное сгибание

нижних конечностей в тазобедренных суставах при вертикальном положении тела, усиление поясничного лордоза и выраженное напряжение длинных мышц спины. При наклоне туловища вперед возможно появление признака плоской спины.

Клинические проявления спондилолистеза условно подразделяют на ранние и поздние. К ранним признакам относятся увеличение поясничного лордоза, гипертонус длинных мышц спины, локальная болезненность при пальпации остистого отростка смещенного позвонка и формирование характерной ступенеобразной деформации — так называемого «симптома порога». Описывается также симптом Н.И. Чиркина [18], при котором в проекции L1–L2 определяется болезненное выступание остистых отростков.

Одним из характерных проявлений является компенсаторный кифоз, описываемый как симптом Нейгебауэра [9]. Г.И. Турнер [12] обозначал подобное состояние термином «симптом телескопа». Его возникновение связано с относительным укорочением туловища вследствие смещения верхней части позвоночника относительно нижней. Одновременно уменьшается наклон таза, сближаются гребни подвздошных костей и нижние реберные дуги, что может сопровождаться формированием поперечных кожных складок.

К относительным клиническим проявлениям относят признаки, которые могут встречаться не только при спондилолистезе, но и при других заболеваниях позвоночника. К ним относятся симптомы Школьникова–Осна и Казакевича, а также различные неврологические синдромы: люмбаго, люмбалгия, люмбоишиалгия и феномен Минора.

При выраженном смещении позвонка возможно появление ряда внешних признаков: относительного удлинения верхних конечностей, выпячивания грудной клетки и передней брюшной стенки, увеличения межгребневого и межвертельного размеров. При ректальном и вагинальном исследовании может определяться внутренний костный «порог», соответствующий смещению позвонка.

Важное значение в диагностическом алгоритме спондилолистеза имеет рентгенологическое исследование. Рентгенографию пояснично-крестцового отдела позвоночника рекомендуется выполнять в прямой, боковой и косых проекциях с обеих сторон. По данным рентгенологического исследования может определяться переднее смещение тела позвонка в сагиттальной плоскости, признаки спондилолиза, дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонковых дисков, незаращение позвоночных дуг, а также характерные рентгенологические симптомы.

По имеющимся данным, переднее смещение тела позвонка определяется в 100% случаев, признаки спондилолиза дуги — в 49,0%, остеохондроз межпозвонкового диска — в 34,5%, незаращение дуг — в 22,7%. Симптом «молнии» Рохлина [14] выявляется в 9,0% случаев, симптом «шапки жандарма» — в 16,4%, сколиотическая деформация — в 8,2%, а асимметрия суставных отростков L5 и S1 — примерно в 20,0% случаев.

На прямых рентгенограммах могут определяться симптом «воробьиного хвоста» Турнера и симптом «шапки жандарма». Боковая проекция позволяет оценить величину смещения позвонка, особенности продольного размера позвоночного сегмента, описанные как симптом Mercer [20], степень поясничного лордоза и изменения угла наклона таза.

Основой существующих классификаций спондилолистеза является оценка степени смещения вышележащего позвонка относительно нижележащего. Одной из наиболее широко применяемых остается классификация Meyerding [21], предложенная в первой половине XX века. Согласно данной классификации, верхняя поверхность тела нижележащего позвонка условно разделяется на четыре равные части. В зависимости от

положения задненижнего угла смещенного позвонка относительно этих четырех сегментов определяется степень спондилолистеза.

В литературе также представлена классификация спондилолистеза, разработанная И.М. Митбрейтом [8]. Наряду с существующими подходами нами использована функциональная оценка заболевания, основанная на комплексном анализе клинических, рентгенологических и электромиографических показателей.

В качестве основных критериев функциональной оценки учитывались:

1. величина патологической подвижности смещенного позвонка в сагиттальной и горизонтальной плоскостях по данным функциональной рентгенографии;
2. величина угла наклона таза, определяемая клинически с помощью тазомера;
3. коэффициент асимметрии статической нагрузки во фронтальной плоскости как объективный показатель выраженности иррадиирующего болевого синдрома;
4. характер неврологических проявлений — наличие локальной боли в поясничной области либо распространение болевого синдрома на одну или обе нижние конечности.

С учетом выраженности перечисленных показателей состояние опорно-двигательной системы подразделяли на компенсированное, субкомпенсированное и декомпенсированное.

При компенсированном варианте патологическая подвижность смещенного позвонка в сагиттальной плоскости не превышала 2 мм. Угол наклона таза составлял около 25°. Коэффициент асимметрии статической нагрузки во фронтальной плоскости существенно не отличался от нормальных значений. Болевой синдром ограничивался поясничной областью и не сопровождался иррадиацией в нижние конечности. Коэффициент асимметрии статической нагрузки в сагиттальной плоскости составлял 1,8–1,6. Амплитуда колебаний таза во время ходьбы находилась в пределах 4,6–4,9°, а повышение биоэлектрической активности мышц было относительно небольшим — 19–37%. Сила переднего толчка нижних конечностей достигала 102–103% массы тела, при этом продолжительность периода двойной опоры сохранялась в пределах нормы.

Субкомпенсированный вариант характеризовался увеличением патологической подвижности позвонка до 3–4 мм как в сагиттальной, так и в горизонтальной плоскости. Угол наклона таза уменьшался примерно до 20°. Коэффициент асимметрии статической нагрузки во фронтальной плоскости составлял 0,96–0,6, что соответствовало появлению одностороннего иррадиирующего болевого синдрома. В сагиттальной плоскости данный показатель снижался до 1,5–1,0. Амплитуда колебаний таза при ходьбе составляла 4,0–4,5°, биоэлектрическая активность мышц увеличивалась до 38–50%. Сила переднего толчка нижних конечностей достигала 104–106% массы тела, а продолжительность периода двойной опоры составляла 0,35–0,39 с.

При декомпенсированном спондилолистезе патологическая подвижность смещенного позвонка по данным функциональной рентгенографии достигала 5–10 мм и более в сагиттальной плоскости и 5 мм и более в горизонтальной. Угол наклона таза уменьшался до 10°. Коэффициент асимметрии статической нагрузки во фронтальной плоскости составлял 0,9–0,3, а в сагиттальной плоскости был менее 1,0. Болевой синдром становился выраженным и постоянным, часто отмечалась иррадиация боли в обе нижние конечности. Амплитуда колебаний таза при ходьбе резко уменьшалась и составляла 0–3°. Биоэлектрическая активность мышц превышала 50%, сила переднего толчка увеличивалась до 107–109% массы тела, а период двойной опоры сокращался до 0,28–0,34 с.

Современная хирургическая тактика лечения спондилолистеза преимущественно основывается на двух основных направлениях: декомпрессии нервных структур и стабилизации патологически измененного позвоночно-двигательного сегмента.

Исторически хирургическое лечение спондилолистеза преимущественно выполнялось из заднего доступа. На ранних этапах трансплантаты размещались в области позвоночных дуг, что соответствовало паллиативному принципу лечения и сопровождалось достаточно высокой частотой формирования псевдоартрозов.

Существенный вклад в развитие хирургического лечения внес В.Д. Чаклин [15]. В 1931 году им был предложен передний вариант спондилодеза с использованием аутотрансплантатов, которые после выполнения ламинэктомии L5 размещались между телами позвонков. Данный подход стал одним из важных этапов развития межтелового спондилодеза.

В середине XX века основное внимание хирургов было направлено на разработку методов коррекции смещения позвонка с последующей стабилизацией пораженного сегмента.

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения пациентов со спондилолизным спондилолистезом пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе отделения вертебрологии Республиканского специализированного научно-практического центра травматологии и ортопедии. В период с 2020 по 2023 год было выполнено 75 оперативных вмешательств у пациентов с патологией пояснично-крестцового отдела позвоночника. Хирургическое лечение включало стабилизацию позвоночно-двигательного сегмента с использованием транспедикулярной системы в сочетании с межтеловым спондилодезом по методике PLIF. Средний возраст пациентов составил 57 лет. В исследуемой группе было 30 мужчин (40%) и 45 женщин (60%).

Основным показанием к хирургическому вмешательству являлся длительно сохраняющийся болевой и корешковый синдром, развившийся на фоне нестабильности соответствующего позвоночно-двигательного сегмента.

Комплекс лучевой диагностики включал стандартную рентгенографию пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях, а также функциональные рентгенограммы для оценки патологической подвижности пораженного сегмента. Для более детальной визуализации позвоночного канала, дурального мешка и состояния костных структур выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ).

При клиническом обследовании у всех пациентов оценивали ортопедический и неврологический статус, включая выраженность болевого синдрома и наличие корешковой симптоматики.

Степень смещения позвонка определяли согласно классификации Meyerding. I степень смещения диагностирована у 16 пациентов (39,4%), II степень — у 21 пациента (51%), III степень — у 5 пациентов (11,6%).

По уровню поражения преобладало смещение пятого поясничного позвонка — у 26 пациентов (60%). Смещение L4 позвонка выявлено у 16 пациентов (40%).



Классификация спондилолистеза по Мейердингу, составленная с учетом степени смещения вышестоящего позвонка по отношению к нижестоящему, выделяют:

1 степень – позвонок смещен не более чем на 25%.

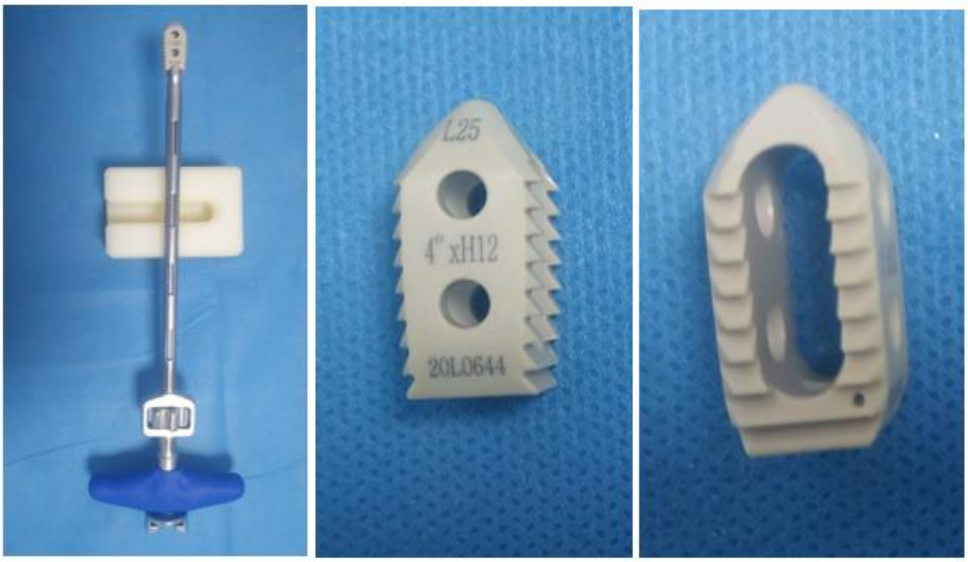
2 степень – позвонок смещен на 26-50%.

3 степень – позвонок смещен на 51-75%.

4 степень – позвонок смещен на 76-100%.

5 степень — позвонок смещен более 100%

Рис 1.Набор инструментов для заднего межетелевого спондилодеза поясничного отдела позвоночника (PLIF).



Применение PEEK PLIF (posterior lumbar interbody fusion) кейджей при поясничном спондилолистезах.

Инструментальная диагностика. Основным этапом инструментального обследования пациентов со спондилолистезом является комплексная лучевая диагностика.

Рентгенография. рассматривается как основной метод первичной оценки. Исследование позволяет подтвердить наличие смещения позвонка, определить его выраженность, выявить костные дефекты, включая признаки спондилолиза, а также оценить общие особенности биомеханики и взаимоотношений структур поясничного отдела позвоночника.

Компьютерная томография и оценка минеральной плотности костной ткани по показателям единиц Хаунсфилда (HU). Количественная оценка HU тел поясничных позвонков дает возможность косвенно судить о качестве костной ткани. Полученные показатели могут использоваться для прогнозирования риска нестабильности, послеоперационных осложнений и неблагоприятного течения восстановительного периода после межтелового спондилодеза. Результаты КТ-исследования также учитываются при определении объема декомпрессии, выборе оптимального варианта стабилизации и решении вопроса о необходимости дополнительной костной пластики.

Магнитно-резонансная томография. МРТ применяется преимущественно для оценки мягкотканных и нервных структур позвоночного канала. Метод позволяет исследовать состояние межпозвонковых дисков, связочного аппарата, нервных корешков и других элементов позвоночного канала. В отличие от стандартной рентгенографии, МРТ дает возможность визуализировать признаки компрессии или повреждения нервных структур, а также выявлять сопутствующие воспалительные и дегенеративные изменения.

Денситометрия позвоночника. Исследование используется для количественной оценки минеральной плотности костной ткани. Проведение денситометрии перед хирургическим вмешательством позволяет выявить снижение прочности костной ткани и учитывать полученные данные при выборе метода фиксации, а также оценке вероятности развития послеоперационных осложнений.

Электронейромиография. ЭНМГ применяется для определения функционального состояния периферических нервных структур, нервных корешков и мышечного аппарата. Метод позволяет оценить выраженность нарушения нервной проводимости и дополнительно дифференцировать корешковую компрессию от мышечно-тонических нарушений. Ближайшие результаты. Результаты лечения, оцененные в период стационарного наблюдения и последующего амбулаторного ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде, рассматривались как ближайшие результаты хирургического лечения.

Для комплексной оценки эффективности лечения использовали трехбалльную систему, включавшую следующие категории: хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный результат.

Основными критериями оценки являлись динамика болевого синдрома, регресс неврологических нарушений, формирование костного блока в зоне выполненного оперативного вмешательства и восстановление трудоспособности пациента.

Результат расценивали как хороший при полном исчезновении болевого синдрома и неврологической симптоматики, формировании полноценного костного блока при сохранении правильного положения оперированного сегмента и восстановлении трудоспособности. При наличии одного неблагоприятного критерия результат определяли как удовлетворительный. При выявлении двух отрицательных критериев результат классифицировали как неудовлетворительный.

Клинические проявления заболевания при спондилолистезе отличаются значительной вариабельностью, что связано с различной степенью функциональных и структурных изменений, возникающих вследствие нестабильности позвоночного сегмента. В патологический процесс могут вовлекаться нервные корешки, структуры спинного мозга и сосудистые образования, что, в свою очередь, приводит к различным нарушениям чувствительной, двигательной и рефлекторной функций.

С учетом многообразия клинических проявлений эффективность хирургического лечения оценивали не только по общему состоянию пациентов, но и с учетом динамики отдельных клинических синдромов.

У большинства пациентов основным проявлением заболевания до операции являлся болевой синдром. Анализ раннего послеоперационного периода показал достаточно быстрое уменьшение выраженности корешковой боли. В течение первых трех суток после хирургического вмешательства корешковый болевой синдром полностью регрессировал у 40 пациентов.

В последующие дни отмечалось дальнейшее постепенное уменьшение интенсивности болевых ощущений. Через одну неделю после операции прекращение боли наблюдалось еще у 17 пациентов. У 7 пациентов полное исчезновение болевого синдрома отмечено к десятому дню послеоперационного периода.

При сравнительном анализе динамики болевого синдрома достоверных различий в зависимости от варианта выполненного оперативного вмешательства выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1. Прекращение боли в зависимости от способа операции

Способ операции	Всего наблюдений корешковой боли до операции	Количество наблюдений с купированной болью и сроки после операции					
		До 3-х дней		4-7 дней		8-10 дней	
		абс	%	абс	%	абс	%
ТПФ	40	20	50,0	16	40,0	4	10,0
ТПФ+PLIF	35	17	48,5	15	42,5	3	9

Быстрое уменьшение болевого синдрома после операции, по нашему мнению, обусловлено сочетанным воздействием декомпрессии нервных структур и стабилизации пораженного позвоночно-двигательного сегмента. При этом раннее купирование боли может рассматриваться преимущественно как непосредственный результат надежной фиксации оперированного сегмента. Подобный механизм сопоставим с уменьшением болевого синдрома при иммобилизации поврежденной конечности, когда устранение патологической подвижности костных фрагментов приводит к снижению болевых ощущений.

Надежная стабилизация позвоночного сегмента позволяла уже через несколько суток после оперативного вмешательства начинать активные реабилитационные мероприятия. Раннее включение пациентов в реабилитационный процесс способствовало более быстрому восстановлению неврологических функций и уменьшению выраженности остаточной симптоматики.

Нарушения чувствительности регрессировали относительно быстро: полное исчезновение гипестезии в течение первых двух недель после операции отмечено у 54 пациентов. Восстановление двигательной функции происходило медленнее. В течение первых двух недель признаки вялого пареза сохранялись у 21 пациента с двигательными корешковыми нарушениями. В дальнейшем отмечалась постепенная положительная динамика в виде уменьшения выраженности пареза и восстановления силы и мышечного тонуса в пораженных мышцах нижних конечностей. Более длительное восстановление двигательных функций, вероятно, связано с исходно более выраженным поражением двигательных корешковых структур.

Отдаленные результаты. Отдаленные результаты хирургического лечения были изучены у 75 пациентов в сроки от 1 года до 6 лет после проведенного оперативного вмешательства.

При оценке результатов в динамике учитывали состояние пациентов по данным неврологического обследования, функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, а также положение анатомической и биомеханической осей стабилизированного позвоночно-двигательного сегмента.

При контрольном рентгенологическом обследовании в отдаленном послеоперационном периоде у всех наблюдаемых пациентов определялись признаки формирования межтелового спондилодеза, что свидетельствовало о достижении необходимой стабилизации оперированного сегмента.

Болевой синдром в области оперированного сегмента сохранялся у 9 пациентов (11,7%). В большинстве случаев его возникновение было связано с развитием дегенеративно-дистрофических изменений в смежных межпозвонковых дисках и фасеточных суставах.

Анализ неврологического статуса показал дальнейшее улучшение состояния у большинства пациентов в течение периода длительного наблюдения. Вместе с тем у части больных отмечалось неполное восстановление либо повторное появление неврологических нарушений.

Полный регресс неврологической симптоматики в отдаленном периоде наблюдения отмечен у 54 пациентов (72%). У 16 пациентов (21,3%) сохранялись отдельные неврологические нарушения различной степени выраженности. Рецидив неврологической симптоматики в отдаленные сроки выявлен у 5 пациентов (6,7%).

Обобщенная оценка результатов межтеловой стабилизации поясничного отдела позвоночника с учетом применяемого варианта стабилизации и характера клинических проявлений представлена в таблицах 2 и 3.

Комплексная оценка клинических, неврологических, рентгенологических и функциональных показателей позволила разделить отдаленные результаты лечения на хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. Хорошим результатом считали состояние, при котором отмечались полное исчезновение болевого синдрома и неврологической симптоматики, восстановление и сохранение физиологической оси позвоночника, нормализация формы позвоночного канала, а также формирование полноценного **костно-фиброзного межтелового спондилодеза.**

Таблица 2. Отдаленные результаты способов межтеловой стабилизации по клиническим проявлениям

Вид стабилизации	Всего наблюдений	Клинические проявления					
		Болевой синдром				Неврологические нарушения	
		Нет		Частично сохранена		Рецидив	
		абс	%	абс	%	абс	%
ТПФ	40	35	87,5	5	12,5	0	0
ТПФ+PLIF	35	32	91,5	3	8,5	0	0

К удовлетворительным результатам относили случаи, при которых после хирургического лечения отмечалось полное купирование болевого синдрома, однако сохранялись отдельные неврологические нарушения. При этом ось позвоночника была восстановлена, но в области оперированного позвоночно-двигательного сегмента сохранялась кифотическая деформация, сопровождавшаяся формированием костно-фиброзного межтелового спондилодеза.

Результат лечения расценивали как неудовлетворительный при сохранении болевого синдрома в сочетании с неврологическими нарушениями в отдаленном послеоперационном периоде.

Распределение пациентов в зависимости от примененного варианта стабилизации и достигнутых результатов хирургического лечения представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больных по видам стабилизации и результатам лечения

Вид стабилизации	Результат лечения					
	хороший		Удовлетвори-тельный		Неудовлетвори-тельный	
ТПФ	36	90	4	10	0	0
ТПФ+PLIF	33	94,3	2	5,7	0	0

Согласно данным, представленным в таблице 3, наиболее благоприятные результаты хирургического лечения были отмечены во II клинической группе, в которой применяли комбинацию транспедикулярной фиксации и межтелового спондилодеза по методике PLIF (ТПФ + PLIF).

Хороший результат лечения в данной группе был достигнут у 33 пациентов, что составило 94,3% от числа оперированных больных. Удовлетворительный результат отмечен у 2 пациентов (5,7%). Неудовлетворительных результатов в этой группе не зарегистрировано.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности сочетания ТПФ и PLIF при хирургическом лечении поясничного спондилолистеза. Применение данной методики обеспечивало надежную стабилизацию пораженного позвоночно-двигательного сегмента и способствовало достижению выраженного клинического улучшения в отдаленном послеоперационном периоде.

Таблица 4. Анализ результатов хирургического лечения поясничного спондилолистеза

Результаты	Послеоперационный период					
	6 месяц		8-12 месяц		24-30 месяц	
	Число больных					
	авс	%	авс	%	авс	%
хор	65	86,6	68	90,6	71	94,6
удов	10	13,3	5	9,4	4	5,4
неудов						

Клинический пример 1. Пациентка М., 52 лет, поступила с жалобами на хронический болевой синдром в поясничной области с иррадиацией по задней поверхности правого бедра и голени, а также на повышенную утомляемость в поясничном отделе позвоночника. Первые проявления заболевания появились около 6 лет назад. В течение заболевания отмечалось прогредиентно-ремиттирующее течение, однако на протяжении последнего года болевой синдром приобрел постоянный характер.

Объем движений в поясничном отделе позвоночника был ограничен вследствие болевых ощущений. Пациентка занимала вынужденное анталгическое положение с наклоном туловища кпереди на 7–10° относительно вертикальной линии. Отмечалось выраженное напряжение паравертебральных мышц поясничной области. При неврологическом обследовании объективных нарушений выявлено не было.

По данным рентгенографии определялось переднее смещение тела L5 позвонка приблизительно на 35%. При МРТ-исследовании выявлялась протрузия задних отделов межпозвонкового диска L5–S1.

Пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме транспедикулярной коррекции и стабилизации сегмента L5–S1 с применением транспедикулярной фиксации в сочетании с межтеловым спондилодезом кейджами по методике PLIF.

Активизация пациентки начата на 4-е сутки после операции с использованием полужесткого ортопедического корсета для внешней иммобилизации. Кожные швы сняты на 8-е сутки. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, признаков воспалительных осложнений не отмечалось.

При контрольном обследовании через 12 месяцев пациентка практически не предъявляла жалоб. Неврологический статус соответствовал норме. По данным контрольного рентгенологического исследования сохранялась достигнутая коррекция сегментарных взаимоотношений и определялись признаки формирования полноценного костного блока на уровне L5–S1 (рис. 2, 3).



Рис 2. МРТ и спондилолграммы пациентки А. с спондилолизным спондилолистезом VL5 II степени: до операции

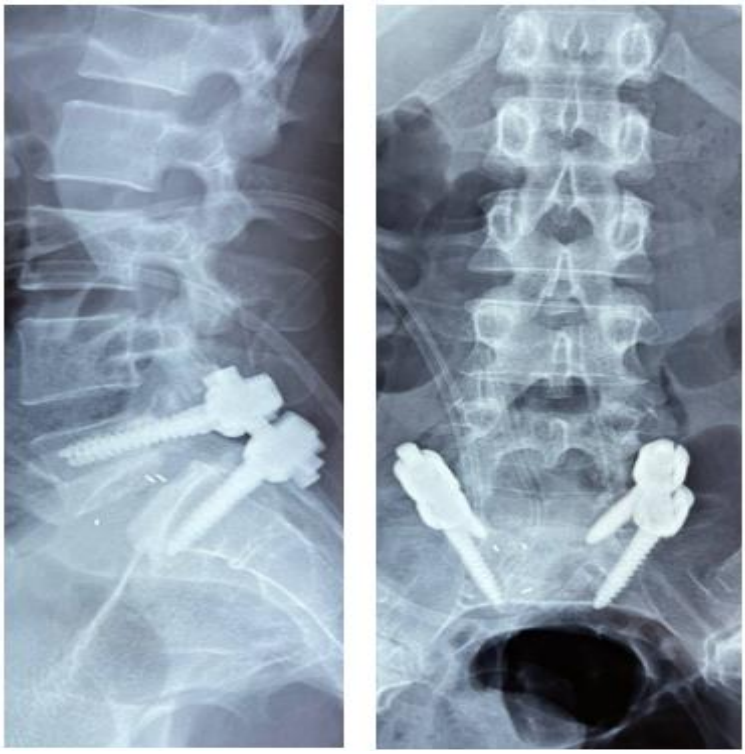


Рис 3. спондилолграмма пациентки А. после операции

Клинический пример 2. Пациентка Х., 59 лет, обратилась с жалобами на длительно сохраняющийся болевой синдром в поясничной области с иррадиацией по

задней поверхности обоих бедер и голеней, а также на повышенную утомляемость в поясничном отделе позвоночника. Заболевание длится около 8 лет, при этом в течение последнего года боли приобрели постоянный характер.

Движения в поясничном отделе позвоночника были ограничены вследствие болевого синдрома. Пациентка занимала анталгическое положение с наклоном туловища вперед на 7–10° относительно вертикальной линии. При осмотре отмечалось выраженное напряжение паравертебральных мышц поясничной области. При неврологическом обследовании объективной неврологической симптоматики не выявлено.

На рентгенограммах определялось переднее смещение тела L4 позвонка на 20%. По данным магнитно-резонансной томографии выявлялась протрузия задних отделов межпозвонкового диска L4–L5.

Пациентке выполнена транспедикулярная коррекция и стабилизация позвоночно-двигательного сегмента L4–L5.

Активизация пациентки начата на 3-и сутки после операции с применением полужесткого ортопедического корсета для внешней иммобилизации. Кожные швы сняты на 8-е сутки. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

При контрольном обследовании через 12 месяцев пациентка практически не предъявляла жалоб. Неврологический статус оставался без патологических изменений. По данным контрольного рентгенологического исследования сохранялась достигнутая коррекция сегментарных взаимоотношений, а также определялись признаки формирования костного блока на уровне L4–L5 (рис. 4, 5).



Рис 4. МРТ и спондилограммы пациентки В. С спондилолизысным спондилолистезом: до после операции

Результаты и их обсуждение. Одной из наиболее значимых причин сохранения болевого синдрома после хирургического лечения поясничного спондилолистеза является отсутствие полноценного костного сращения в зоне межтелового спондилодеза, то есть формирование псевдоартроза. Для рентгенологической оценки степени формирования межтелового костного блока использовали классификацию Bridwell [17].

Наиболее информативным методом оценки состоятельности межтелового спондилодеза является компьютерная томография. При КТ-исследовании плотность костной ткани может быть количественно охарактеризована с использованием шкалы Хаунсфилда (Hounsfield units, HU). В данной шкале выраженность ослабления рентгеновского излучения тканями определяется относительно принятой за нулевую точку плотности воды. Получаемые денситометрические значения позволяют косвенно оценивать качество костной ткани и выраженность процессов формирования костного

блока. Средние значения плотности костной ткани обычно соответствуют показателям около +400 HU и выше [14].

По данным ряда авторов [9,20], одной из причин формирования псевдоартроза является нарушение отдельных этапов технологии межтелового спондилодеза. К числу наиболее существенных факторов относятся недостаточная подготовка межтелового пространства, неполная дискэктомия, нарушение техники установки имплантата и неудовлетворительная подготовка замыкательных пластинок.

McAfee описал пять случаев псевдоартроза, подтвержденного во время повторного оперативного вмешательства. При этом на функциональных рентгенограммах патологическая подвижность составляла менее 5°, что согласно определению Федерального управления по контролю за лекарственными средствами и продуктами США соответствовало критериям анкилоза.

Hanley et al. применяя КТ для диагностики псевдоартроза, наблюдали пациентов, у которых отсутствовали очевидные зоны просветления, переломы вокруг имплантата и другие признаки костной резорбции. Несмотря на это, во время ревизионной операции признаки несостоятельности спондилодеза были подтверждены.

При выполнении PLIF из заднего доступа риск развития псевдоартроза может увеличиваться при недостаточной дискэктомии и неполноценной подготовке замыкательных пластинок тел смежных позвонков. Согласно данным Santos et al. при установке межтелового кейджа без адекватной резекции и подготовки замыкательных пластинок частота псевдоартроза достигала 21%.

В экспериментальном исследовании Ming-Fu et al. [20] было показано, что правильно ориентированный межтеловой имплантат способен обеспечить необходимую опору тел смежных позвонков и создать условия для формирования костного блока. Вместе с тем авторы указывали на преимущества двустороннего межтелового спондилодеза при классической методике PLIF, поскольку односторонняя установка имплантата может быть менее устойчивой во фронтальной плоскости и потенциально увеличивать вероятность формирования псевдоартроза.

Fogel et al. [25] представили результаты лечения 26 пациентов с использованием PLIF и одного межтелового имплантата. Частота псевдоартроза в данной серии составила 11,5%. В то же время Haggart et al. сообщили о более высокой частоте формирования псевдоартроза — до 60%.

Размер и положение межтелового имплантата также имеют существенное значение для успешного формирования костного блока. При использовании кейджа недостаточного размера либо при его установке под неправильным углом может не обеспечиваться необходимый контакт имплантата с замыкательными пластинками. Это создает предпосылки для недостаточного формирования костного блока и миграции имплантата. Использование имплантата чрезмерного размера, напротив, может приводить к повреждению или перелому замыкательных пластинок, что также увеличивает риск развития псевдоартроза.

По данным отдельных исследований, миграция винтовых кейджей встречается в 1,7–10,0% случаев. Okuvama и Elias в 1999 году представили отдаленные результаты применения технологии PLIF. Нестабильность ранее оперированного сегмента была выявлена у 20% пациентов. При рентгенологическом обследовании нестабильность имплантата наблюдалась у 6–7% больных, ротация кейджа — примерно у 6%, боковая миграция имплантата — у 5–7%.

Повреждение замыкательных пластинок может возникнуть уже на этапе подготовки ложа для межтелового имплантата. Подобное осложнение чаще встречается

на этапе освоения хирургической техники, а также у пациентов с выраженным снижением минеральной плотности костной ткани [6].

Особое значение проблема остеопороза приобретает при хирургическом лечении пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным спондилолистезом низкой степени (low grade). Andersen [14] сообщил о выявлении остеопороза у 39% пациентов, оперированных по поводу low-grade спондилолистеза. Dambacher и Broll [18] на основании рентгенологических данных описывали такие признаки остеопороза, как крупнопетлистая структура костной ткани, истончение кортикального слоя и выраженность его контуров.

В последние годы значительное внимание уделяется применению остеоиндуктивных материалов, способствующих формированию костного блока. Paul et al. изучали использование костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) при выполнении спондилодеза. По представленным данным, частота псевдоартроза при применении BMP составила 5,0%, тогда как при использовании аутокости этот показатель достигал 33,9%.

Важным компонентом хирургической коррекции спондилолистеза является восстановление высоты межпозвонкового диска и поясничного лордоза (GLL). Одним из способов восстановления высоты диска является установка межтелового имплантата.

При этом различные варианты межтелового спондилодеза обладают неодинаковой способностью восстанавливать высоту межпозвонкового пространства и параметры поясничного лордоза. В исследовании Park Y. et al. было показано преимущество методики ALIF перед TLIF в отношении восстановления площади межпозвонкового отверстия, сегментарного угла и общего поясничного лордоза при low-grade спондилолистезе.

После ALIF площадь межпозвонкового отверстия увеличилась на 18,5%, тогда как после TLIF отмечалось ее уменьшение на 0,4%. Сегментарный угол при ALIF увеличивался на 8,3°, а общий поясничный лордоз — на 6,2°. При TLIF сегментарный угол увеличивался лишь на 0,1°, тогда как поясничный лордоз возрастал на 2,1%.

Сходные результаты представлены Watkins et al. Наибольшее увеличение GLL отмечалось после ALIF — на 4,5°, а после XLIF — на 2,2°. При использовании TLIF увеличение поясничного лордоза составляло около 0,8°. Восстановление высоты межпозвонкового пространства достигало 2,2 мм после ALIF, 2,0 мм после XLIF и 0,5 мм после TLIF. При этом во всех сравниваемых группах наблюдалось значимое уменьшение степени спондилолистеза без статистически значимых различий между методиками.

Учитывая многообразие современных хирургических технологий лечения спондилолистеза low grade, важное значение имеет анализ возможных осложнений. Условно их можно разделить на три основные категории: общехирургические, неврологические и осложнения, непосредственно связанные с установкой стабилизирующих конструкций. Кроме того, по времени возникновения осложнения подразделяются на ранние и поздние.

К общехирургическим осложнениям относятся поверхностная и глубокая инфекция послеоперационной раны, повреждение органов брюшной полости и крупных сосудов, тромботические осложнения, переломы костных структур, несостоятельность послеоперационной раны, послеоперационные грыжи, гематомы, парез кишечника, острая задержка мочи, аллергические реакции и значимая интраоперационная кровопотеря. Неврологические осложнения могут быть обусловлены недостаточной декомпрессией, чрезмерной тракцией нервных структур, частичным или полным повреждением нервных корешков, использованием чрезмерной мощности электрокоагуляции, а также повреждением твердой мозговой оболочки. Последнее

может сопровождаться интраоперационным истечением ликвора, формированием ликворной кисты или развитием послеоперационной ликвореи.

К осложнениям, связанным с имплантацией стабилизирующих конструкций, относятся неправильное положение транспедикулярных винтов, миграция межтелового имплантата, резорбция костной ткани вокруг имплантата или винтов, перелом элементов металлоконструкции и металлоз.

Согласно данным литературы, суммарная частота различных осложнений при хирургическом лечении заболеваний поясничного отдела позвоночника может достигать 20% [1]. По данным отечественных и зарубежных исследователей [1,17], частота общехирургических осложнений составляет 3,0–14,7%, неврологических — 7,8–29,18%, преимущественно за счет интраоперационной ликвореи [4,34]. Осложнения, связанные с установкой стабилизирующих систем, встречаются в 5,7–47,5% случаев, причем значительную их долю составляют псевдоартроз и неправильное положение транспедикулярных винтов [5,6].

В исследуемой группе у всех пациентов после оперативного лечения отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома. В большинстве случаев существенный регресс боли наблюдался уже в первые дни после операции, что расценивалось как результат адекватной декомпрессии нервно-сосудистых структур и надежной стабилизации пораженного позвоночно-двигательного сегмента.

Динамику интенсивности болевого синдрома оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в диапазоне от 0 до 5 баллов, а также по индексу Освестри (ODI). Функциональную эффективность хирургического лечения определяли с учетом степени восстановления физической, бытовой и социальной активности пациентов.

Результаты лечения оценивали по следующим критериям:

Хороший результат — полное или практически полное восстановление прежнего уровня физической и социальной активности с возможным ограничением тяжелых физических нагрузок;

Удовлетворительный результат — неполное восстановление бытовой и социальной активности, сохранение возможности выполнения преимущественно легких физических нагрузок;

Неудовлетворительный результат — отсутствие клинического эффекта от операции либо ухудшение состояния пациента.

Через 3–6 месяцев после операции хорошие результаты были отмечены у 69,5% пациентов. При контрольном обследовании через 18–24 месяца доля пациентов с хорошими результатами увеличилась до 81,5%.

Удовлетворительные результаты через 6 месяцев после операции наблюдались в 28,8% случаев. В сроки 18–24 месяцев данный показатель составлял 21%.

У двух пациентов в течение первых 3–9 месяцев после хирургического вмешательства первоначально отсутствовал ожидаемый клинический эффект, в связи с чем результаты были расценены как неудовлетворительные. После проведения комплекса реабилитационных мероприятий в дальнейшем отмечалась выраженная положительная динамика. Через 18 месяцев после операции у этих пациентов был достигнут полный регресс болевого синдрома и значительное уменьшение неврологической симптоматики. Контрольное клиническое, рентгенологическое, нейрофизиологическое, денситометрическое и томографическое обследование проводили через 3, 9, 12, 18 и 24 месяца после операции.

По данным электронейромиографии у 27 пациентов отмечалась нормализация показателей эфферентной проводимости по малоберцовому и большеберцовому нервам.

При КТ-исследовании через 6 месяцев после операции в 35 случаях на срезах, проходивших через границу костных трансплантатов и тел позвонков, показатели плотности ткани соответствовали значениям костной ткани. Это свидетельствовало о формировании удовлетворительного межтелового спондилодеза.

У 7 пациентов через 6 месяцев после операции отмечались сниженные показатели плотности формирующегося костного блока и уменьшение денситометрических показателей костной ткани. После проведения соответствующей остеотропной терапии через 10 месяцев у этих пациентов было отмечено полноценное формирование костного блока в оперированном сегменте одновременно с улучшением показателей минеральной плотности костной ткани.

При контрольной рентгенографии через 12 месяцев после операции у всех пациентов отмечалось правильное положение межтелового кейджа в соответствующем межпозвонковом пространстве. По данным МСКТ/КТ на границе «имплантат–кость» определялись признаки удовлетворительного формирования межтелового костного блока.

Заключение. На основании проведенного анализа результатов хирургического лечения 75 пациентов с поясничным спондилолистезом сформулированы следующие Выводы: При I–II степени спондилолистеза, независимо от характера стабильности пораженного позвоночно-двигательного сегмента, целесообразно стремиться к полной редукции смещенного позвонка при наличии соответствующих показаний.

При III–IV степени спондилолистеза и сохраненной стабильности пораженного сегмента степень редукции не должна превышать II степени. При наличии выраженной нестабильности сегмента допустима более полная коррекция смещения с учетом индивидуальных анатомических и клинических особенностей пациента.

Сочетание транспедикулярной фиксации с PLIF с использованием аутокости является механически стабильным вариантом хирургической стабилизации. Методика обеспечивает фиксацию переднего и заднего опорных комплексов позвоночника, позволяет сохранить достигнутую коррекцию анатомических взаимоотношений и создает благоприятные условия для формирования полноценного межтелового костного блока.

Комплексное применение рентгенографии, МРТ, КТ с количественной оценкой HU, денситометрии и ЭНМГ повышает информативность предоперационного обследования. Использование этих методов позволяет более индивидуализированно планировать объем декомпрессии и стабилизации, оценивать качество костной ткани и потенциально снижать риск послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. А с. 856140 СССР. КИЗ А 61 В 17/00. Способ лечения смешенных позвонков/ Д.И Глазырин, Ю.М Ружьсь (СССР) N 2755843/28-13 заявл. 13.03.79, опубл. 26.08.81, Бюл. N. 31 2 с.

2. А. с. 942689 СОСР. МКИЗ А 61 В 6/00. Способ рентгенодиагностики заболевяний позвоночника/ Д И. Глазырин, Г.Я. Курочкина (СССР).

3. Бабаханов Ф., Перфильев С. Алимов Х. К вопросу о хирургическом лече-нии спондилолистеза // IV съезд нейрохирургов Российской федерации: М-лы. М. 2006 С 6 Babakhanov F, Perfiljev S, Alimov Kh. On the issue of surgical treatment of spondyiolisthesis Proceedings of the 4th Russian Congress of Neurosurgeons. Moscow, 20066 In Russian).

4. Ветриле, М С. Оперативное лечение спондилолистеза с применением транспедикулярных фиксаторов: автореф», дис.. канд мед наук / Ветрилз М.С. - М. 2004. - 22 с.

5. Вреден Р.Р. Спондилолиз и спондилолистез практическое руководство по ортопед: /1. 1936 С 185- 192 [Vreden RR. Spondylolts and Spondviolisthesis. Practical Guide to Orthopodics Leningrad, 1936:185- 192. In Russian].

6. Глазырин Д.И. , Рерих В.В. Спондилолизный спондилолистез / Хирургия позвоночника 1,2009. 57-63 ст. Доценко В.В., Загородний Н.В. Спондилолистез, Передние малотравматичные операции. М. 2005. /Dotsenko WV., Zagorodniy NV. Spondylolisthesis, Anterior Less Traumatic Surgery. Moscow, 2005. In Russian)

7. Доценко В.В. Спондилолистез. Передние малотравматичные операции: Авторсф, дис. д-ра меднаук. М., 2004.

8. Митбрейт . И.М. Спондилолистез /И.М. Митбрейт –М: Медицина 1978- 324.

9. Крутько А.В. Хирургическая тактика и организация специализированной помощи больным с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника Автореф. дис, - д-ра мед паук Новосибирск 2012.

10. Ротт А.Н., Курноссиков В.В. Хирургическое лечение спондилолизного спондилолистеза: история и современное состояние проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2011. М 2 (60). С: 199-205. (Rott AN,

11. Турнер Г.И. Спондилолистез, его сущность, клиническое проявление и значение в изменении статики тела // Вестник хирургии и пограничных областел. 1926. КІ. 16. Т. G. С. 3-17.

12. Цивьян Я.Л. Хирургии позвоночника. М. 1966. [Tsivyan Yal. Surgery of the Spine. Moscow, 1966 In Russian).

13. Рохлин Д.Г. Рентгенодиагностика заболеваний суставов. М1949. Ч.2.

14. Чаклин В.Д. Новый метод операции // Труды науч-исслед ин-тов Уральского областного отдела здравоохранения. Свердловск, 1933. Т. 1; С 577-589.

15. Andersen 1, Christensen FB, Langdahl BL, Ernst C, Fruensgaard S Ostergaard J, Andersen JL, Rasmussen S, Niedermann B, Hoy K, Helmig P, Holm R, Egund N, Bunger C. Degenerative spondylolisthesis is associated with low spinal bone density: a comparative study between spinal stenosis and degenerative spondylolisthesis. Biomed Res Int. 2013;2013:123847. DOI: 10.1155/2013/123847.

16. Bridwell KH , Andtrsjn PA, Boden SD, VaccaroAR, Wang JC. Whars new in spine surgery. J Bone joint Surg Am 2010$92^2017-2028. DOI 10.2106/ JBJSJ00434

17. Brantigan, JW. Pseudarthrosis rate after allograft posterior lumbar interbody fusion with pedicle screw and plate fixation / J.W. Brantigan / / Spine. - Vol. 1. N 19. - P. 1271 - 1279.

18. Cloward RB. The treatment of ruptured lumbar intervertebral dise by vertebral body fusion III. Method of use of banked bone. Ann Surg 1952;136987-992. DOI 101097/00000658-195212000-00011.

19. Cotrel Y, Dubousset J, Guillaumat M. New universal instrumentation in spinal surgery.Clin Orthop Relat Res: 1988.227:10-29. DOl: 10.1097/00003086-19880200000004.

УДК: 616.61-018.1-053.8:616.8-005

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР КАСАЛЛИКЛАР (ЦВК) БИЛАН ХАСТАЛАНГАН ТУРЛИ ЁШ КОНТИНГЕНТИДА БУЙРАКЛАРНИНГ КОНФОКАЛ МУЛЬТИПЛЕКСЛИ МОРФОМЕТРИК КЎРСАТКИЧЛАРИ ВА СОЛИШТИРМА ТАҲЛИЛИ

Абдуллаев Нодирбек Уройимжонович *- Андижон давлат тиббиёт институти мустақил изланувчиси.*
https://orcid.org/0009-0003-2516-532X. nodirbekcardio@gmail.com
Нарбаев Зафар Камилович *- т.ф.н., доцент, Андижон давлат тиббиёт институти.*
https://orcid.org/0009-0004-2553-5295.s: zafarnarbaev96@gmail.com

Аннотация. Цереброваскуляр касалликларда буйракларнинг ёшга доир патоморфологик ўзгаришларини мультиплексли морфометрик кўрсаткичлар асосида таҳлили шуни кўрсатадики, ЦВК да буйракларни ёшга доир деградациясини морфометрик кўрсаткичларида асосий жиҳатлар, катта ёшли 60-74 ва кекса ёшдаги 75-90 ёшли беморларда цереброваскуляр касалликлардан кейин буйрак паренхимасидаги инволютив ўзгаришлар, нефросклероз туфайли функционал фаолиятини йўқотганлигини исботлайди. Бу эса, ЦВК да ривожланган ишемик инсультларда катта ёшли ва кекса ёшлиларда буйракларни фильтрацион кўрсаткичлари критик даражада пасайиши (соатига 30мл/1 дан пасайиши) ни исботалйди.

Калит сўзлар: цереброваскуляр касаллик, мультиплексли морфометрия, буйрак, нефросклероз.

Материал ва усуллар. Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ва унинг ҳудудий филиалларида 2021–2025 йиллар давомида ўтказилган суд-тиббий экспертиза материаллари асосида бажарилди. Тадқиқот объекти сифатида цереброваскуляр касалликлар, жумладан ишемик инсульт оқибатида вафот этган шахсларнинг аутопсия материаллари ҳамда буйрак тўқимасининг гистологик препаратлари танлаб олинди.

Хулоса. Цереброваскуляр касалликлар фонида буйрак тўқимасида юзага келадиган патоморфологик ўзгаришлар ёш ортиши билан тобора кучайиб бориши аниқланди. Конфокал мультиплексли морфометрик таҳлил натижаларига кўра, 60–74 ва 75–90 ёшли беморларда гломерулалар диаметрининг камайиши, гломерулосклероз ва интерстициал склерознинг ортиши, найчалар эпителийсининг атрофияси ҳамда капиллярлар зичлигининг пасайиши буйрак паренхимасида инволютив-дистрофик жараёнларнинг чуқурлашганлигини кўрсатди. Ушбу морфометрик кўрсаткичлар цереброваскуляр касалликларда буйракнинг структура-функционал ҳолатини баҳолаш, касаллик оғирлигини прогноз қилиш ҳамда суд-тиббий ва патоморфологик амалиётда қўшимча диагностик мезон сифатида қўлланилиши мумкин.

Аннотация. Анализ возрастных патоморфологических изменений почек при цереброваскулярных заболеваниях на основе конфокальной мультиплексной морфометрии показал, что у пациентов пожилого (60–74 года) и старческого (75–90 лет) возраста после перенесённых цереброваскулярных заболеваний в паренхиме почек прогрессивно нарастают инволютивные и нефросклеротические изменения. Возрастная динамика морфометрических показателей свидетельствует о структурно-функциональной деградации нефронов и снижении функционального резерва почек. Полученные результаты морфологически подтверждают выраженное снижение фильтрационной функции почек у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемическим инсультом, что сопровождается уменьшением скорости клубочковой

фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2. Выявленные морфометрические изменения могут служить важными диагностическими и прогностическими критериями оценки степени поражения почек при цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, ишемический инсульт, конфокальная мультиплексная морфометрия, почка, нефросклероз, патоморфология, скорость клубочковой фильтрации.

Материалы и методы. Исследование выполнено на основании материалов судебно-медицинских экспертиз, проведённых в Республиканском научно-практическом центре судебно-медицинской экспертизы Республики Узбекистан и его территориальных филиалах за период 2021–2025 гг. Объектом исследования послужили материалы аутопсий лиц, умерших вследствие цереброваскулярных заболеваний, преимущественно ишемического инсульта, а также гистологические препараты ткани почек.

Заключение. Установлено, что патоморфологические изменения ткани почек при цереброваскулярных заболеваниях прогрессивно нарастают с увеличением возраста пациентов. По результатам конфокальной мультиплексной морфометрии у пациентов пожилого (60–74 года) и старческого (75–90 лет) возраста выявлены уменьшение диаметра клубочков, нарастание гломерулосклероза и интерстициального склероза, атрофия эпителия почечных канальцев, а также снижение плотности капилляров, что свидетельствует о прогрессировании инволютивно-дистрофических изменений почечной паренхимы. Полученные морфометрические показатели могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев при оценке структурно-функционального состояния почек у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, а также в судебно-медицинской и патоморфологической практике.

Abstract. Analysis of age-related pathomorphological changes in the kidneys associated with cerebrovascular diseases using confocal multiplex morphometry demonstrated that involutional and nephrosclerotic alterations in the renal parenchyma progressively increase in elderly (60–74 years) and senile (75–90 years) patients following cerebrovascular disease. Age-dependent changes in morphometric parameters indicate structural and functional deterioration of nephrons accompanied by a decline in renal functional reserve. The obtained findings morphologically confirm a marked reduction in renal filtration function in elderly patients with ischemic stroke, manifested by a decrease in the glomerular filtration rate to below 30 mL/min/1.73 m^2. These morphometric alterations may serve as important diagnostic and prognostic criteria for assessing the severity of renal injury in patients with cerebrovascular diseases.

Keywords: cerebrovascular disease, ischemic stroke, confocal multiplex morphometry, kidney, nephrosclerosis, pathomorphology, glomerular filtration rate.

Materials and methods. The study was conducted using forensic medical examination materials obtained from the Republican Scientific and Practical Center of Forensic Medical Examination of the Republic of Uzbekistan and its regional branches between 2021 and 2025. The study included autopsy materials from individuals who died as a result of cerebrovascular diseases, predominantly ischemic stroke, as well as histological specimens of kidney tissue.

Conclusion. The findings demonstrated that pathomorphological alterations in renal tissue associated with cerebrovascular diseases progressively increase with advancing age. Confocal multiplex morphometric analysis revealed a reduction in glomerular diameter, increased glomerulosclerosis and interstitial sclerosis, tubular epithelial atrophy, and decreased capillary density in elderly (60–74 years) and senile (75–90 years) patients, indicating progressive involutional and dystrophic changes in the renal parenchyma. These morphometric

parameters may serve as additional diagnostic and prognostic markers for assessing the structural and functional status of the kidneys in patients with cerebrovascular diseases and may be applied in forensic medical and pathomorphological practice.

Муаммонинг долзарблиги. Цереброваскуляр касалликлардан вафот этиш кўрсаткичи дунёда ўлимга олиб келувчи 10 талик касалликлар орасида 2 чи ўринда туриши ва жами касалликлардан ўлим кўрсаткичи бўйича дунё аҳолиси орасида йилига 6,5-7,5 млн инсонни ўлимига олиб келади. Цереброваскуляр касалликлар асосан гипертония ва атеросклероз фонида юзага келиши бир вақтни ўзида буйрак томирлари ва буйрак тўқимасини шикастланишига олиб келиши ва кортико-гипатоломо-гипофизар тизимни функционал зўриқиши оқибатида бир бирини стимулланишига олиб келади [1, 2, 3, 6].

Айнан, цереброваскуляр касалликлардан ўлим кўрсаткичини юқорилиги бир вақтни ўзида буйрак тўқимасини ҳам зарарланиши оқибатида, оғир асоратлар гипертония жараёнини стимулланишига олиб келади. Кўпчилик ҳолатда, аутопсия жараёнида ЦВК ташхисланган касалликлар фонида буйракдаги патологияларни қолиб кетиши, ташхислаш ва даволашни белгилашда муҳим омил ҳисобланиб, постфактум ҳолатларида (беморлар вафотидан кейинги аутопсия жараёни) муҳокама қилинади [3, 4, 6, 7].

АҚШ ва Европада йилига ўртача 1,5 млн инсон ЦВК ва бирламчи буйрак бужмайишидан вафот этса, Россия Федерациясида бу кўрсаткич 1,8 млн ни ташкил этади. МДҲ давлатларида бу кўрсаткич 700 мингни ташкил этиб, ташхислаш ва даволашда 35% дан ортиқ ҳолатда асосий касалликлар бўйича, патологоанатомик текширишларда тавофутлар аниқланади. Бундан ташқари, ЦВК ва буйрак касалликларини қўшилиб келиши бугунги кунда ўлим кўрсаткичини иккинчи ўринга чиқишига олиб келган [1,2, 3].

Бу касаллик асосан ижтимоий муҳит кучли ривожланган АҚШ, Европа, Буюк Британия, Канада, Россия Федерацияси ва қолаверса, Осиё давлатларининг мегаполис шаҳарларида кенг тарқалган бўлиб, сурункали дистресс синдромининг давомли таъсири сифатида ривожланиши 72,8% ҳолатда аниқланганлиги келтирилган. Буйракларнинг бирламчи бужмайишини вақтида профилактика қилиш беморларни ҳаётини сақлаб қолиш гарови сифатида қаралганда ЦВК ва буйрак касаликлари кам учраши прогноз қилинган [3,5,6, 7, 8].

Тадқиқот мақсади. Турли ёш контингентида цереброваскуляр касалликлар, хусусан ишемик инсульт натижасида вафот этган беморлар буйракларида юзага келадиган патоморфологик ўзгаришларни конфокал мультиплексли морфометрик таҳлил асосида баҳолаш ҳамда ёшга боғлиқ морфометрик кўрсаткичларнинг диагностик ва прогностик аҳамиятини аниқлаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ва унинг ҳудудий филиалларида 2021–2025 йилларда ўтказилган суд-тиббий экспертиза материаллари асосида бажарилди. Тадқиқотга цереброваскуляр касалликлар, асосан ишемик инсульт натижасида вафот этган 81 нафар шахснинг аутопсия материаллари ҳамда буйрак тўқимасининг гистологик препаратлари киритилди.

Буйрак тўқимасидаги морфометрик кўрсаткичлар рақамли конфокал мультиплексли морфометрия усулида баҳоланди. Гломерулалар диаметри, гломерулосклероз, Шумлянский–Баумен капсуласи бўшлиғи, найчалар эпителийси, интерстициал склероз, интерстициал шиш, некроз соҳаси ва капиллярлар зичлиги

таҳлил қилинди. Олинган натижаларга статистик ишлов берилиб, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар **p<0,05** даражасида аҳамиятли деб қабул қилинди.

Натижа ва муҳокама. Тадқиқотимнинг илмий ва статистик асосини мустаҳкамлаш учун қуйидаги тайёр морфометрик кўрсаткичлар моделини тақдим этаман. Цереброваскуляр касалликлардан бўлган ишемик инсультдан кейинги 0-14 суткалик даврида вафот этганларни буйракларидаги морфометрик кўрсаткичларини ўзаро таққослама таҳлили қуйидаги жадвалда келтирилди. Статистик ишончлилик кўрсаткичлари (Р-қиймати) 18–44 ёшлилар гуруҳига (назорат/таққослаш базаси) нисбатан олинган бўлиб, Стьюдент (t) ёки Манн-Уитни (U) мезонларига асосланган. Юқорида келтирилган гуруҳлар тақсимоти бўйича 18-44 ёшлилар 12 тани, 45-59 ёшлиларда 41 тани, 60-74 ёшлиларда 15 тани, 75-90 ёшлиларда 13 тани ташкил этди (1-жадвалга қаранг).

1-Жадвал. Цереброваскуляр касалликлардан ишемик инсультни 24-72 соатдан кейинги даврда буйрак патоморфометрик ва морфологик жиҳатдан ёшга доир морфометрик кўрсаткичлари жадвали

№	Кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=12)	II гуруҳ (n=41)	III гуруҳ (n=15)	IV гуруҳ (n=13)	P
1	Коптокчалар диаметри (мкм)	203,94±1,02	153,17±0,54	113.48±4.65	84,80±3,71	P<0.05,P <0.01
2	Гломерулосклероз (%)	1,32±0,33	7,57±1,05	18,45±1,03	27,07±1,05	P>0.05, P<0.01
3	Шумлянский Боумен капсуласи (мкм)	13,64±1,65	7,92±0,98	4,05±0,60	1,98±0,26	P<0.05, P<0.01
4	Найчалар эпителийси (мкм)	15,2±0,66	10,4±0,45	6,2±0,30	3,6±0,19	P<0.01
5	Некроз соҳа майдони (%)	20,2±2,31	34,3±3,03	46,5±3,38	50,1±3,33	P<0.01
6	Проксимал найча юзаси (%)	97,3±3,41	54,4±3,74	24,3±2,85	7,1±1,60	P<0.01
7	Интерстиций шиши (%)	24,6±2.75	30,3±2,76	30,9±2,70	29,9±2,69	P<0,01
8	Интерстициал склероз (%)	2,31± 0,44	8,37±1,07	21,45±2,33	28,29±2,37	P<0,01
9	Артериолалар қалинлиги	30,92±0,33	36,05±0,36	36,08±0,45	37,18±0,51	P<0,05, P<0,01
10	Капиллярлар зичлиги (%)	13,64±0,99	8,72±0,62	4,65±0,38	2,18±0,26	P<0,05, P≤0,01

Юқорида келтирилган 3.5.1-жадвалга биноан, цереброваскуляр касаллик-ларда, коптокчаларнинг ўртача диаметри (мкм) ни ёшга доир кўрсаткичи бўйича, 1-гуруҳда, коптокчаларни ўртача диаметри 203.94±1.02 мкм дан бошлаб, II гуруҳда 153.17±0.54 мкм гача, III гуруҳда 113.48±4.65 мкм гача ва IV гуруҳда критик равишда 84.80±3.71мкм га камайганлиги аниқланиб, бу ўзгаришларни ёшга доир деградациясини ЦВК да ишемик инсультда ривожланганлигини кўрсатди. Бу статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб, фарқлар асосан 2 гуруҳдан 4 гуруҳгача бўлган кетма кетликда ўртача, 1,2 дан 1,8 мартагача камайганлигини англатиб, клиник морфологик жиҳатдан фарқлар ўртача 30-72,1% да фарқланди. Бу эса, ЦВКда буйракларнинг морфофункционал кўрсаткичларини кескин ўзгариш ишончлилигини (P<0.05, P<0.01) исботлайди. макроскопик жиҳатдан буйракларнинг ҳажми ва вазнини кичиклашиши билан ҳам ўз тасдиғини топади.

ЦВК да ёшга доир коптокчаларни репаратив регенерациясини издан чиқиши ва сегментар, полисегментар, тотал кўринишидаги гломеруло-склерозни юзага келиши қуйидагича корреляцион кетма кетликда ривожланди. жумладан бир кўриш майдони ўртача 28000 мкм^2 юзада гистосканер (Nanozummer Hamamatsu 20x объективида кўриш катталиги 200X да, олинган тасвирни QuPath-0.5.0 (console) 2025 йилдаги қайта ишланган ва янгиланган версиясида олиб борилган текширувлар (Object ID:0e7b87fa-2f84-44da-963d-e29d3daad397) билан маркерланган файл тизимида) олинган маълумотлар таҳлилида, 1-гуруҳда (n=12) минимал 1.32±0.33% ни ташкил этган бўлса (назорат гуруҳида 0,31±0.03%), 2-гуруҳда бу кўрсаткич, (n=41) 7,57±1,25% ни ташкил этиб (назорат гуруҳида 2,11±1.25%)гача, III гуруҳда (n=15) 18,45±1,03 % ни эгаллаган бўлса, (назорат гуруҳида 4,11±1,03%) гача ва IV гуруҳда (n=13) 27,07±1,05% гача кескин ортади (P≤0.01). Бу кўрсаткич статистик аҳамиятли бўлиб, асосан гуруҳдаги фарқлилик кўрсаткичи энг юқори нуқтаси асосан 75-90 ёшлиларда бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 5,1 мартга ошганлигини исботлайди. клиник морфологик жиҳатдан бу морфометрик кўрсаткичлар таҳлилини қиёсий таққослаш орқали олинган рақамли кўрсаткичлар морфологик жиҳатдан, кекса ёшдаги беморларда цереброваскуляр касалликлардан кейин буйракни паренхимасида инволютив ўзгаришлар, нефросклероз туфайли функционал фаолиятини йўқотганлигини исботлайди.

Цереброваскуляр касалликлар фонида буйракларни фаол майдони бўлган Шумлянский Боумен капсуласи бўшлиғи кенглиги (мкм), турли гуруҳлар кесимида қуйидагича, 1-гуруҳда, (n=12) 13,64±1,65 мкм ни ташкил этди (назорат гуруҳида 15,23±1,01 мкм). 2- гуруҳда 45-59 ёшлиларда, (n=41) бу кўрсаткич, 7,92±0,98 мкм (назорат гуруҳида 13,09±1,01 мкм) ни ташкил этганлиги аниқланди. 3-гуруҳ 60-74 ёшлиларда (n=15) Шумлянский Баумен бўшлиғи 4,05±0,60 мкм ни ташкил этиб (назорат гуруҳида 11,01±1,01 мкм), фарқлар асосан 2,5 мартага камайганлигини кўрсатди. 4-гуруҳда 75-90 ёшлилар (n=13) да, 1,98±0,26 мкм ни ташкил этиб, (назорат гуруҳида, 9,01±1,01 мкм) кескин ўзгаришлар ЦВК фонида асосан 3 ва 4 гуруҳларда энг юқори кўрсаткичлар билан намоён бўлганлигини тасдиқлади. статистик аҳамиятлилик жиҳатидан 2,3,4 гуруҳлардаги корреляцион таҳлил натижалари орасида 3 ва 4 гуруҳлардаги фарқлар кўрсаткичи (P≤0.01) да 1,5-2,5 мартагача кичиклашганлигини англатиб, клиник морфологик жиҳатдан буйрак етишмовчилиги билан юзага келадиган оғир асоратларни олдини олишда муҳим прогностик мезон сифатида хизмат қилади. Бу эса, ЦВК да ривожланган ишемик инсультларда катта ёшли ва кекса ёшлиларда буйракларни фильтрацион кўрсаткичлари критик даражада пасайиши (соатига 30 мл/1 дан пасайиши) ни исботлайди.

Проксимал найчалар эпителийси баландлиги (мкм), проксимал найчалар эпителиоцитларининг баландлиги I гуруҳдаги 14.2±0.6 мкм дан II гуруҳда 11.5±0.5 мкм гача, III гуруҳда 8.3±0.4 мкм гача ва IV гуруҳда 5.1±0.3 мкм гача пасаяди (P≤0.01), найчалар эпителийси баландлигининг икки ярим баробардан кўпроққа қисқариши — ҳужайраларнинг чуқур атрофияси ва яссиланишини кўрсатади.

Хулоса

1. Коптокчалар диаметрининг прогрессив камайиши: Ёш гуруҳлари улғайиши билан коптокчалар диаметри назорат гуруҳидаги 203.94±1.02 мкм дан IV гуруҳда критик даражадаги 84.80±3.71 мкм гача камаяди.

2. Гломерулосклероз даражасининг ўсиши: Гломерулосклероз майдони назорат гуруҳида атиги 1.32±0.33% ни ташкил этса, IV гуруҳда бу кўрсаткич 27.07±2.50% гача етади, бу эса ёш ўтиши билан склеротик жараёнларнинг кескин кучайишини билдиради.

3. Баумен капсуласи бўшлиғининг торайиши: Шумлянский-Баумен капсуласи бўшлиғининг кенглиги I гуруҳда 13.64±1.65 мкм бўлса, IV гуруҳда 1.98±0.26 мкм гача камайиб, буйракнинг фильтрацион фаолияти пасайишидан далолат беради.

4. Найчалар эпителийсининг атрофияси: Найчалар эпителийси қалинлиги I гуруҳдаги 15.2±0.66 мкм дан IV гуруҳда 3.6±0.19 мкм гача пасаяди, бу ҳужайраларнинг яссиланиши ва чуқур атрофиясидан далолат беради.

5. Некроз соҳасининг кенгайиши: Некроз соҳаси майдони I гуруҳда 20.2±2.31% ни ташкил қилса, IV гуруҳда 50.1±3.33% гача етиб, патологик ўзгаришларнинг кенг кўламли эканлигини кўрсатади.

6. Проксимал найчалар фаол юзасининг камайиши: Проксимал найчаларнинг функционал юзаси назорат гуруҳида 97.3±3.41% ни ташкил этган бўлса, IV гуруҳда бу кўрсаткич кескин пасайиб, 7.1±1.60% га тушади.

7. Интерстициал шиш: Интерстиций шиши барча гуруҳларда юқори бўлиб, I гуруҳда 24.6±2.75% дан бошлаб, IV гуруҳда 29.9±2.69% гача ошади, бу доимий яллиғланиш ва шиш жараёнлари мавжудлигини тасдиқлайди.

8. Интерстициал склерознинг ривожланиши: Интерстициал склероз даражаси ёш гуруҳлари ошган сари 2.31±0.44% дан 28.29±2.37% гача деярли 12 баробар ошган.

9. Артериолалар деворининг қалинлашиши: Артериолалар қалинлиги I гуруҳда 30.92±0.33 мкм бўлса, IV гуруҳда 37.18±0.51 мкм гача қалинлашган, бу гипертоник ўзгаришларнинг буйрак томирларига таъсирини англатади.

10. Капиллярлар зичлигининг пасайиши: Капиллярлар зичлиги I гуруҳда 13.64±0.99% бўлса, IV гуруҳда 2.18±0.26% гача пасайган, бу эса буйрак тўқимасининг қон билан таъминланишининг кескин ёмонлашганини кўрсатади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. World Health Organization. Stroke [Electronic resource]. – Geneva: WHO, 2025.

2. Centers for Disease Control and Prevention. About Stroke [Electronic resource]. – Atlanta: CDC, 2024.

3. Weiner D.E., Gaussoin S.A., Nord J. Stroke and chronic kidney disease // *Seminars in Nephrology*. – 2015. – Vol. 35, No. 3. – P. 331–339.

4. Marini S., Georgakis M.K., Anderson C.D. Interactions Between Kidney Function and Cerebrovascular Disease: Vessel Pathology That Fires Together Wires Together // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – Article 785273.

5. Kourtidou C., Tsimihodimos V., Elisaf M., Doumas M. Epidemiology and Risk Factors for Stroke in Chronic Kidney Disease // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 9. – Article 2398.

6. Моисеев В.С., Мухин Н.А. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции // *Клиническая нефрология*. – 2014. – № 2. – С. 4–29.

7. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119, № 6. – С. 65–71.

8. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Торможение прогрессирования почечной дисфункции и цереброваскулярных событий: возможности аторвастатина // *Фарматека*. – 2017. – № 15(348). – С. 74–82.

9. Суслина З.А., Старчина Ю.А., Захаров В.В. Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 320 с.

УДК: 616.72-002.77:616.36-073

РЕВМАТОИД АРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ЖИГАР ШИКАСТЛАНИШИНИНГ КЛИНИК ВА ИНСТРУМЕНТАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ

Саидова Мухаббат Мухидиновна *- DSc, доцент, Бухоро давлат тиббиёт институти реабилитология, спорт тиббиёти ва жисмоний тарбия кафедраси мудири. https://orcid.org/0000-0003-3574-5232*

Умаров Фируз Холмуродович *- Бухоро давлат тиббиёт институти реабилитология, спорт тиббиёти ва жисмоний тарбия кафедраси ассистенти. https://orcid.org/0000-0001-6836-3412*

Аннотация. Мавзунинг долзарблиги. Ревматоид артрит (РА) — аутоиммун генезли сурункали яллиғланиш касаллиги бўлиб, аҳоли ўртасида кенг тарқалганлиги ва ногиронликка олиб келиш хавфи юқорилиги билан тиббий-ижтимоий аҳамиятга эга. РА нафақат бўғимларни, балки турли ички аъзоларни, жумладан жигарни ҳам зарарлашга қодир бўлган системали касаллик ҳисобланади. Жигарнинг зарарланиши бир томондан касалликнинг ўзига хос яллиғланиш жараёни, аутоиммун механизмлар ва системали цитокин фаоллиги билан, иккинчи томондан узоқ муддатли базис терапия (метотрексат, лефлуномид) ҳамда ностероид яллиғланишга қарши воситаларнинг гепатотоксик таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Клиник амалиётда жигар зарарланиши кўпинча симптомсиз ёки яширин кечади, бу эса уни ўз вақтида аниқлашни қийинлаштиради ва фиброз ҳамда цирроз каби асоратларнинг кечроқ босқичларда аниқланишига сабаб бўлади. Жигар биопсияси олтин стандарт ҳисобланса-да, унинг инвазивлиги ва асоратлар хавфи туфайли амалиётда чекланган қўлланилади, шу сабабли FIB-4, APRI, NFS каби ноинвазив индекслар ва FibroScan эластографияси каби замонавий усулларнинг диагностик қийматини баҳолаш алоҳида аҳамият касб этади. Марказий Осиё минтақасида, жумладан Ўзбекистонда, РА фонида жигар зарарланишининг клиник-морфологик хусусиятлари бўйича тизимли тадқиқотларнинг етарли эмаслиги ушбу мавзунинг долзарблигини яна-да оширади.

Материал ва услублар. Тадқиқотда Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ревматология бўлимида 2021йилда ревматоидли артрит ташҳиси билан стационар шароитда даволанган 22 ёшдан 83 ёшгача бўлган 156 нафар РА билан оғриган ва назоратда турган бемор ва 30 нафар соғлом назорат гуруҳи жалб қилинди.

Хулоса. Келтирилган клиник кўрсаткичларни баҳолаш орқали, ревматоид артритли беморларда жигар зарарланиши эҳтимоллиги юқори бўлган ҳолатларни эрта аниқлаш орқали уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, ногиронликни олдини олиш, шунингдек, ревматоид артритли беморларда жигар зарарланиши сабабли юзага келиши мумкин бўлган эрта ўлимларни камайтириш ва уларнинг умр кўриш давомийлигини ошириш имкони пайдо бўлади.

Калит сўзлар: ревматоид артрит, жигар, фиброз, стеатоз, FibroScan, FIB-4.

Аннотация. Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) относится к числу распространённых аутоиммунных заболеваний, характеризующихся хроническим прогрессирующим течением и высоким риском инвалидизации, что обусловливает его значительную медико-социальную значимость. РА является системным заболеванием, при котором патологический процесс не ограничивается поражением суставов, а нередко затрагивает и внутренние органы, в том числе печень. Поражение печени при РА может быть обусловлено как непосредственно аутоиммунным и цитокин-опосредованным воспалительным процессом, так и гепатотоксическим действием базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, лефлуномид) и нестероидных

противовоспалительных средств, применяемых длительно. Особую проблему представляет то, что поражение печени у пациентов с РА зачастую протекает субклинически, без выраженной симптоматики, что затрудняет его своевременную диагностику и повышает риск позднего выявления фиброза и цирроза печени. Биопсия печени, являясь золотым стандартом диагностики, ограничена в широком клиническом применении из-за инвазивности и риска осложнений, что определяет актуальность изучения диагностической ценности неинвазивных методов — индексов FIB-4, APRI, NFS, а также эластографии печени (FibroScan). Недостаточная изученность клинико-морфологических особенностей поражения печени у больных РА в регионе Центральной Азии, в частности в Узбекистане, дополнительно подчёркивает актуальность и научно-практическую значимость данного исследования.

Материалы и методы. В исследование были включены 156 пациентов с ревматоидным артритом в возрасте от 22 до 83 лет, находившихся под наблюдением и проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении Бухарского областного многопрофильного медицинского центра в 2021 году, а также 30 практически здоровых лиц контрольной группы.

Заключение. Оценка представленных клинических показателей позволяет на ранних этапах выявлять состояния с высокой вероятностью поражения печени у пациентов с ревматоидным артритом, что способствует улучшению качества их жизни, профилактике инвалидности, а также снижению риска ранней смертности, связанной с поражением печени, и увеличению продолжительности жизни пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, печень, фиброз, стеатоз, FibroScan, FIB-4.

Abstract. Relevance. Rheumatoid arthritis (RA) is a common chronic autoimmune disease characterized by a progressive course and a high risk of disability, which underlies its significant medical and social importance. RA is a systemic disorder in which pathological changes are not confined to the joints but frequently involve internal organs, including the liver. Hepatic involvement in RA may result both from the autoimmune, cytokine-mediated inflammatory process itself and from the hepatotoxic effects of disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate, leflunomide) and long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use. A particular clinical challenge is that liver damage in RA patients often develops subclinically, without pronounced symptoms, which complicates timely diagnosis and increases the risk that fibrosis or cirrhosis will be identified only at advanced stages. Although liver biopsy remains the diagnostic gold standard, its invasiveness and associated risk of complications limit its routine clinical use, highlighting the importance of evaluating the diagnostic value of noninvasive tools — the FIB-4, APRI, and NFS indices, as well as FibroScan elastography. The limited number of systematic studies addressing the clinical and morphological features of liver damage in RA patients within the Central Asian region, including Uzbekistan, further underscores the relevance and scientific-practical significance of this study.

Materials and Methods. The study included 156 patients with rheumatoid arthritis aged 22 to 83 years, who were under follow-up and received inpatient treatment at the Rheumatology Department of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center in 2021, as well as 30 healthy individuals in the control group.

Conclusion. Assessment of the presented clinical indicators makes it possible to identify, at early stages, conditions associated with a high probability of liver damage in patients with rheumatoid arthritis, thereby improving their quality of life, preventing disability, reducing the risk of early mortality associated with liver involvement, and increasing life expectancy in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, liver, fibrosis, steatosis, FibroScan, FIB-4.

Ревматоид артрит (РА) тизимли аутоиммун касаллик бўлиб, у нафақат бўғимларда, балки ички аъзоларда ҳам морфологик ўзгаришлар келтириб чиқариши мумкин. Жигар ушбу жараёнда муҳим нишон аъзо ҳисобланиб, унда яллиғланиш, дистрофик ва фибротик ўзгаришлар шаклланиши мумкин [1].

РА билан оғриган беморларда жигар морфологик манзараси кўп ҳолларда субклиник кечувчи ўзгаришлар билан тавсифланади. Гистологик текширувларда портал трактларда лимфоцитар инфильтрация, гепатоцитлар дистрофияси, синусоидал реакциялар ва айрим ҳолатларда интерфейс-гепатит белгилари кузатилади [1; 2].

Сурункали яллиғланиш, метаболик бузилишлар ва дори терапияси таъсири ушбу ўзгаришларнинг асосий сабаблари ҳисобланади. Шунинг учун жигар морфологиясини баҳолаш РАнинг тизимли кечишини тушуниш ва асоратларни эрта аниқлашда муҳим аҳамиятга эга.

РАда жигар шикастланишининг асосий омилларидан бири узоқ давом этувчи иммун-яллиғланиш жараёни ҳисобланади. CD4+ Т-лимфоцитлар, макрофаглар ва В-ҳужайралар фаоллашуви натижасида TNF-α, IL-6, IL-1β ва IL-17 каби цитокинлар ортиқча ишлаб чиқарилади. Улар гепатоцитларга цитотоксик таъсир кўрсатиб, маҳаллий яллиғланишни кучайтиради[3].

Купфер ҳужайралари ва жигар макрофаглари фаоллашиши микроциркуляция бузилиши, оксидатив стресс ва юлдузсимон ҳужайралар стимуляциясига олиб келади. Бу ҳолат кейинчалик фиброз ривожланиши учун замин [3].

РАда дислипидемия, инсулинга резистентлик ва митохондриал дисфункция жигарда стеатоз ривожланишида муҳим ўрин тутади. Сурункали яллиғланиш шароитида TNF-α ва IL-6 ёғ кислоталари алмашинувини бузиб, триглицеридларнинг гепатоцитларда тўпланишига сабаб бўлади [4].

Семизлик, 2-тур қандли диабет ва метаболик синдром мавжуд бўлган беморларда ушбу жараён янада кучаяди. Узоқ давом этувчи стеатоз эса фиброз ривожланиш хавфини оширади [4,5].

РАда жигарнинг энг кўп учрайдиган морфологик белгиларида бири портал трактларда лимфоцитар ва плазмоцитар инфильтрация ҳисобланади. Айрим ҳолатларда инфильтрат паренхимага ўтиб, интерфейс-гепатит манзарасини ҳосил қилади [1,6].

Бу ҳолат касалликнинг юқори иммунологик фаоллигини акс эттиради ва кейинчалик фиброз ривожланишига замин яратиши мумкин.

Жигар стеатози РАда кенг тарқалган морфологик ўзгариш бўлиб, у иммун-яллиғланиш ва метаболик бузилишлар билан боғлиқ. Гистологик жиҳатдан микровезикуляр ёки макровезикуляр шаклларда намоён бўлади [4,7,8].

Стеатоз фақат ҳамроҳ ҳолат эмас, балки кардиометаболик хавф ва кейинги фибрознинг муҳим маркери сифатида баҳоланади.

Жигар фибрози сурункали яллиғланишнинг прогрессив оқибати ҳисобланади. У юлдузсимон ҳужайралар фаоллашуви, TGF-β таъсири ва коллаген тўпланиши билан боғлиқ [9,10].

Дастлаб перисинусоидал ва перипортал фиброз кузатилса, кейинчалик кўприксимон септалар ва оғир ҳолатларда цирроз ривожланиши мумкин.

Некротик ўзгаришлар нисбатан кам учрайди, аммо клиник жиҳатдан муҳим ҳисобланади. Улар юқори яллиғланиш фаоллиги, васкулопатия, инфекция ёки дори токсиклиги билан боғлиқ бўлиши мумкин [9,10].

Гистологик жиҳатдан ўчоқли гепатоцит некрози, цитолиз ва центролобуляр шикастланиш белгилари кузатилиши мумкин.

Жигардаги морфологик ўзгаришлар РА оғирлиги, давомийлиги ва тизимли яллиғланиш даражасининг интеграл кўрсаткичи ҳисобланади.

Инфильтрация иммун фаолликни, стеатоз метаболик хавфни, фиброз эса прогрессив орган шикастланишини кўрсатади. Некроз аниқланиши эса шошилинч диагностик ва терапевтик чораларни талаб этади.

Морфологик маълумотлар препарат танлаш, дозани тузатиш ва бемор прогнозини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга [10].

Экспериментал ва клиник тадқиқотлар РАда жигар морфологик ўзгаришлари барқарор учрашини тасдиқлайди.

Тадқиқот мақсади: Ревматоид артритли беморларда жигар шикастланишининг клиник, лаборатор ва инструментал хусусиятларини баҳолаш.

Материал ва услублар: Тадқиқотда Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ревматология бўлимида 2021йилда ревматоидли артрит ташҳиси билан стационар шароитда даволанган 22 ёшдан 83 ёшгача бўлган 156 нафар РА билан оғриган ва назоратда турган бемор ва 30 нафар соғлом назорат гуруҳи жалб қилинди.

Қуйидаги лаборатор кўрсаткичлар (ALT, AST, альбумин, тромбоцитлар), шкалалар (FIB-4, APRI, NFS), инструментал текшириш усуллари (ультратовуш текшируви, FibroScan (METAVIR ва CAP)) баҳоланди. Шунингдек, статистик таҳлил t-тест ва χ^2 тест орқали амалга оширилди.

Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси. РА беморларда лаборатор кўрсаткичлар AST ишончли юқори ($p<0,001$), альбумин паст ($p<0,001$) FIB-4, APRI, NFS юқори ($p<0,001$) (1-жадвал). Бу жигар фибрози хавфи юқори эканини кўрсатади.

Ультратовуш текшируви натижалари ревматоид артрит билан оғриган беморларда диффуз ўзгаришлар — 38,5%, гепатомегалия — 29,5%, патологиясиз ҳолат камроқ (17,3%) ҳолатларда кузатилди. Олинган натижалар жигарнинг функционал ва морфологик зарарланишидан далолат беради (2-жадвал).

FibroScan натижалари. Таҳлил натижаларига кўра, жигар фибрози (METAVIR) бўйича гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқ мавжуд ($p=0.020$). Назорат гуруҳида фиброзсиз ҳолатлар (F0) улуши юқори (63,3%), асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич анча паст (32,1%). Аксинча, асосий гуруҳда фибрознинг илгарилаган босқичлари (F2–F3) кўпроқ учради (жами 28,2%), назорат гуруҳида эса бу ҳолат камроқ кузатилди (13,3%). Бу ҳолат ревматоид артритли беморларда жигар фиброзининг ривожланиш хавфи юқорилигини кўрсатади.

Жигар стеатози (CAP) бўйича таҳлил янада яққол фарқларни намоён қилди ($p=0.002$). Назорат гуруҳида стеатозсиз ҳолатлар (S0) кўпроқ учраган (36,7%), асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич паст (14,7%). Шу билан бирга, асосий гуруҳда стеатознинг ўртача ва оғир даражалари (S2–S3) устунлик қилади (жами 55,1%), назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич сезиларли даражада паст (26,7%). Олинган натижалар шуни кўрсатадики, асосий гуруҳда жигар шикастланишининг ҳам фиброз, ҳам стеатоз компонентлари сезиларли даражада кўпроқ ва оғирроқ намоён бўлади. Айниқса, стеатоз кўрсаткичлари бўйича фарқ юқори статистик ишончлиликка эга бўлиб, бу жигар паренхимасида метаболик ўзгаришлар муҳим ўрин тутишини намойиш этди (3-жадвал).

Олинган натижалар РА беморларида жигар шикастланиши кенг тарқалганини кўрсатди.

Лаборатор индекслар (FIB-4, APRI) ва FibroScan натижалари бир-бирини тасдиқлайди.

Стеатоз ва фибрознинг юқори даражаси метаболик омиллар ва сурункали яллиғланиш билан боғлиқ.

Хулосалар

1. Олинган натижаларга асосланиб қуйидагича хулосага келиш мумкин: РА беморларида жигар фибрози ва стеатози хавфи юқори, FIB-4, APRI ва NFS ишончли диагностик маркерлар бўлиб жигарда ҳали морфологик ўзгаришлар кузатилмаган ҳолатларда ҳам унинг зарарланишини прогнозлаш имкониятини беради.
2. FIB-4, APRI ва NFS шкалаларида юқори кўрсаткични жигардаги УТТ ўзгаришлари ва FibroScan ёрдамида тасдиқланишини кўрсатади (4-жадвал).

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Лазебник Л. Б. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Global Media Technologies - 2021.- Т. 1, № 1.- С. 4–52.
2. Саидова М. М. Диагностическое значение определения комплекса интима-медиа для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения у пациентов с ревматоидным артритом //Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14. – №. 1. – С. 47-51.
3. Adeyi O, Fischer SE, Guindi M. Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with clinicopathological correlation. J Clin Pathol. 2010 Jan;63(1):47-74. doi: 10.1136/jcp.2009.068254.
4. Aous Abed Al-Jaleel Khaleel. Improving the Patient's Safety and Quality of Life with Minimizing Hospital Readmission Post Endoscopic Renal Stone Surgery RIRS // Diyala Journal of Medicine. Diyala Journal of Medicine, 2025. Т. 29, № 2. С. 1–11.
5. Gong X. и др. An overview of multi-omics technologies in rheumatoid arthritis: applications in biomarker and pathway discovery // Front. Immunol. Frontiers Media SA, 2024. Т. 15. С. 1381272.
6. Herrero-Cervera A., Soehnlein O., Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases // Cellular & Molecular Immunology 2022 19:2. Nature Publishing Group, 2022. Т. 19, № 2. С. 177–191.
7. Kakehasi A. M. и др. Safety of upadacitinib in Latin American patients with rheumatoid arthritis: an integrated safety analysis of the SELECT phase 3 clinical program // Clinical Rheumatology 2023 42:5. Springer, 2023. Т. 42, № 5. С. 1249–1258.
8. Khimion L. V., Klymas I. V. Dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease in rheumatoid arthritis patients // Family Medicine. European Practices. Publishing House Professional-Event, 2023. № 4. С. 50–55.
9. Patten D. A. и др. Novel Targets in the Immune Microenvironment of the Hepatic Sinusoids for Treating Liver Diseases // Semin. Liver Dis. Thieme Medical Publishers, Inc., 2019. Т. 39, № 2. С. 111–123.
10. Zhang S. и др. The clinical application of mesenchymal stem cells in liver disease: the current situation and potential future // Ann. Transl. Med. AME Publishing Company, 2020. Т. 8, № 8. С. 565.

УДК 618.19-006.6-036.22(575.172)

РЕЗУЛЬТАТЫ МАММОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ КАРАКАЛПАКСТАН ЗА 2025 ГОД: СТАДИЙНАЯ СТРУКТУРА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Ходжаев Абдувахид Валиевич *- д.м.н., профессор, научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.*

Аллабергенов Алишер Жумамуратович *- заведующий отделением органов репродуктивной системы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Каракалпакстанский филиал.*

Турсымуратова Умида Максетовна *- докторант 2-го года обучения, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан*

Аннотация. Цель исследования. Анализ результатов маммографического скрининга рака молочной железы в Республике Каракалпакстан за 2025 год.

Материалы и методы. Проанализированы результаты двухпроекционной цифровой маммографии у женщин 45–65 лет с оценкой по системе BI-RADS и последующей морфологической верификацией подозрительных случаев.

Заключение. Доля III–IV стадий рака молочной железы составила 38,5%, что подтверждает необходимость совершенствования раннего выявления заболевания.

Ключевые слова. Маммографический скрининг, рак молочной железы, BI-RADS, ранняя диагностика, стадии, Каракалпакстан.

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi. 2025 yilda Qoraqalpog'iston Respublikasida sut bezi saratoni bo'yicha mammografik skrining natijalarini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. 45–65 yoshdagi ayollarda ikki proeksiyali raqamli mammografiya natijalari BI-RADS tizimi bo'yicha baholandi. Shubhali holatlarda morfologik verifikatsiya o'tkazildi.

Xulosa. Sut bezi saratonining III–IV bosqichlari ulushi 38,5% ni tashkil etdi. Bu kasallikni erta aniqlashni takomillashtirish zarurligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar. Mammografik skrining, sut bezi saratoni, BI-RADS, erta tashxis, bosqichlar, Qoraqalpog'iston.

Abstract. Purpose of the study. To analyze the results of mammographic breast cancer screening in the Republic of Karakalpakstan in 2025.

Materials and Methods. Two-view digital mammography results in women aged 45–65 years were assessed according to the BI-RADS system. Morphological verification was performed in suspicious cases.

Conclusion. The proportion of stage III–IV breast cancer was 38.5%, indicating the need to improve early detection of the disease.

Keywords. Mammographic screening, breast cancer, BI-RADS, early diagnosis, stages, Karakalpakstan.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости женского населения. По данным GLOBOCAN 2022, в Узбекистане РМЖ занимает первое место среди всех злокачественных новообразований у женщин: зарегистрировано 5022 новых случая (25,3% в структуре женской онкологической заболеваемости) и 2246 случаев смерти [9]. Консорциум онкологов Узбекистана и Республики Корея отмечает, что при относительно низком

уровне заболеваемости РМЖ в Узбекистане показатель смертности остаётся непропорционально высоким (соотношение смертность/заболеваемость — 48,5%, против 10,0% в Корее), что связывается прежде всего с поздней стадией выявления опухоли [12].

Организованный популяционный маммографический скрининг рассматривается как основной инструмент снижения доли запущенных форм РМЖ. В странах Центральной Азии и Восточной Европы сохраняется значительная межстрановая и внутристрановая неоднородность в доле ранних стадий РМЖ [13], в том числе региональные различия, показанные для Казахстана [8, 11].

Нормативно-правовой основой организованного скрининга рака молочной железы и рака шейки матки в Узбекистане является постановление Президента Республики Узбекистан от 22.11.2024г. №ПП-402 «О мерах по совершенствованию системы контроля онкологических заболеваний среди женщин», предусматривающее формирование электронной базы данных женщин целевого возраста, бесплатное скрининговое обследование за счёт средств государственного бюджета и внедрение единой системы маршрутизации выявленных случаев [5]. Порядок практической реализации данного постановления определён постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан от 19.06.2025 г. № 382 [4]. По данным Министерства здравоохранения Республики Каракалпакстан, ещё в 2023 году, то есть до полномасштабного внедрения ПП-402, скринингом на РМЖ в республике были охвачены 178 948 женщин, среди которых выявлено 194 случая заболевания [3], что свидетельствует о существовавшей ранее практике онкоскрининга в регионе и позволяет оценить результаты 2025 года в динамике.

Возрастная структура выявляемой патологии молочной железы представляет самостоятельный интерес, поскольку гормональный статус и риск малигнизации закономерно изменяются по мере приближения к менопаузе и в постменопаузальном периоде, что может отражаться на стадийной структуре впервые выявляемого РМЖ в разных возрастных группах скринингового контингента.

Цель настоящего исследования — проанализировать результаты маммографического скрининга РМЖ в Республике Каракалпакстан за 2025 год, оценить стадийную структуру выявленных злокачественных новообразований и возрастные особенности их распределения, а также сопоставить полученные результаты с имеющимися данными по Узбекистану и странам региона.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, охватившее Республику Каракалпакстан за период январь–декабрь 2025 года. Целевой скрининговый контингент программы составили женщины в возрасте 45–65 лет, прошедшие маммографический скрининг в рамках республиканской программы. Среди пациенток, направленных на углублённое обследование, отдельную подгруппу (n = 2) составили женщины 66 лет и старше, обследованные по клиническим показаниям вне формального верхнего возрастного предела скрининговой программы (табл. 1).

Метод скрининга — двухпроекционная цифровая маммография с интерпретацией результатов по системе BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System). При категориях BI-RADS 0, 4 и 5 пациентки направлялись на углублённое обследование, включавшее консультацию врача-маммолога и ультразвуковое исследование молочных желёз; всего на углублённое обследование были направлены и обследованы 254 пациентки (BI-RADS 0 — 95, BI-RADS 4 — 136, BI-RADS 5 — 23), распределённые по пяти возрастным группам: 45–49, 50–54, 55–59, 60–65 и 66 лет и старше (табл. 1). При выявлении подозрительных изменений выполнялась морфологическая верификация —

трепан-биопсия либо секторальная резекция с последующим гистологическим исследованием.

По данным официальной отчётной документации зарегистрировано 228 случаев доброкачественной и 26 случаев злокачественной патологии молочной железы. При анализе использованы сведения первичной отчётной формы углублённого обследования пациенток по результатам маммографического скрининга.

Стадирование РМЖ проводилось в соответствии с классификацией TNM (8-е издание, 2017 г.) [7]. Пациентки с верифицированным РМЖ направлялись на специализированное лечение (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) с учётом иммуногистохимического (ИГХ) статуса опухоли, в соответствии с действующими клиническими протоколами.

Диагностированная патология молочной железы была разделена на доброкачественную (мастопатия, фиброаденома, кисты, прочие доброкачественные образования) и злокачественную (РМЖ). В группу «прочие доброкачественные образования» вошли разнородные непролиферативные и пролиферативные изменения молочной железы (в частности, внутрипротоковые папилломы, липомы, галактоцеле, очаги склерозирующего аденоза и др.); раздельный количественный учёт каждой из этих нозологий на данном этапе анализа не проводился и рассматривается как задача последующей работы с расширением базы наблюдений.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp.). Рассчитывались абсолютные и относительные частоты (%); в связи с малым числом наблюдений в отдельных подгруппах (в частности, I стадия РМЖ, n=1) показатели по подгруппам приводятся описательно, без расчёта доверительных интервалов.

Результаты

Охват скринингом и распределение по возрастным группам. В течение 2025 года в Республике Каракалпакстан на углублённое обследование по результатам маммографического скрининга (категории BI-RADS 0, 4, 5) были направлены и обследованы 254 женщины: 95 — с категорией BI-RADS 0, 136 — с категорией BI-RADS 4 и 23 — с категорией BI-RADS 5. Наибольшее число обследованных пришлось на возрастную группу 45–49 лет (76 человек), наименьшее — на группу 66 лет и старше (2 человека) (табл. 1). Возрастное распределение пациенток по категориям BI-RADS отражено на рисунке 1.

Таблица 1. Распределение пациенток по категориям BI-RADS и возрастным группам

Возрастная группа	BI-RADS 0	BI-RADS 4	BI-RADS 5	Итого, n
45–49 лет	39	32	5	76
50–54 года	23	44	4	71
55–59 лет	20	29	6	55
60–65 лет	13	29	8	50
66 лет и старше	0	2	0	2
Итого	**95**	**136**	**23**	**254**



Рисунок 1. Возрастное распределение пациенток по категориям BI-RADS.

Нозологическая структура патологии молочной железы. Согласно данным отчётной формы, в структуре зарегистрированных случаев патологии молочной железы (n = 254) РМЖ составил 26 случаев (10,2%), доброкачественная патология — 228 случаев (89,8%). В структуре доброкачественных заболеваний наиболее многочисленную группу составили «прочие доброкачественные образования» — 99 случаев (39,0%), далее следовали мастопатия — 60 (23,6%), фиброаденома — 37 (14,6%) и кисты — 32 (12,6%). Подробная структура представлена в таблице 2.

Таблица 2. Нозологическая структура заболеваний молочной железы, выявленных при углублённом обследовании

Нозологическая форма	Число случаев (n)	Доля от n=254 (%)
Мастопатия	60	23,6
Фиброаденома	37	14,6
Киста	32	12,6
Прочие доброкачественные образования*	99	39,0
Итого доброкачественная патология	**228**	**89,8**
Рак молочной железы (РМЖ)	**26**	**10,2**
Всего верифицировано	**254**	**100,0**

* Категория объединяет разнородные доброкачественные изменения молочной железы (внутрипротоковые папилломы, липомы, галактоцеле, склерозирующий аденоз и др.); подробная нозологическая расшифровка данной группы — предмет последующего этапа исследования.

Стадийная структура рака молочной железы. Среди 26 случаев РМЖ стадия 0 (carcinoma in situ) установлена у 1 (3,8%) пациентки, стадия I — у 1 (3,8%), стадия II — у 14 (53,8%), стадия III — у 10 (38,5%); случаев стадии IV в исследуемой когорте не зарегистрировано. Таким образом, доля запущенных форм (III–IV стадии) составила 38,5% (10 из 26 случаев), а доля ранних форм (0–II стадии) — 61,5% (табл. 3). Стадийная структура выявленных злокачественных новообразований молочной железы представлена на рисунке 3.

Все пациентки с верифицированным РМЖ были направлены на специализированное лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Таблица 3. Стадийное распределение рака молочной железы

Стадия РМЖ	Число случаев (n)	Доля (%)
0 (carcinoma in situ)	1	3,8
I	1	3,8
II	14	53,8
III	10	38,5
IV	0	0,0
Ранние формы (0–II)	**16**	**61,5**
Поздние формы (III–IV)	**10**	**38,5**

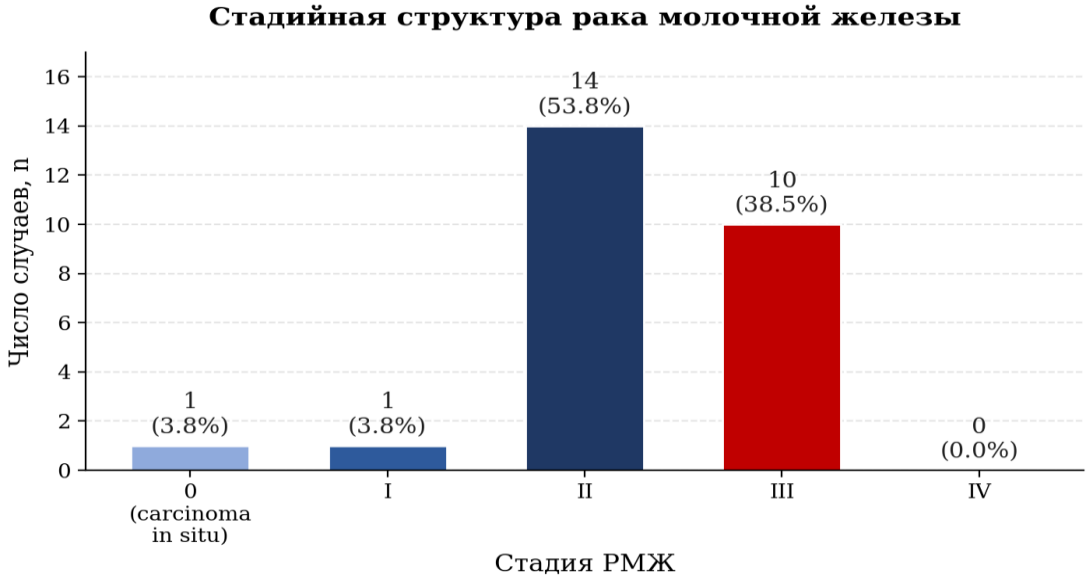


Рисунок 3. Стадийная структура выявленных злокачественных новообразований молочной железы

Обсуждение. Проведённый анализ демонстрирует, что республиканская программа маммографического скрининга обеспечила выявление 26 морфологически подтверждённых случаев РМЖ в течение одного календарного года, что свидетельствует об эффективности программы в выявлении рака молочной железы на территории Республики Каракалпакстан.

Стадийная структура выявленного РМЖ (0 ст. — 3,8%, I — 3,8%, II — 53,8%, III — 38,5%, IV — 0%; запущенные формы III–IV — 38,5%) пока не достигает целевого индикатора Государственной программы контроля онкологических заболеваний среди женщин (ПП-402): согласно официальным индикаторам программы, целевая доля выявления РМЖ на I–II стадии должна составлять более 60–75% [1], тогда как в настоящем исследовании доля стадий I–II составила 57,7% (доля стадий 0–II — 61,5%). Подобное расхождение закономерно для начального этапа скрининговой программы: значительная часть впервые обследованного контингента ранее не проходила регулярной маммографии, вследствие чего в первый год скрининга выявляется так называемый «накопленный пул» уже сформировавшихся, в том числе местно-

распространённых, опухолей. По мере перехода от первого раунда скрининга к повторным ожидается закономерное смещение стадийной структуры в сторону более ранних форм.

Показательно сопоставление в динамике: ещё в 2023 году, до полномасштабного внедрения ПП-402, в Республике Каракалпакстан скринингом на РМЖ были охвачены 178 948 женщин, среди которых выявлено 194 случая заболевания [3]. Это свидетельствует об устойчивой практике онкоскрининга в регионе на протяжении нескольких лет, предшествовавших внедрению единой государственной программы.

Сопоставление со странами региона также показательно. По данным популяционного исследования IARC/ВОЗ, охватившего десять стран Центральной Азии и Восточной Европы (2013–2017 гг.), доля случаев РМЖ, диагностированных на стадиях I–II, превышала 50% во всех странах и 75% — в Беларуси, Казахстане и Украине [13], что сопоставимо с показателем настоящего исследования (57,7%) при более скромной величине выборки. В Казахстане по данным регистра 2014 г. доля стадии I составила лишь 16,4%, а доля стадий III–IV — 21,6% [8]; более поздние региональные исследования отмечают рост доли ранних стадий на фоне национальной программы скрининга, однако с сохраняющимися региональными различиями, особенно в удалённых от крупных центров областях [11].

Возрастное распределение обследованного контингента показало наибольшую нагрузку на этапе углублённого обследования в группе 45–49 лет (76 из 254 обследованных, 29,9%), что согласуется с более высокой явкой на скрининг женщин ближе к началу целевого возрастного диапазона. Детализированный анализ стадийной структуры РМЖ по возрастным группам на данном этапе не проводился в связи с ограниченным числом наблюдений в отдельных стратах и запланирован для последующей работы по мере накопления данных.

Официальный мониторинг реализации ПП-402 на уровне страны указывает на системный характер ряда ограничений организованного скрининга: отмечаются фрагментация маршрута пациентки (до пяти визитов от скрининга до начала лечения), неравномерная нагрузка на маммографы между регионами и простой оборудования для иммуногистохимической диагностики из-за дефицита реагентов [1], что может создавать объективные предпосылки для различий в своевременности выявления РМЖ и требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования включают анализ данных первого календарного года реализации скрининговой программы (что затрудняет оценку долгосрочной динамики стадийной структуры), малое число наблюдений в отдельных подгруппах (в частности, 0 и I стадии РМЖ, n=1 каждая), отсутствие на данном этапе детализированного анализа стадийной структуры РМЖ по возрастным группам и нозологической расшифровки категории «прочие доброкачественные образования», а также отсутствие в настоящей работе анализа распределения иммуногистохимических подтипов опухоли и результатов проведённого лечения — данные аспекты запланированы для последующего анализа по мере накопления данных повторных раундов скрининга и катамнестического наблюдения за пролеченными пациентками.

Выводы

1. За 2025 год в Республике Каракалпакстан по результатам маммографического скрининга верифицировано 26 случаев РМЖ, что свидетельствует об эффективности организованного маммографического скрининга в выявлении рака молочной железы.

2. Доля поздних стадий (III–IV) составила 38,5%, что указывает на необходимость дальнейшего совершенствования системы раннего выявления РМЖ.

3. Наибольшая нагрузка на этапе углублённого обследования пришлась на возрастную группу 45–49 лет, что указывает на необходимость дифференцированного подхода к организации скрининга в разных возрастных группах целевого контингента.

Практические рекомендации

1. Расширить информационно-просветительскую работу среди женщин скринингового возраста (45–65 лет) о необходимости регулярного прохождения маммографического скрининга с учётом различий в охвате отдельных возрастных групп и обеспечить преемственность обследования при последующих раундах скрининга.
2. Усилить контроль за маршрутизацией пациенток с категориями BI-RADS 4–5 на всех этапах обследования — от результатов маммографического скрининга до консультации специалиста и морфологической верификации выявленных изменений.
3. Обеспечить полноту, своевременность и сопоставимость статистических данных, включая сведения об общем числе обследованных женщин, выявленной патологии и стадийной структуре РМЖ, для объективной оценки эффективности скрининговой программы.
4. Создать и поддерживать единую электронную базу данных женщин, прошедших скрининг, с возможностью мониторинга повторных раундов обследования, возрастной и стадийной структуры выявленного РМЖ и оценки долгосрочной эффективности программы в соответствии с положениями ПП-402.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агентство стратегического развития и реформ при Президенте Республики Узбекистан. Мониторинг реализации Государственной программы контроля рака шейки матки и молочной железы в Республике Узбекистан на 2025–2030 гг. Отчёт за 2025 год. — Ташкент, 2025. — 42 с.

2. Клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Рак молочной железы. — Астана: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, 2022. — 38 с.

3. Министерство здравоохранения Республики Каракалпакстан. Данные о результатах скрининга рака молочной железы за 2023 год. — Нукус, 2024.

4. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан от 19.06.2025 г. № 382 «О мерах по реализации постановления Президента Республики Узбекистан от 22.11.2024 г. № ПП-402 “О мерах по совершенствованию системы контроля онкологических заболеваний среди женщин”». — Ташкент, 2025.

5. Постановление Президента Республики Узбекистан от 22.11.2024 г. № ПП-402 «О мерах по совершенствованию системы контроля онкологических заболеваний среди женщин». — Ташкент, 2024.

6. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Практические рекомендации по лечению рака молочной железы. Версия 2023. — М.: RUSSCO, 2023. — 56 с.

7. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., Gershenwald J.E., Compton C.C., Hess K.R., Sullivan D.C., Jessup J.M., Brierley J.D., Gaspar L.E., Schilsky R.L., Balch C.M., Winchester D.P., Asare E.A., Madera M., Gress D.M., Meyer L.R. AJCC Cancer Staging Manual. — 8th ed. — New York: Springer, 2017. — 1024 p.

8. Chukmaitov A.S., Kaidarova D.R., Talaeyva S.T., Sheppard V.B., Xu H., Siangphoe U., Ettner S.L. Analysis of Delays in Breast Cancer Treatment and Late-Stage Diagnosis in Kazakhstan // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. — 2018. — Vol. 19, № 9. — P. 2519–2525.

9. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. GLOBOCAN 2022, Uzbekistan Population Fact Sheet. — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2024.

10. IARC. CanScreen5. Country Fact Sheet: Uzbekistan — Breast Cancer Screening Programme. — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2024.

11. Igissin N., Toguzbayeva A., Telmanova Z., Igissinova G., Turebayev D., Kulmirzayeva D., Syzdykov N., Moldagali R., Baibosynov D., Bilyalova Z. Regional analysis and stage-specific incidence of breast cancer in Kazakhstan: A comprehensive study // Clinical Epidemiology and Global Health. — 2024. — Vol. 30. — Art. 101837.

12. Rim C.H., Lee W.J., Musaev B., Volichevich T.Y., Pazlitdinovich Z.Y., Lee H.Y., Nigmatovich T.M., Rim J.S. Comparison of Breast Cancer and Cervical Cancer in Uzbekistan and Korea: The First Report of The Uzbekistan–Korea Oncology Consortium // Medicina. — 2022. — Vol. 58, № 10. — Art. 1428.

13. Ryzhov A., Corbex M., Piñeros M., Barchuk A., Andreasyan D., Djanklich S., Ghervas V., Gretsova O., Kaidarova D., Kazanjan K., Mardanli F., Michailovich Y., Ten E., Yaumenenka A., Bray F., Znaor A. Comparison of breast cancer and cervical cancer stage distributions in ten newly independent states of the former Soviet Union: a population-based study // The Lancet Oncology. — 2021. — Vol. 22, № 3. — P. 361–369.

14. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2021. — Vol. 71, № 3. — P. 209–249.

15. World Health Organization. Breast cancer: Fact sheet. — Geneva: World Health Organization, 2024.

УДК: 616.728.2-007.281-089:616.831-009.11-053.2

РЕКОНСТРУКЦИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПОДВЫВИХЕ И ВЫВИХЕ БЕДРА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ВАРИЗИРУЮЩЕЙ ДЕРОТАЦИОННОЙ ОСТЕОТОМИИ В СОЧЕТАНИИ С АЦЕТАБУЛОПЛАСТИКОЙ

Тиляков Акбар Буриевич *- д.м.н., директор Республиканского центра детской ортопедии.*
Мирзаев Анвар Гафурович *- к.м.н., заведующий отделением нейроортопедии Республиканского центра детской ортопедии.*
Ахмедов Алишер Эркинович *- врач Республиканского центра детской ортопедии, Ташкент, Республика Узбекистан.*
Арифджанов Козим Сиддикжанович *- врач Республиканского центра детской ортопедии.*

Цель исследования. Оценить рентгенометрическую динамику и профиль осложнений после одноэтапной реконструкции тазобедренного сустава у детей с церебральным параличом уровней GMFCS III–V.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 57 пациентов (80 суставов), оперированных в 2020–2025 гг. Всем выполнена варизирующая деротационная остеотомия бедренной кости с ацетабулопластикой: по Пембертону — 42 пациентам (58 суставов), по Дега — 15 (22 сустава).

Результаты. Индекс миграции Reimers снизился с 84,3 ± 15,2% до 7,0 ± 2,5% и составил 15,0 ± 10,1% на последнем контроле. Угол Виберга изменился с −16,5 ± 5,4° до 24,3 ± 11,5°; динамика обоих показателей статистически значима ($p < 0,001$). Аваскулярный некроз развился в 4 суставах (5,0%).

Заключение. Одноэтапная реконструкция обеспечила улучшение покрытия головки бедренной кости и сохранение основной части коррекции при среднем наблюдении 3,1 года. Выбор ацетабулопластики по состоянию трирадиального хряща представляет возраст-адаптированный алгоритм.

Ключевые слова. церебральный паралич, вывих бедра, индекс миграции Reimers, варизирующая деротационная остеотомия, ацетабулопластика, остеотомия по Пембертону, остеотомия по Дега, GMFCS.

Annotatsiya. **Tadqiqot maqsadi.** GMFCS III–V darajali serebral falajli bolalarda chanoq-son bo‘g‘imining bir bosqichli rekonstruksiyasidan keyingi rentgenometrik dinamika va asoratlar profilini baholash.

Materiallar va usullar. 2020–2025 yillarda operatsiya qilingan 57 bemor (80 bo‘g‘im) retrospektiv tahlil qilindi. Barcha bemorlarga son suyagining varizatsiyalovchi derotatsion osteotomiyasi atsetabuloplastika bilan birgalikda bajarildi: Pemberton bo‘yicha — 42 bemorga (58 bo‘g‘im), Dega bo‘yicha — 15 bemorga (22 bo‘g‘im).

Natijalar. Reimers migratsiya indeksi 84,3 ± 15,2% dan 7,0 ± 2,5% gacha kamaydi va so‘nggi tekshiruvda 15,0 ± 10,1% ni tashkil etdi. Viberg burchagi −16,5 ± 5,4° dan 24,3 ± 11,5° gacha o‘zgardi; har ikkala ko‘rsatkich dinamikasi statistik ahamiyatli ($p < 0,001$). Avaskulyar nekroz 4 bo‘g‘imda (5,0%) rivojlandi.

Xulosa. Bir bosqichli rekonstruksiya son suyagi boshchasining qoplamasini yaxshiladi va o‘rtacha 3,1 yillik kuzatuvda korreksiyaning asosiy qismini saqlab qoldi. Triradial tog‘ay holatiga ko‘ra atsetabuloplastikani tanlash yoshga moslashtirilgan algoritmni ifodalaydi.

Kalit so'zlar. serebral falaj, son chiqishi, Reimers migratsiya indeksi, varizatsiyalovchi derotatsion osteotomiya, atsetabuloplastika, Pemberton osteotomiyasi, Dega osteotomiyasi, GMFCS.

Abstract. **Purpose of the study.** To assess radiographic changes and complications after one-stage hip reconstruction in children with cerebral palsy at GMFCS levels III–V.

Materials and methods. Fifty-seven patients (80 hips) operated on between 2020 and 2025 were reviewed retrospectively. All underwent femoral varus derotation osteotomy combined with acetabuloplasty: Pemberton in 42 patients (58 hips) and Dega in 15 patients (22 hips).

Results. The Reimers migration percentage decreased from 84.3 ± 15.2% to 7.0 ± 2.5% and was 15.0 ± 10.1% at final follow-up. The lateral centre-edge angle changed from −16.5 ± 5.4° to 24.3 ± 11.5°; both changes were statistically significant ($p < 0.001$). Avascular necrosis occurred in 4 hips (5.0%).

Conclusion. One-stage reconstruction improved femoral head coverage and maintained most of the correction at a mean follow-up of 3.1 years. Selection of acetabuloplasty according to triradiate cartilage status provides an age-adapted algorithm.

Key words. cerebral palsy, hip dislocation, Reimers migration percentage, varus derotation osteotomy, acetabuloplasty, Pemberton osteotomy, Dega osteotomy, GMFCS.

Введение. Латеральное смещение головки бедренной кости осложняет течение церебрального паралича тем чаще, чем тяжелее двигательный дефицит: при уровне I по системе классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) риск невелик, при уровне V приближается к 90% [1]. На ранних стадиях смещение протекает без выраженной симптоматики, вследствие чего при отсутствии системного рентгенологического наблюдения деформация обнаруживается уже сформированной, а хирург решает задачу вправления, а не профилактики.

Популяционные программы наблюдения показали возможность предотвратить фиксированный вывих: в шведской программе CPUP частота вывиха снизилась с 8% в исторической когорте до 0,5%, а в последующей когорте вывихи не зарегистрированы [5]. Австралийские рекомендации закрепили периодичность рентгенографии по уровням GMFCS и порог сустава риска на уровне индекса миграции 30–33% [15]. Там, где такие программы не развёрнуты, пациенты поступают на реконструкцию при значительно большем смещении.

При выраженном смещении изолированная коррекция мягких тканей или бедренного компонента часто недостаточна: метаанализ 81 исследования показал, что комбинированная бедренно-тазовая реконструкция улучшает индекс миграции, ацетабулярный индекс, угол Виберга и шеечно-диафизарный угол в большей степени, чем изолированные вмешательства [9]. Устойчивость результата зависит от исходной тяжести смещения, уровня GMFCS, возраста и продолжительности наблюдения [13].

Выбор типа ацетабулопластики определяет анатомия растущего таза. Остеотомия по Пембертону использует трирадиальный хрящ как шарнир и потому применима при его открытом состоянии; остеотомия по Дега опирается на сохранённую задне-медиальную кортикальную пластинку и выполнима при закрывающемся или закрытом хряще, причём обе методики увеличивают преимущественно передне-верхнее покрытие головки [3]. Данные о применении возраст-адаптированного алгоритма выбора ацетабулопластики в пределах единой клинической серии ограничены.

Цель исследования. Оценить рентгенометрическую динамику и профиль осложнений после одноэтапной реконструкции тазобедренного сустава, включающей варизирующую деротационную остеотомию бедренной кости (ВДРО) и

ацетабулопластику по Пембертону или Дега, у детей с церебральным параличом уровней GMFCS III–V.

Материалы и методы. Ретроспективное описательное когортное исследование охватило последовательные случаи одноэтапной реконструкции тазобедренного сустава в Республиканском центре детской ортопедии за 2020–2025 гг. Протокол одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 5, 2020 г.); законные представители подписали информированное согласие на обработку обезличенных данных.

Включали пациентов с установленным диагнозом церебрального паралича в возрасте 4–18 лет, уровнем GMFCS III–V и подвывихом или вывихом бедра при индексе миграции Reimers не ниже 40%, перенёсших первичную реконструкцию с сочетанием ВДРО и ацетабулопластики, при наличии рентгенограмм таза до операции, непосредственно после неё и на последнем контроле и сроке наблюдения не менее 24 месяцев. Порог 40% задавал нижнюю границу включения, тогда как фактическую когорту составили преимущественно тяжёлые подвывихи и вывихи. Исключали врождённый, тератологический и травматический вывих бедра; нейромышечные заболевания иной этиологии; предшествующие костно-реконструктивные вмешательства на исследуемом суставе; паллиативные операции; неполную документацию; непригодные для измерения рентгенограммы. Из 72 потенциально соответствовавших пациентов исключены 15; итоговую когорту составили 57 пациентов и 80 тазобедренных суставов.

Рентгенограммы таза в прямой проекции выполняли лёжа на спине при максимально возможной нейтральной ротации бедёр. Индекс миграции рассчитывали по Reimers как отношение ширины латеральной части головки за линией Перкинса к её полной ширине [12]. Угол Виберга измеряли между вертикалью через центр головки и линией к латеральному краю крыши впадины, нижней границей нормы приняли 20°. Ацетабулярный индекс определяли между линией Хильгенрейнера и линией крыши впадины, шеечно-диафизарный угол — между осями шейки и диафиза. Все измерения выполнял один исследователь.

Показанием к вмешательству служил индекс миграции Reimers ≥40% при прогрессирующем смещении и рентгенологических признаках ацетабулярной недостаточности. При приводящей и сгибательной контрактуре первым этапом выполняли тенотомию приводящих мышц и (или) удлинение подвздошно-поясничной мышцы, после чего оценивали возможность концентрического закрытого вправления; при его недостижимости применяли открытое вправление через передний доступ с устранением внутрисуставных препятствий и капсулоррафией. ВДРО выполняли на межвертельном уровне через латеральный доступ; степень варизации и деротации определяли по исходной геометрии проксимального отдела бедра и интраоперационной стабильности вправления, избегая варизации ниже 100°; фиксацию осуществляли фиксатором Блаунта. При открытом трирадиальном хряще выполняли ацетабулопластику по Пембертону, при закрывающемся или закрытом — по Дега с сохранением задне-медиальной кортикальной пластинки. Кокситную гипсовую повязку сохраняли 6 недель, далее начинали восстановление пассивной подвижности, позиционирование и ортезирование по показаниям.

Первичным исходом служил индекс миграции Reimers на последнем контроле. Вторичные исходы включали динамику угла Виберга, шеечно-диафизарного угла и ацетабулярного индекса, а также частоту аваскулярного некроза, рецидивного смещения, нарушений консолидации, переломов, гетеротопической оссификации, общесоматических осложнений и повторных вмешательств.

Непрерывные показатели представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD), категориальные — абсолютными числами и процентами. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро–Уилка. Значения до операции и на последнем контроле сравнивали парным критерием Стьюдента для связанных выборок; при отклонении распределения от нормального применяли парный критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Единицей анализа служил тазобедренный сустав. У 23 пациентов вмешательство выполнено с двух сторон, вследствие чего наблюдения не независимы, и трактовка обоих суставов как независимых занизила бы стандартную ошибку [10]. Чтобы избежать завышенной точности оценок, при проверке гипотез эффективный объём выборки принимали равным числу пациентов (n=57) — консервативная поправка, соответствующая максимально возможной внутрипациентной корреляции. Прямое сравнение остеотомий по Пембертону и Дега не проводили: выбор методики определяли возраст и состояние трирадиального хряща, вследствие чего группы клинически не взаимозаменяемы.

Результаты. Реконструкция выполнена на 80 тазобедренных суставах у 57 пациентов: двусторонняя — у 23 (40,4%), односторонняя — у 34 (59,6%). Средний возраст составил 8,2 ± 3,5 года (4–16), средний срок наблюдения — 3,1 ± 1,3 года (2–6). Уровень GMFCS III отмечен у 15 пациентов (26,3%), IV — у 24 (42,1%), V — у 18 (31,6%). Ацетабулопластика по Пембертону выполнена на 58 суставах (72,5%), по Дега — на 22 (27,5%). Тенотомия приводящих мышц выполнена 25 пациентам (43,9%), удлинение подвздошно-поясничной мышцы — 31 (54,4%). Открытое вправление потребовалось в 24 суставах (30,0%). Характеристика когорты приведена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов и вмешательств

Параметр	Значение
Пациенты / тазобедренные суставы, n	57 / 80
Двусторонние / односторонние вмешательства, n (%)	23 (40,4) / 34 (59,6)
Мальчики / девочки, n (%)	30 (52,6) / 27 (47,4)
Возраст, лет, M±SD (диапазон)	8,2 ± 3,5 (4–16)
GMFCS III / IV / V, n (%)	15 (26,3) / 24 (42,1) / 18 (31,6)
Диплегия / тетраплегия, n (%)	37 (64,9) / 20 (35,1)
Ацетабулопластика по Пембертону, пациентов / суставов	42 / 58
Ацетабулопластика по Дега, пациентов / суставов	15 / 22
Тенотомия приводящих мышц, пациентов, n (%)	25 (43,9)
Удлинение подвздошно-поясничной мышцы, пациентов, n (%)	31 (54,4)
Открытое вправление, суставов, n (%)	24 (30,0)
Срок наблюдения, лет, M±SD (диапазон)	3,1 ± 1,3 (2–6)

Примечание. GMFCS — Gross Motor Function Classification System; M — среднее; SD — стандартное отклонение.

Непосредственно после реконструкции средний индекс миграции снизился с 84,3 ± 15,2% до 7,0 ± 2,5%. На последнем контроле он составил 15,0 ± 10,1%: основная часть

достигнутой коррекции сохранялась при увеличении на 8,0 процентного пункта относительно раннего послеоперационного значения; средняя разность между исходным значением и последним контролем составила −69,3 процентного пункта ($p < 0,001$). Угол Виберга улучшился с −16,5 ± 5,4° до 25,1 ± 2,1° и оставался близким к достигнутому значению на последнем контроле (24,3 ± 11,5°). Шеечно-диафизарный угол уменьшился со 162,3 ± 10,2° до 115,0 ± 7,6° и составил 130,0 ± 8,4° в конце наблюдения, что отражает частичную ревальгизацию в процессе роста. Ацетабулярный индекс снизился с 45,3 ± 10,2° до 20,4 ± 10,2° и составил 25,0 ± 13,5° на последнем контроле.

Клинический пример. Мальчик 12 лет с диагнозом «детский церебральный паралич, спастическая диплегия, уровень GMFCS IV» поступил с двусторонним спастическим вывихом бёдер и стойким болевым синдромом. Боль в области тазобедренных суставов сохранялась в покое и усиливалась при движении, ограничивая сидение и уход. Ребёнку поэтапно, с обеих сторон, выполнена варизирующая деротационная остеотомия бедренной кости в сочетании с ацетабулопластикой по Пембертону. После операции болевой синдром регрессировал; ребёнок передвигается с помощью реабилитационных приспособлений (рис. 1).

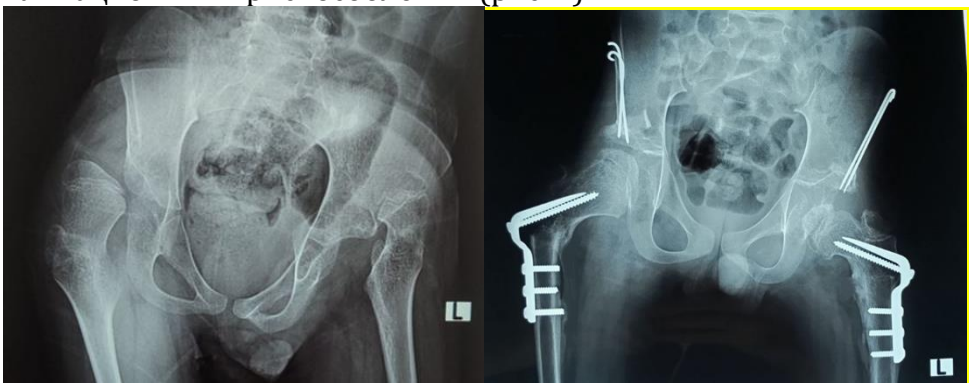


Рис. 1. Рентгенограммы таза пациента со спастическим вывихом бёдер до операции и через 1 год после реконструкции.

Динамика всех четырёх показателей между исходным состоянием и последним контролем статистически значима ($p < 0,001$). Динамика показателей приведена в таблице 2 и на рисунке 1.

Таблица 2. Динамика рентгенометрических показателей (80 суставов)

Показатель	До операции, M±SD	После операции, M±SD	Последний контроль, M±SD	Средняя разность	p
Индекс миграции Reimers, %	84,3 ± 15,2	7,0 ± 2,5	15,0 ± 10,1	−69,3 п.п.	<0,001
Угол Виберга, град.	−16,5 ± 5,4	25,1 ± 2,1	24,3 ± 11,5	+40,8	<0,001
Шеечно-диафизарный угол, град.	162,3 ± 10,2	115,0 ± 7,6	130,0 ± 8,4	−32,3	<0,001
Ацетабулярный индекс, град.	45,3 ± 10,2	20,4 ± 10,2	25,0 ± 13,5	−20,3	<0,001

Примечание. Средняя разность — между значением до операции и на последнем контроле; p — парное сравнение этих значений. п.п. — процентные пункты.

Рис. 1. Средняя динамика индекса миграции Reimers до операции, непосредственно после реконструкции и на последнем контроле.

Аваскулярный некроз головки бедренной кости развился в 4 суставах (5,0%): в 1 из 24 суставов после открытого вправления и в 3 из 56 без него. Рецидивное смещение с индексом миграции ≥50% выявлено в 5 суставах (6,3%); в 4 из них смещение прогрессировало до повторного вывиха и потребовало ревизии, тогда как один рецидивный подвывих наблюдали консервативно. Несращение или замедленная консолидация отмечены в 2 суставах (2,5%), перелом после снятия гипсовой повязки — в 3 (3,8%), гетеротопическая оссификация — в 6 (7,5%), общесоматические осложнения — у 5 пациентов (8,8%). Осложнения могли сочетаться у одного пациента, поэтому суммы по категориям не отражают общего числа пациентов с осложнениями. Структура осложнений представлена в таблице 3.

Таблица 3. Осложнения и повторные вмешательства

Осложнение	n	%
Аваскулярный некроз головки бедренной кости	4	5,0*
Рецидивное смещение (индекс миграции ≥50%), всего	5	6,3*
— в том числе повторный вывих	4	5,0*
Несращение / замедленная консолидация	2	2,5*
Перелом после снятия гипсовой повязки	3	3,8*
Гетеротопическая оссификация	6	7,5*
Общесоматические осложнения	5	8,8**
Повторные вмешательства	4	5,0*

*Примечание. * Доля рассчитана от 80 тазобедренных суставов. ** Доля рассчитана от 57 пациентов. Повторные вывихи входят в общее число рецидивных смещений.*

Обсуждение. Одноэтапная реконструкция обеспечила улучшение основных рентгенометрических параметров: индекс миграции снизился с 84,3% до 7,0% непосредственно после операции и составил 15,0% на последнем контроле, угол Виберга увеличился более чем на 40°, ацетабулярный индекс уменьшился на 20,3°. Увеличение индекса миграции с 7,0% до 15,0% и шеечно-диафизарного угла со 115,0° до 130,0° отражает частичную потерю коррекции и ревальгизацию в процессе роста.

Средний предоперационный индекс миграции 84,3% указывает, что серию составили преимущественно тяжёлые подвывихи и вывихи, несмотря на формальный нижний порог включения 40%. Полученные результаты характеризуют реконструкцию тяжёлой нестабильности и не переносятся напрямую на ранние подвывихи. Потребность в открытом вправлении в 30,0% суставов отличает нашу когорту от европейских серий, сформированных в условиях действующих программ наблюдения. van Stralen и соавт. показали, что снижение медианы предоперационного индекса миграции с 75,0% до 39,0% сопровождалось более устойчивым покрытием в отдалённом периоде (p=0,012) [14]. Внедрение регионарной программы рентгенологического наблюдения по образцу CPUP [5] и австралийского протокола [15] позволит сместить вмешательство к более раннему этапу и сократить долю внутрисуставных процедур.

Среднесрочный результат соответствует опубликованным сериям комбинированной реконструкции. McNerney и соавт. при среднем наблюдении 6,9 года сообщили о сохранении вправления в 95% из 104 суставов при частоте аваскулярного некроза 8% [8]. Reidy и соавт. показали удовлетворительную стабильность при сочетании умеренной ВДРО с остеотомией таза и целевым шеечно-диафизарным углом около 130° [11]; примечательно, что достигнутые нами 115° после операции к

последнему контролю сместились именно к этому значению. Mallet и соавт. при достижении скелетной зрелости отнесли к нормальным или близким к норме лишь 55% суставов [7]. Томов и соавт. при наблюдении 50 детей уровней GMFCS IV–V (средний возраст 6,2 ± 1,37 года, срок наблюдения 2,8 ± 1,7 года) отметили удержание рентгенометрических показателей в пределах нормальных значений при слабой тенденции к снижению достигнутой гиперкоррекции [2] — наши данные воспроизводят эту закономерность: индекс миграции вырос с 7,0% до 15,0%, шеечно-диафизарный угол — со 115,0° до 130,0°. Метаанализ подтвердил, что изолированная бедренная остеотомия чаще сопровождается утратой коррекции, тогда как комбинированное вмешательство улучшает весь комплекс показателей [9]. Средний срок наблюдения 3,1 года достаточен для оценки среднесрочной стабильности, но не позволяет судить об исходах при скелетной зрелости.

Остеотомию по Пембертону мы применяли при открытом хряще, когда сохранялась возможность контролируемой деформации ацетабулярного фрагмента вокруг хрящевого шарнира; остеотомию по Дега — при закрывающемся или закрытом хряще, используя задне-медиальную кортикальную пластинку как опору. Такой подход отражает анатомическую применимость вмешательства, а не предпочтение хирурга, поэтому прямое сравнение двух методик было бы методологически некорректным: пациенты различались прежде всего возрастом и зрелостью таза. Результаты следует читать как описание единого возраст-адаптированного протокола.

Частота аваскулярного некроза 5,0% укладывается в диапазон, описанный после реконструкции при церебральном параличе: систематический обзор Essiet и соавт. показал неоднородность опубликованных оценок и связь риска с тяжестью исходного смещения и объёмом вмешательства [4]. Малое число событий не позволяет оценить факторы риска статистически. Рентгенометрическая коррекция не составляет самостоятельной цели лечения, однако концентричное положение головки создаёт анатомическую основу для уменьшения боли, улучшения сидения, позиционирования и ухода [1, 2].

Исследование имеет ограничения. Оно ретроспективно, не содержит контрольной группы и основано на данных одного центра. Сравнение выполнено по сводным показателям, поэтому приведённые значения p следует рассматривать как консервативную оценку; при анализе индивидуальных данных смешанной моделью величина эффекта не изменится. Средний срок наблюдения 3,1 года не охватывает период до скелетной зрелости. Боль, функцию и качество жизни стандартизированными шкалами не оценивали. Измерения выполнял один исследователь, воспроизводимость рентгенометрии отдельно не оценивали. У части пациентов исходный перекос таза превышал 10°, при котором индекс миграции систематически искажается [6]; абсолютные значения исходного индекса миграции следует интерпретировать с осторожностью.

Выводы

1.Одноэтапная реконструкция тазобедренного сустава, включающая варизирующую деротационную остеотомию бедренной кости и ацетабулопластику, обеспечила улучшение покрытия головки бедренной кости и сохранение основной части коррекции при среднем наблюдении 3,1 года: индекс миграции снизился с 84,3% до 15,0%, угол Виберга увеличился с −16,5° до 24,3°, ацетабулярный индекс уменьшился с 45,3° до 25,0° (для всех показателей $p < 0,001$).

2. Выбор остеотомии по Пембертону при открытом трирадиальном хряще и по Дега представляет последовательный возраст-адаптированный алгоритм, применимый во всём возрастном диапазоне 4–16 лет.

3. Профиль осложнений приемлем для данной категории пациентов: аваскулярный некроз развился в 5,0% суставов, рецидивное смещение — в 6,3%, повторные вмешательства потребовались в 5,0%.

4. Высокий исходный индекс миграции (84,3%) и потребность в открытом вправлении в 30,0% суставов указывают на позднее поступление пациентов и обосновывают внедрение регионарной программы рентгенологического наблюдения детей с церебральным параличом.

5. Для оценки отдалённой устойчивости реконструкции необходимо продолжение наблюдения до скелетной зрелости с анализом индивидуальных данных и учётом двусторонних вмешательств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Затравкина Т.Ю., Норкин И.А. Нестабильность тазобедренного сустава у детей с детским церебральным параличом (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2015. – № 3. – С. 76–83.

2. Томов А.Д., Дьячков К.А., Попков Д.А. Параметры рентгеновской коксометрии при выполнении реконструктивных операций на тазобедренном суставе в рамках многоуровневых оперативных вмешательств у детей с ДЦП // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 337–347.

3. Caffrey J.P., Jeffords M.E., Farnsworth C.L., Bomar J.D., Upasani V.V. Comparison of 3 pediatric pelvic osteotomies for acetabular dysplasia using patient-specific 3D-printed models // Journal of Pediatric Orthopaedics. – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. e159–e164.

4. Essiet E., Egu C., Akintunde S., Rauf M.Q. Incidence of avascular necrosis of the femoral head post hip reduction surgery in children with cerebral palsy: a systematic review // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 12. – P. e75348.

5. Hägglund G., Alriksson-Schmidt A., Lauge-Pedersen H., Rodby-Bousquet E., Wagner P., Westbom L. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy: 20-year results of a population-based prevention programme // The Bone & Joint Journal. – 2014. – Vol. 96-B, № 11. – P. 1546–1552.

6. Heidt C., Hollander K., Wawrzuta J., Molesworth C., Willoughby K., Thomason P., Khot A., Graham H.K. The radiological assessment of pelvic obliquity in cerebral palsy and the impact on hip development // The Bone & Joint Journal. – 2015. – Vol. 97-B, № 10. – P. 1435–1440.

7. Mallet C., Ilharreborde B., Presedo A., Khairouni A., Mazda K., Penneçot G.F. One-stage hip reconstruction in children with cerebral palsy: long-term results at skeletal maturity // Journal of Children's Orthopaedics. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 221–228.

8. McNerney N.P., Mubarak S.J., Wenger D.R. One-stage correction of the dysplastic hip in cerebral palsy with the San Diego acetabuloplasty: results and complications in 104 hips // Journal of Pediatric Orthopaedics. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 93–103.

9. Menbari Oskouie I., Hakiminejad A., Yazdanmehr A., Nabian M.H., Karimi A. Radiological outcomes of surgical techniques for spastic hip in cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis // Journal of Orthopaedics and Traumatology. – 2025. – Vol. 26, № 1. – P. 13.

10. Park M.S., Kim S.J., Chung C.Y., Choi I.H., Lee S.H., Lee K.M. Statistical consideration for bilateral cases in orthopaedic research // The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. – 2010. – Vol. 92, № 8. – P. 1732–1737.

11. Reidy K., Heidt C., Dierauer S., Huber H. A balanced approach for stable hips in children with cerebral palsy: a combination of moderate VDRO and pelvic osteotomy // Journal of Children's Orthopaedics. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 281–288.

12. Reimers J. The stability of the hip in children. A radiological study of the results of muscle surgery in cerebral palsy // Acta Orthopaedica Scandinavica. Supplementum. – 1980. – Vol. 184. – P. 1–100.

13. Shore B.J., Zurakowski D., Dufreny C., Powell D., Matheney T.H., Snyder B.D. Proximal femoral varus derotation osteotomy in children with cerebral palsy: the effect of age, gross motor function classification system level, and surgeon volume on surgical success // The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. – 2015. – Vol. 97, № 24. – P. 2024–2031.

14. van Stralen R.A., Kempink D.R.J., Titulaer A.F., Eygendaal D., Reijman M., Tolk J.J. Timely surgical intervention leads to better sustained coverage after reconstructive hip surgery in patients with cerebral palsy // Children (Basel). – 2024. – Vol. 11, № 3. – P. 272.

15. Wynter M., Gibson N., Willoughby K.L., Love S., Kentish M., Thomason P., Graham H.K. Australian hip surveillance guidelines for children with cerebral palsy: 5-year review // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2015. – Vol. 57, № 9. – P. 808–820.

УДК: 616-092:159.9:612.017

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ С ПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Набиева Умида Пулатджановна *- заведующая лаборатории аутоиммунных состояний, д.м.н., старший научный сотрудник, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан. Детский Национальный медицинский центр*
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0436-6590, e-mail: doc.umida@gmail.com
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194157209
Web of Science ResearcherID: https://www.webofscience.com/wos/author/record/12662883
Туйчиев Шерзад Таирович *- ассистент кафедры психиатрии, наркологии, детской психиатрии и медицинской психологии, Ташкентский государственный медицинский университет; Лектор, Медицинский факультет, Central Asian University, Ташкент, Узбекистан*
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4685-8673, e-mail: s.tuychiev@centralasian.uz
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60331121900
Web of Science ResearcherID: https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1433-2018

Аннотация. Постковидный синдром представляет собой актуальную медико-социальную проблему, обусловленную длительным сохранением соматических, неврологических и психоэмоциональных нарушений после завершения острого периода COVID-19. Несмотря на значительное число исследований, механизмы формирования и хронизации ПКС остаются недостаточно изученными.

Полученные **результаты** характеризуют ПКС как состояние неоднородной, но длительно сохраняющейся иммунной дисрегуляции, проявляющимися повышением ферритина как признака остаточной острофазовой реакции и нарушения иммунометаболической регуляции; увеличением IL-17A, свидетельствующее об активации Th17-зависимого воспалительного пути; более высоким уровнем SARS-CoV-2 IgG, отражающего напряжённость гуморального противовирусного ответа; повышением ANA, указывающее на формирование аутоиммунного компонента иммунной дисрегуляции.

Ключевые слова: постковидный синдром, психологические нарушения, иммуновоспаление, аутоиммунные нарушения.

Abstract. Postcoid syndrome is an urgent medical and social problem due to the long-term persistence of somatic, neurological and psychoemotional disorders after the end of the acute period of COVID-19. Despite a significant number of studies, the mechanisms of the formation and chronization of ACLs remain poorly understood.

The obtained **results** characterize PCP as a state of heterogeneous, but long-lasting immune dysregulation, manifested by an increase in ferritin as a sign of a residual acute-phase reaction and impaired immunometabolic regulation; an increase in IL-17A indicating activation of the Th17-dependent inflammatory pathway; a higher level of SARS-CoV-2 IgG, reflecting the intensity of the humoral antiviral response; ANA elevation indicating formation of an autoimmune component of immune dysregulation.

Keywords: postcoid syndrome, psychological disorders, immunoinflammation, autoimmune disorders.

Izohlar. Post-COVID sindromi COVID-19 ning o‘tkir davri tugaganidan keyin somatik, nevrologik va psixoemotsional buzilishlar uzoq vaqt saqlanib qolishi bilan bog‘liq dolzarb tibbiy-

ijtimoiy muammo hisoblanadi. Tadqiqotlarning katta soniga qaramay, KKXni shakllantirish va xronikalash mexanizmlari yetarlicha o'rganilmagan bo'lib qolmoqda.

Olingan **natijalar** HKPni bir xil bo'lmagan, ammo uzoq vaqt davom etadigan immun disregulyatsiya holati sifatida tavsiflaydi, bu esa ferritinning qoldiq ostrofaza reaktsiyasi va immunometabolik regulyatsiya buzilishining belgisi sifatida ko'rsatiladi; IL-17A ning ko'payishi, bu esa Th17 bog'liq yallig'lanish yo'lining faollashuvidan dalolat beradi; gumoral antiviral javob kuchlanishini aks ettiruvchi SARS-CoV-2 IgG ning yuqori darajasi; immunitet disregulyatsiyasining autoimmun komponenti shakllanishini ko'rsatuvchi ANA ning ko'payishi.

Kalit so'zlar: post-covid sindromi, psixologik buzilishlar, immun yallig'lanish, autoimmün buzilishlar

---

Актуальность. Постковидный синдром сопровождается не только соматическими, но и различными психологическими нарушениями, среди которых наиболее часто отмечаются тревожность, депрессивные проявления, эмоциональная лабильность, нарушения сна, астения, снижение концентрации внимания и субъективное ухудшение памяти. Длительное сохранение этих симптомов снижает качество жизни, что ограничивает социальную и профессиональную активность больных и затрудняет восстановление после перенесённой инфекции. Вместе с тем механизмы формирования психологических нарушений при постковидном состоянии окончательно не установлены: они могут быть связаны как с психосоциальным стрессом, так и с сохраняющимися нейроиммунными и аутоиммунными изменениями. Клинические исследования подтверждают взаимосвязь постковидных когнитивных и психоэмоциональных нарушений с воспалительными и нейробиологическими изменениями [1,7].

Особую значимость приобретает изучение провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α и IL-17A, иммунорегуляторного IL-10, а также С-реактивного белка и ферритина. Их длительное повышение может отражать сохраняющуюся активацию врождённого и адаптивного иммунитета. Системные медиаторы воспаления способны воздействовать на эндотелий и гематоэнцефалический барьер, активировать микроглию, изменять метаболизм нейромедиаторов и нарушать нейроэндокринную регуляцию. Эти процессы потенциально участвуют в формировании тревожно-депрессивных, астенических и когнитивных проявлений [3,6,9]. При этом увеличение IL-10 может иметь компенсаторный характер и свидетельствовать о напряжении противовоспалительных механизмов, направленных на ограничение продолжающегося иммунного ответа.

Целью исследования было изучение иммуновоспалительных и аутоиммунных нарушений у больных при постковидном синдроме с психологическими нарушениями.

Материалы и методы. В данное исследование вошли пациенты, получавшие амбулаторное лечение в Поликлинике №2 г. Чирчика и Поликлинике №5 г. Ташкента в период 2023–2025 гг. (n=212). В ходе исследования все пациенты были разделены на две группы: основная группа (n=106) — лица 18–35 лет с подтверждённым диагнозом ПКС, симптомы которого сохранялись не менее 12 недель после перенесённой инфекции; и группа сравнения (n=106) — практически здоровые лица того же возраста, перенёсшие COVID-19 в лёгкой форме без признаков постковидного синдрома на момент обследования, без хронических соматических или психических заболеваний в анамнезе.

Определение концентрации в сыворотке крови IL-6, IL-10, TNF-α, IL-17A, а также IgG SARS-CoV2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест систем АО «Вектор Бест» (Россия) согласно прилагаемой инструкции. Для определения уровня аутоиммунного стресса в организме проводили оценку ANA и аутоантител к одноцепочечной ДНК методом иммуноферментного анализа

на анализаторе Human Reader HS (Germany) с помощью тест-систем АО «Вектор Бест» (Россия), ООО "Цитокин", (СанктПетербург, Россия) и (BIOMERICA, INC., Nordic Bioscience Diagnostics,USA).

Статистическая значимость рассчитана по критерию Уэлча на основании представленных M, SD и n.

Результаты и обсуждение. У больных с верифицированным постковидным синдромом выявлено повышение средних концентраций всех исследованных медиаторов воспаления по сравнению с лицами, перенёсшими COVID-19 без последующего формирования ПКС. Уровень IL-6 в основной группе составил 9,73±26,15 пг/мл против 5,65±1,56 пг/мл в группе сравнения, то есть был выше на 72,2%. При этом вследствие выраженной внутригрупповой вариабельности различие не достигало статистической значимости (p=0,112). Аналогичная тенденция была установлена для TNF-α: его концентрация при ПКС была выше на 60,0% — 10,27±29,96 против 6,42±2,20 пг/мл, однако различие также не было статистически значимым (p=0,190) (рис.4.2).

Полученные результаты показывают гетерогенность провоспалительного ответа при ПКС. Вероятно, повышение IL-6 и TNF-α выражено не у всех больных, а преимущественно у отдельных иммунологических фенотипов заболевания. Поэтому увеличение среднегрупповых значений сочетается с широким разбросом показателей и относительно небольшими стандартизированными эффектами.

Уровень IL-10 в основной группе (у больных с ПКС) был выше на 83,2% и составлял 7,51±18,74 пг/мл против 4,10±1,45 пг/мл. Различие соответствовало выраженной статистической тенденции (p=0,065), но не достигало установленного уровня значимости (рис.4.2.). Учитывая противовоспалительные и иммунорегуляторные свойства IL-10, его повышение может отражать компенсаторную активацию механизмов, направленных на ограничение сохраняющегося воспалительного ответа. Таким образом, увеличение IL-10 не противоречит наличию воспаления, а, вероятнее, указывает на одновременное напряжение провоспалительного и противовоспалительного звеньев иммунной регуляции.

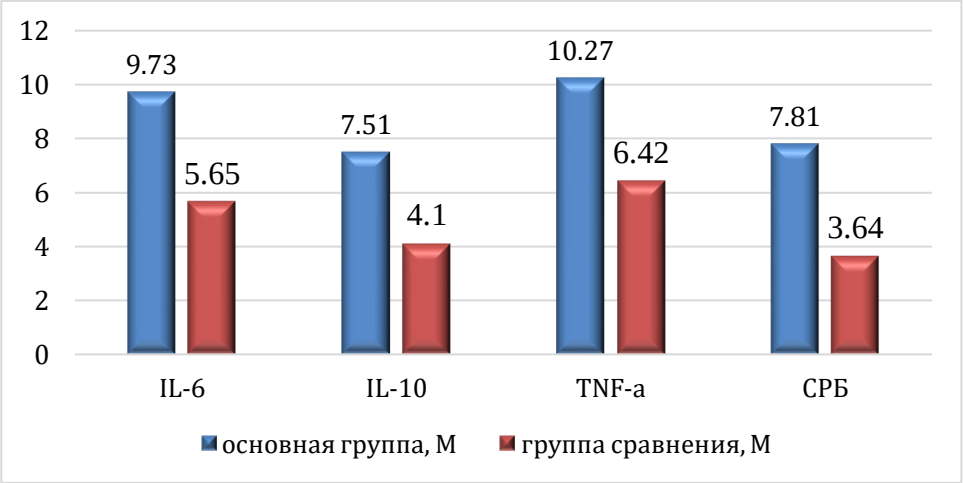


Рис.1. Сравнительная характеристика иммуновоспалительных показателей у больных в зависимости от наличия ПКС.

Концентрация С-реактивного белка у больных с ПКС была в 2,15 раза выше, чем в группе сравнения: 7,81±24,81 против 3,64±1,29 мг/л. Несмотря на наиболее выраженное относительное увеличение среди исследованных показателей, различие не достигало статистической значимости (p=0,087) (рис.4.2.). Это обусловлено высокой вариабельностью СРБ в основной группе и может свидетельствовать о наличии

подгруппы больных с выраженным остаточным воспалением при относительно нормальных значениях маркера у остальных участников.

Наиболее устойчивые различия среди острофазовых показателей установлены для ферритина. Его концентрация при ПКС составила 153,45±71,57 нг/мл и была на 40,7% выше, чем у лиц без ПКС — 109,05±43,95 нг/мл (рис.4.3.). Различие было статистически высокозначимым (p=1,76×10−7); 95% доверительный интервал межгрупповой разности составлял 28,30–60,50 нг/мл. Величина эффекта была умеренно высокой (g=0,75g).

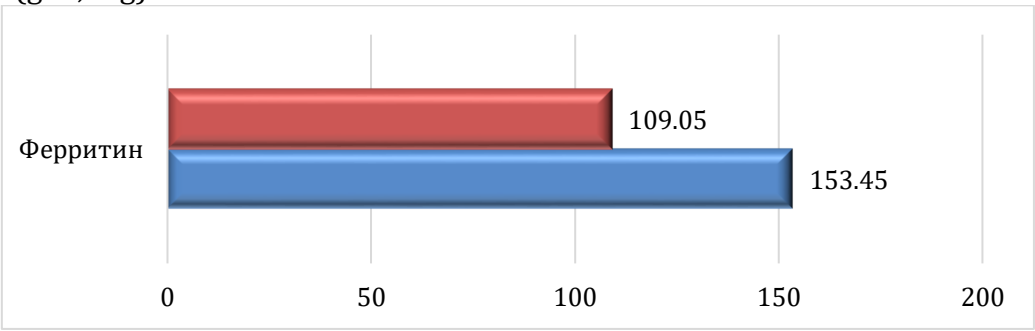


Рис.2. Сравнительная характеристика уровня ферритина у больных в зависимости от наличия ПКС (нг/мл).

Повышение ферритина может отражать сохраняющуюся активацию врождённого иммунитета, нарушения обмена и депонирования железа и остаточную острофазовую реакцию. В отличие от IL-6, TNF-α и СРБ, ферритин характеризовался более устойчивым межгрупповым различием, что позволяет рассматривать его как потенциально информативный лабораторный маркер иммуновоспалительного компонента ПКС.

IL-17A и Th17-опосредованный ответ. Существенный интерес представляет Th17-зависимый путь воспаления. Повышение IL-17A может способствовать поддержанию нейровоспаления, эндотелиальной дисфункции и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. Нарушение нейроиммунного взаимодействия способно приводить к изменению функциональной активности структур головного мозга, участвующих в регуляции настроения, когнитивных функций и стрессового ответа. Поэтому определение IL-17A в сочетании с IL-6, TNF-α, СРБ и ферритином позволяет комплексно оценить иммуновоспалительный компонент психологических нарушений при постковидном состоянии.

Особое значение имело повышение уровня IL-17A. В основной группе его концентрация составляла 11,65±1,20 пг/мл, тогда как в группе сравнения — 7,21±8,96 пг/мл. Показатель был выше на 61,6%, а межгрупповое различие было статистически высокозначимым (p=1,73×10−6); 95% доверительный интервал разности составлял 2,70–6,18 пг/мл. Размер эффекта соответствовал умеренно высокому уровню (g=0,69).

Повышение IL-17A указывает на участие Th17-зависимого иммунного ответа в поддержании постковидного воспаления. IL-17A способствует активации эпителиальных и эндотелиальных клеток, продукции хемокинов, рекрутированию нейтрофилов и поддержанию тканевого воспаления. Следовательно, выявленные изменения позволяют предполагать, что Th17-опосредованные механизмы могут быть одним из устойчивых компонентов иммунопатогенеза ПКС.

Гуморальный противовирусный ответ. Уровень антител SARS-CoV-2 IgG у больных с ПКС достигал 232,87±164,52 ед/мл, что на 68,3% превышало показатель группы сравнения — 138,40±117,88 ед/мл (рис.4.5.). Различие было статистически высокозначимым (p=3,12×10−6); 95% доверительный интервал межгрупповой разности составлял 55,69–133,25 ед/мл, а размер эффекта был умеренно высоким (g=0,66).

Более высокий уровень SARS-CoV-2 IgG может свидетельствовать о более интенсивной или продолжительной антигенной стимуляции и более выраженной активации гуморального иммунитета у больных с ПКС.

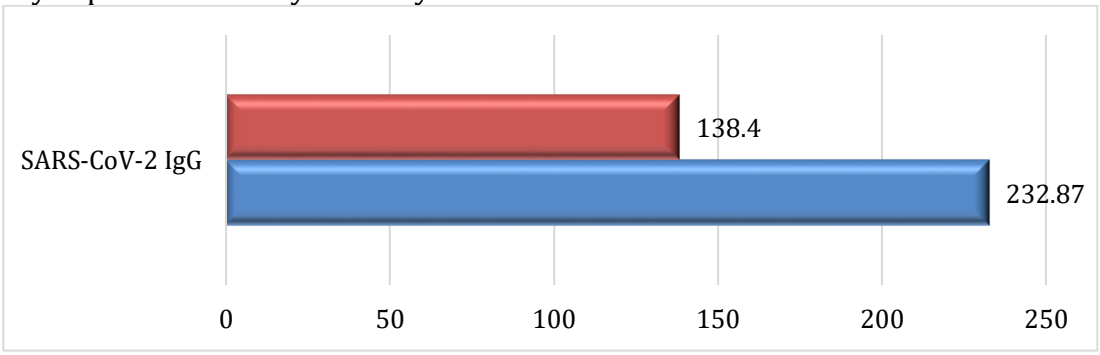


Рис.3. Сравнительная характеристика уровня постинфекционного иммунитета у больных в зависимости от наличия ПКС (ед/мл).

Подобные изменения потенциально могут быть связаны с тяжестью первоначальной инфекции, особенностями элиминации вирусных антигенов, повторным инфицированием или вакцинацией. Поэтому интерпретировать повышение IgG как прямое доказательство персистенции SARS-CoV-2 нельзя без учёта срока после заболевания, вакцинального анамнеза и данных о повторных инфекциях. Исследования иммунных фенотипов ПКС также указывают на сочетание изменённого гуморального ответа с другими признаками длительной иммунной дисрегуляции (Klein et al., Nature, 2023).

Аутоиммунный статус больных. Не менее актуально изучение аутоиммунных показателей, включая ANA и антитела к ДНК. Повреждение клеток во время SARS-CoV-2-инфекции, высвобождение внутриклеточных антигенов, поликлональная активация В-лимфоцитов и нарушение иммунологической толерантности могут способствовать формированию аутоантител. Некоторые из них потенциально способны взаимодействовать с компонентами нервной ткани, эндотелием или рецепторными структурами, усиливая нейровоспаление и функциональные нарушения центральной нервной системы. В клинических исследованиях выявлялись длительно сохраняющиеся аутоантитела, ассоциированные с нейропсихиатрическими проявлениями после COVID-19 (Jernbom et al., 2024).

Уровень ANA в основной группе больных (с ПКС) составлял 18,66±3,20, превышая показатель группы сравнения — 12,59±26,46 — на 48,2% (рис.4.6.). Различие было статистически значимым (p=0,021); 95% доверительный интервал разности составлял 0,94–11,20, а размер эффекта был небольшим или умеренным (g=0,32). После коррекции методом Бенджамини–Хохберга значимость сохранялась на пограничном уровне (q=0,047).

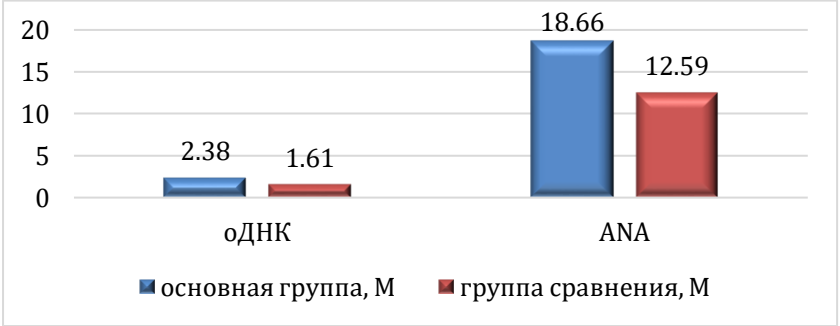


Рис.4. Сравнительная характеристика уровня неспецифического аутоиммунного статуса у больных в зависимости от наличия ПКС (ед/мл).

Повышение уровня антинуклеарных антител (ANA) у больных с постковидным синдромом позволяет предполагать усиление аутоантительной реактивности и возможное вовлечение аутоиммунных механизмов в патогенез длительно сохраняющихся постинфекционных нарушений. Одним из вероятных механизмов формирования данного феномена является нарушение периферической иммунологической толерантности, развивающееся на фоне продолжительной активации В-лимфоцитов и поликлональной стимуляции гуморального звена иммунитета. Дополнительное значение могут иметь повреждение и апоптоз клеток с высвобождением внутриклеточных и ядерных антигенов, недостаточная элиминация клеточного детрита, а также образование перекрёстно реагирующих антител вследствие молекулярной мимикрии между вирусными и собственными антигенными структурами организма. Наличие аутоантител в сочетании с особенностями противовирусного иммунного ответа ранее рассматривалось в качестве одного из факторов, потенциально связанных с риском формирования и персистирования постковидных последствий (Su et al., Cell, 2022).

Вместе с тем повышение ANA не может рассматриваться как самостоятельное доказательство развития системного аутоиммунного заболевания. Антинуклеарные антитела могут транзиторно выявляться после вирусных инфекций, а также обнаруживаться у части практически здоровых лиц. В связи с этим клиническая интерпретация данного показателя должна проводиться комплексно — с учётом титра ANA, характера иммуннофлуоресцентного свечения, антигенной специфичности выявленных антител, динамики показателя и наличия соответствующих клинико-лабораторных признаков аутоиммунной патологии. Следовательно, повышение ANA при ПКС целесообразно расценивать прежде всего как маркер активации аутоантительного звена иммунитета, требующий последующего динамического наблюдения и, при наличии клинических показаний, проведения расширенного аутоиммунного обследования.

Уровень оДНК в основной группе превышал показатель группы сравнения на 47,8% и составлял 2,38±0,65 против 1,61±6,18 ед/мл соответственно. Однако выявленное межгрупповое различие не достигало статистической значимости (p=0,205), а стандартизированная величина эффекта оставалась небольшой (g=0,18) (рис. 4.6). Отсутствие статистически значимого различия, наряду с выраженной вариабельностью показателя в группе сравнения, не позволяет сделать обоснованный вывод о формировании устойчивого специфического аутоантительного ответа к ДНК у больных с ПКС. Полученные данные следует интерпретировать как тенденцию к повышению данного маркера, которая требует подтверждения в дальнейших исследованиях с учётом референсных интервалов, доли серопозитивных больных, динамики антител и наличия клинических проявлений аутоиммунного процесса.

Для снижения вероятности ложноположительных результатов, обусловленных одновременным анализом нескольких лабораторных показателей, была выполнена коррекция на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга. После корректировки статистически значимыми сохранялись межгрупповые различия по уровням ферритина, SARS-CoV-2 IgG, IL-17A и ANA. Это указывает на наибольшую устойчивость изменений, отражающих сочетание персистирующей острофазовой реакции, напряжённого противовирусного гуморального ответа, активации Th17-зависимого воспаления и аутоантительной реактивности. В совокупности полученные результаты подтверждают комплексный характер иммунной дисрегуляции при ПКС, однако требуют осторожной клинической трактовки и сопоставления с симптоматикой,

продолжительностью постковидного состояния и данными дополнительных методов обследования.

Выводы. Полученные результаты характеризуют ПКС как состояние неоднородной, но длительно сохраняющейся иммунной дисрегуляции. Наиболее устойчивыми лабораторными особенностями основной группы являлись:

- повышение ферритина как признака остаточной острофазовой реакции и нарушения иммунометаболической регуляции;
- увеличение IL-17A, свидетельствующее об активации Th17-зависимого воспалительного пути;
- более высокий уровень SARS-CoV-2 IgG, отражающий напряжённость гуморального противовирусного ответа;
- повышение ANA, указывающее на формирование аутоиммунного компонента иммунной дисрегуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):367-375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375.
2. Phetsouphanh, C. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nat. Immunol. 23, 210–216 (2022).
3. Schultheiß, C. et al. The IL-1β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. Cell Rep. Med. 3, 100663 (2022).
4. Razak R.S.A., Ismail A., Aziz A.F.A., Suddin L.S., Azzeri A., Sha'ari N.I. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2024;24(1):1785. doi:10.1186/s12889-024-19264-5.
5. Bidhendi-Yarandi R., Biglarian A., Karlstad J.L., Moe C.F., Bakhshi E., Khodaei-Ardakani M.R., et al. Prevalence of depression, anxiety, stress, and suicide tendency among individuals with long-COVID and determinants: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2025;20(1):e0312351. doi:10.1371/journal.pone.0312351.
6. Wright L., Steptoe A., Mak H.W., Fancourt D. Psychological consequences of long COVID: comparing trajectories of depressive and anxiety symptoms before and after contracting SARS-CoV-2 between matched long- and short-COVID groups. Br J Psychiatry. 2024;224(1):16–23. doi:10.1192/bjp.2023.142.
7. Rocha D.M., Sousa L.R.M., Silveira R.C.C.P., Gir E., Reis R.K. Predictors of anxiety, depression, and stress in long COVID: systematic review of prevalence. Int J Environ Res Public Health. 2025;22(6):867. doi:10.3390/ijerph22060867.
8. Hampshire A., Azor A., Atchison C., Trender W., Hellyer P.J., Giunchiglia V., et al. Cognition and memory after Covid-19 in a large community sample. N Engl J Med. 2024;390(9):806–818. doi:10.1056/NEJMoa2311330.
9. Stussman B., Camarillo N., McCrossin G., Stockman M., Norato G., Vetter C.S., et al. Post-exertional malaise in long COVID: subjective reporting versus objective assessment. Front Neurol. 2025;16:1542504. doi:10.3389/fneur.2025.1542504

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.37-002.2-092:577.175.7:577.152.34

РОЛЬ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТАНТНОГО БЕЛКА-1 И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-9 И -2 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Ганиев Алишер Кодиралиевич [1], ***Сабирова Рихси Абдукадировна*** [2]

[1]- *докторант 2-го года кафедры медицинской и биологической химии №1 Ташкентского государственного медицинского университета, PhD, alisherganiyev1986091@gmail.com, 0009-0000-0107-9820*

[2]- *профессор кафедры медицинской и биологической химии №1 Ташкентского государственного медицинского университета, д.м.н; 0000-0001-6119-5225*

Одним из ключевых механизмов прогрессирования хронического панкреатита является длительно сохраняющееся воспаление, сопровождающееся ремоделированием ткани поджелудочной железы и развитием фиброза. В эксперименте на модели хронического панкреатита изучена динамика содержания MCP-1, MMP-9 и MMP-2 в различные сроки заболевания. Последовательные изменения исследуемых биомаркеров отражали переход от активной воспалительной инфильтрации и деградации внеклеточного матрикса к процессам ремоделирования ткани поджелудочной железы. Полученные результаты позволяют рассматривать MCP-1, MMP-9 и MMP-2 как взаимосвязанные молекулярные маркеры хронизации воспалительного процесса и формирования фиброзных изменений при хроническом панкреатите.

Ключевые слова: хронический панкреатит, воспаление, ремоделирование ткани, фиброз.

One of the key mechanisms underlying the progression of chronic pancreatitis is persistent inflammation accompanied by pancreatic tissue remodeling and the development of fibrosis. In an experimental model of chronic pancreatitis, the temporal changes in the serum levels of MCP-1, MMP-9, and MMP-2 were investigated at different stages of disease progression. Sequential alterations in these biomarkers reflected the transition from active inflammatory cell infiltration and extracellular matrix degradation to pancreatic tissue remodeling. The obtained findings suggest that MCP-1, MMP-9, and MMP-2 may serve as interconnected molecular markers of chronic inflammatory progression and fibrotic remodeling in chronic pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, inflammation, tissue remodeling, fibrosis.

Surunkali pankreatitning rivojlanishidagi asosiy mexanizmlardan biri oshqozon osti bezi to‘qimasining qayta tuzilishi va fibroz rivojlanishi bilan kechuvchi uzoq davom etuvchi yallig‘lanish hisoblanadi. Surunkali pankreatitning eksperimental modelida kasallikning turli bosqichlarida MCP-1, MMP-9 va MMP-2 miqdorining dinamikasi o‘rganildi. Tadqiq etilgan biomarkerlarning ketma-ket o‘zgarishi faol yallig‘lanish infiltratsiyasi va hujayradan tashqari matriksning degradatsiyasidan oshqozon osti bezi to‘qimasining qayta tuzilishi jarayonlariga o‘tishni aks ettirdi. Olingan natijalar MCP-1, MMP-9 va MMP-2 ni surunkali pankreatitda yallig‘lanishning surunkalashuvi hamda fibroz rivojlanishining o‘zaro bog‘liq molekulyar markerlari sifatida baholash imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: surunkali pankreatit, yallig‘lanish, to‘qima remodelatsiyasi, fibroz.

Хронический панкреатит остается одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии и панкреатологии [5]. Несмотря на значительный прогресс в изучении заболевания, механизмы, обеспечивающие поддержание хронического воспаления и прогрессирование структурных изменений поджелудочной железы, изучены недостаточно [3]. Длительно сохраняющееся воспаление приводит к ремоделированию ткани, развитию фиброза и постепенному нарушению экзо- и эндокринной функции органа.

В последние годы большое внимание уделяется молекулам, регулирующим воспалительную инфильтрацию и процессы ремоделирования ткани. Одним из ключевых медиаторов является моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1, CCL2), который обеспечивает миграцию моноцитов в очаг воспаления [12,7]. Накопление макрофагов способствует поддержанию воспалительной реакции, продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста, что создает условия для хронизации патологического процесса [10].

Важную роль в повреждении ткани поджелудочной железы играют матриксные металлопротеиназы. Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) участвует в разрушении компонентов внеклеточного матрикса и облегчает миграцию воспалительных клеток, поддерживая активность воспалительного процесса [9]. Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2), напротив, в большей степени связана с процессами ремоделирования ткани и развитием фиброзных изменений. Совместное изучение MMP-9 и MMP-2 позволяет оценить последовательность изменений, происходящих в ткани поджелудочной железы при хронизации воспаления [10].

Несмотря на большое количество исследований, роль MCP-1, MMP-9 и MMP-2 при хроническом панкреатите до конца не определена. Недостаточно изучены их изменения на разных этапах заболевания и взаимосвязь между процессами воспаления и ремоделирования ткани.

Цель исследования — изучить динамику изменения MCP-1, MMP-9 и MMP-2 в сыворотке крови при экспериментальном хроническом панкреатите и оценить их роль в патогенезе заболевания.

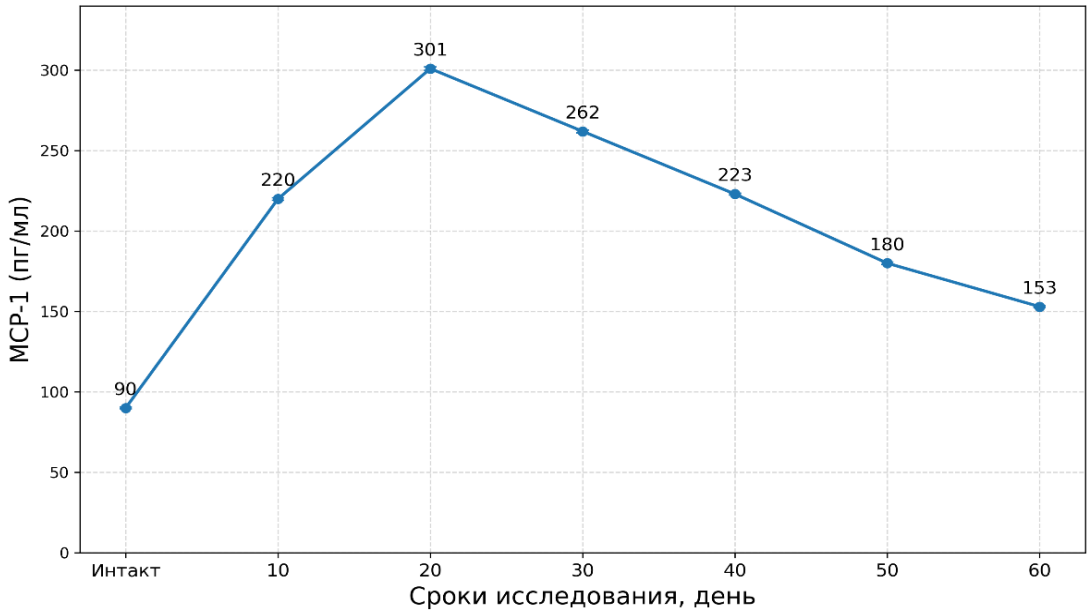
Материал и методы исследования: Эксперименты проведены на 120 белых беспородных крысах-самцах весом от 200-250 гр. Экспериментальное воспроизведение хронического панкреатита проводилось внутрибрюшинным 2-х кратным введением высоких доз раствора L-аргинина, по 4 г на кг массы тела, с интервалом в 1 час приготовленного на физиологическом растворе (0,9% NaCl) по модифицированному методу T.Mizunuma, S.Kawamura, Y.Kishino [8]. Двухкратное введение 1 часом позже обосновывается стабильным воспроизведением некротизирующего панкреатита при низкой летальности; это стандарт методик с наилучшей воспроизводимостью. На 10-, 20-, 30- ,40-, 50- и 60-ые дни после индукции панкреатита проводился забор крови из хвостовой вены для исследования MCP-1, MMP-9 и MMP-2.

Определение содержания MPC-1, активности MMP-9 и MMP-2 в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных тест-систем фирмы Finetest (Китай). Данный тест основан на методе количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Измерение оптической плотности производили с помощью иммуноферментного анализатора HUMAREADER HS (Human, Германия) при длине волны 450/620 нм. Содержание исследуемого показателя выражали в пг/мл.

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2010. Вычисляли среднее арифметические (M), среднеквадратичное отклонение (σ),

относительные величины (частота, проценты), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Результаты исследования. Результаты исследования содержания МРС-1 представлены на рисунке 1. Как видно из представленных данных, на 10-е и 20-е сутки в крови экспериментальных крыс по сравнению с интактными, содержание увеличилось в 2,4 и 3,4 раза соответственно. На 30-е и 40-е сутки эксперимента мы наблюдали некоторое уменьшение содержание уровня МРС-1, что составило 2,9 и 2,5 раза больше показателя интактных крыс соответственно. К концу эксперимента на 50-е и 60-е сутки содержание МРС-1 в крови крыс уменьшилось, но оно было выше 2 и 1,7 раза соответственно значений интактной группы.



Примечание: во всех случаях p<0,05 по сравнению с интактной группой

Рис.1. Динамика изменения содержания МСР-1 в сыворотке крови при развитии хронического панкреатита

На 10-е и 20-е сутки развития хронического панкреатита в сыворотке крови активность ММР-9 увеличилось 3,8 и 5,0 раза соответственно по сравнению с интактной группой (рис. 2). Максимальная активность исследуемого фермента установлено на 20-е сутки. На 30-е и 40-е сутки активность ММР-9 постепенно снизилась по сравнению с предыдущими сроками наблюдения, однако оставалась выше интактных значений в 4,0 и 3,2 раза соответственно. К 50-м и 60-м суткам исследования отмечалось дальнейшее снижение активности ММР-9, однако показатель по-прежнему превышал уровень интактной группы в 2,5 и 1,9 раза соответственно.

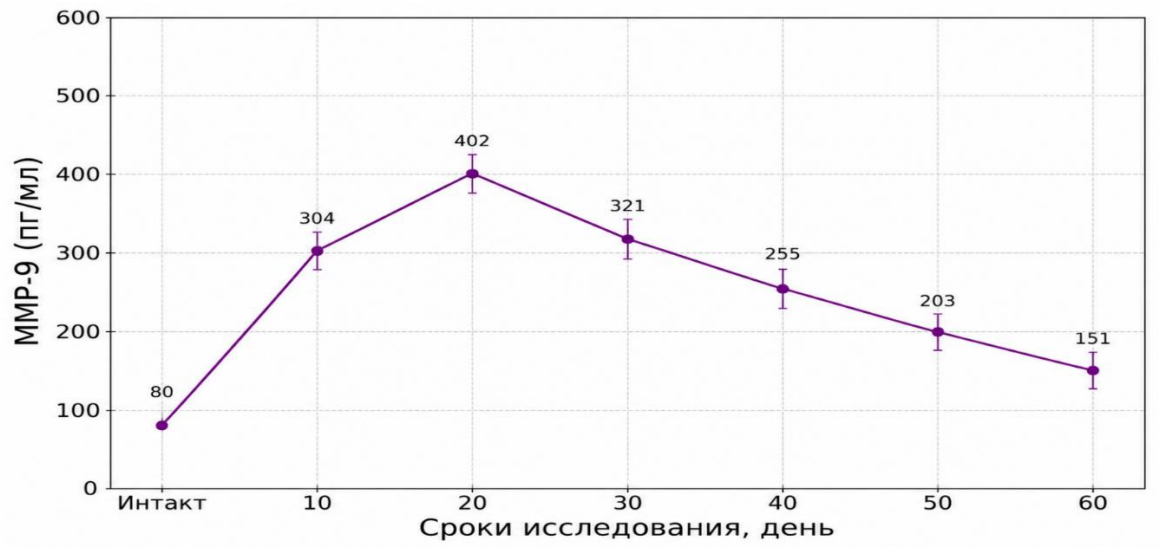


Рис.2. Динамика изменения активности ММР-9 в сыворотке крови при развитии хронического панкреатита

Примечание: во всех случаях p<0,05 по сравнению с интактной группой

Результаты исследования активности ММР-2 представлены на рисунке 3. Уже на 10-е сутки эксперимента активность ММР-2 в сыворотке крови животных опытной группы увеличилась 1,2 раза по сравнению с интактными крысами. На 20-е сутки активность ММР-2 была в 1,4 раза выше значений интактной группы. В дальнейшем отмечалось постепенное увеличение активности данного фермента: на 30-е сутки уровень ММР-2 возрастал в 1,7 раза, на 40-е сутки — в 1,9 раза, на 50-е сутки – 2,2 раза по сравнению с интактной группой. Максимальная активность ММР-2 установлена на 60-е сутки исследования и её увеличение составила 2,5 раза по сравнению с интактной группой.

Обсуждение полученных результатов. Полученные результаты позволяют рассматривать изменения МСР-1, ММР-9 и ММР-2 не как независимые процессы, а как последовательные этапы единого механизма хронизации воспаления при экспериментальном хроническом панкреатите (рис. 4). Подобная последовательность соответствует современным представлениям о развитии хронического панкреатита, согласно которым прогрессирование заболевания сопровождается закономерной сменой фаз воспалительной инфильтрации, ремоделирования внеклеточного матрикса и формирования фиброза [4,1]. Несмотря на то, что большинство опубликованных исследований посвящено отдельным биомаркерам, комплексная оценка МСР-1, ММР-9 и ММР-2 позволяет более полно охарактеризовать динамику патологического процесса.

Первая фаза (10–20-е сутки) характеризуется активной воспалительной инфильтрацией ткани поджелудочной железы, что сопровождается максимальным повышением уровня МСР-1 и активности ММР-9. На этом этапе происходит интенсивное привлечение моноцитов и макрофагов в очаг воспаления, а также деградация компонентов внеклеточного матрикса, обеспечивающая миграцию воспалительных клеток. Полученные результаты согласуются с данными Zhang и соавт. [12], показавшими ключевую роль МСР-1 в рекрутировании моноцитов при хроническом панкреатите, а также с обзором Jin и соавт. [7], согласно которому активация оси MCP-1/CCR2 поддерживает персистирующее воспаление. Одновременно повышение активности ММР-9 соответствует современным представлениям о ее участии в разрушении базальной мембраны, миграции воспалительных клеток и усилении локальной воспалительной реакции [11].

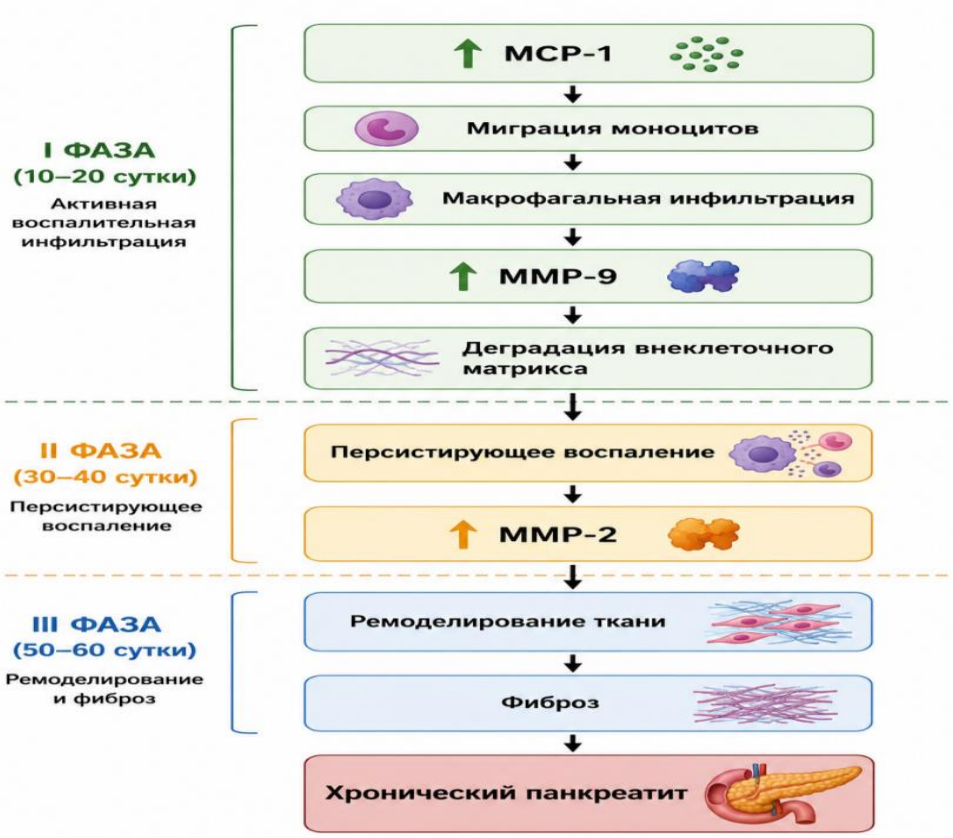


Рис.4. Основные молекулярные этапы хронизации экспериментального хронического панкреатита.

Вторая фаза (30–40-е сутки) соответствует периоду персистирующего воспаления. Несмотря на постепенное снижение концентрации MCP-1 и активности MMP-9, их уровни остаются значительно выше интактных значений, что свидетельствует о сохранении хронической воспалительной реакции. Одновременно отмечается дальнейшее увеличение активности MMP-2, отражающее активацию процессов ремоделирования ткани. Подобная динамика согласуется с данными Ntanasis-Stathopoulos и соавт. [9], которые рассматривают MMP-2 как один из основных регуляторов перестройки внеклеточного матрикса на фоне длительно существующего воспаления. Кроме того, Sendler и соавт. [10] отмечают, что сохранение воспалительной активности одновременно с усилением процессов ремоделирования является характерной особенностью прогрессирования хронического панкреатита.

Третья фаза (50–60-е сутки) характеризуется преобладанием процессов структурной перестройки поджелудочной железы. На этом этапе активность MMP-2 достигает максимальных значений, тогда как концентрации MCP-1 и активность MMP-9 продолжают снижаться. Подобная динамика свидетельствует о постепенном переходе от активного воспаления к ремоделированию внеклеточного матрикса и формированию фиброзных изменений, являющихся морфологической основой хронического панкреатита. Аналогичные закономерности описаны в современных исследованиях, посвященных роли матриксных металлопротеиназ в заболеваниях поджелудочной железы, где повышение активности MMP-2 рассматривается как характерный признак развития фиброза и позднего ремоделирования ткани [2,6].

Таким образом, полученные данные позволяют предложить патогенетическую модель хронизации экспериментального панкреатита, в которой последовательная активация MCP-1, MMP-9 и MMP-2 отражает переход от воспалительной инфильтрации к

ремоделированию ткани и развитию фиброза. Полученная модель не противоречит современным представлениям о патогенезе хронического панкреатита, однако впервые демонстрирует фазовую организацию этих процессов на основании последовательной оценки трех взаимосвязанных биомаркеров в единой экспериментальной модели [10,2].

Таким образом, развитие экспериментального хронического панкреатита сопровождается последовательной активацией механизмов воспалительной инфильтрации, деградации внеклеточного матрикса и последующего ремоделирования ткани поджелудочной железы, что отражается характерной динамикой MCP-1, MMP-9 и MMP-2. Максимальное повышение уровня MCP-1 и активности MMP-9 наблюдается на ранних этапах хронизации воспалительного процесса, тогда как постепенное увеличение концентрации MMP-2 свидетельствует о развитии процессов ремоделирования и формировании фиброзных изменений. Полученные результаты позволяют рассматривать данные биомаркеры как последовательные молекулярные звенья хронизации хронического панкреатита и предлагают трехфазную патогенетическую модель прогрессирования заболевания, включающую стадии воспалительной инфильтрации, персистирующего воспаления и ремоделирования ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. Lancet. 2020;396(10249):499–512.
2. Cannon A, Thompson CM, Bhatia R, Kumar S, Batra SK. Molecular mechanisms of pancreatic myofibroblast activation in chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. J Gastroenterol. 2021;56(8):689–703. doi:10.1007/s00535-021-01800-4.
3. Cohen SM, Kent TS. Etiology, Diagnosis, and Modern Management of Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. JAMA Surg. 2023;158(6):652-661. doi:10.1001/jamasurg.2023.0367.
4. Glaubitz J, Asgarbeik S, Lange R, Mazloum H, Elsheikh H, Weiss FU, Sendler M. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention. Front Immunol. 2023;14:1279539. doi:10.3389/fimmu.2023.1279539.
5. Hines OJ, Pandol SJ. Management of chronic pancreatitis. BMJ. 2024;384:e070920. doi:10.1136/bmj-2023-070920.
6. Hrabák P, Kalousová M, Krechler T. Pancreatic stellate cells: Rising stars in pancreatic pathologies. Physiol Res. 2021;70(Suppl 4):S597–S616.
7. Jin M, Zhang Y, Zhou MT. Roles of chemokines in pancreatitis: A review. World J Gastroenterol. 2025;31. doi:10.3748/wjg.v31.i2.102758.
8. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. J Nutr. 1984;114(2):467-471. doi:10.1093/jn/114.2.467. PMID: 6693880.
9. Ntanasis-Stathopoulos I, Triantafyllou K, Xiromeritou V, et al. Matrix metalloproteinases and their emerging role in pancreatic diseases. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1054. doi:10.3390/ijms25021054.
10. Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, Wilden A, Golchert J, Weiss FU, et al. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention. Front Immunol. 2023;14:1251164. doi:10.3389/fimmu.2023.1251164.
11. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circ Res. 2003;92(8):827–839. doi:10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
12. Zhang Y, Zhang WQ, Liu XY, Zhang Q, Mao T, Li XY. Immune cells and immune cell-targeted therapy in chronic pancreatitis. Front Oncol. 2023;13:1151103. doi:10.3389/fonc.2023.1151103.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

UDK 616.126.42-007.64:616.12-073.43

O‘NG BO‘LMACHAGA PERFORATSIYA BILAN ASORATLANGAN VALSALVA SINUSINING NEKORONAR ANEVRIZMASINI TRANSTORAKAL EXOKARDIOGRAFIYA YORDAMIDA ANIQLASH

Shodiyev Islombek Soatmurod o‘g‘li *- “Voha Medline" ko‘p tarmoqli xususiy klinikasi UTT shifokori, exokardiografisti.*

Annotatsiya. Maqsad. O‘ng bo‘lmachaga perforatsiya bilan asoratlangan Valsalva sinusining nekoronar anevrizmasi kuzatilgan bemorning klinik holatini taqdim etish hamda transtorakal exokardiografiyaning ushbu patologiyani aniqlashdagi diagnostik ahamiyatini yoritish.

Materiallar va usullar. Maqolada 38 yoshli erkak bemorda aniqlangan Valsalva sinusining nekoronar anevrizmasi klinik holati tahlil qilindi. Transtorakal exokardiografik tekshiruv Mindray Consona N7 ultratovush diagnostika apparatida ikki o‘lchamli tasvirlash, M-rejim, rangli Doppler, impulsli va uzluksiz to‘lqinli Doppler usullari yordamida standart protokol asosida bajarildi. Tekshiruv davomida yurak kameralarining o‘lchamlari, sistolik funksiyasi, aortal regurgitatsiya darajasi, patologik shunt hamda o‘pka arteriyasi sistolik bosimi kompleks baholandi. Exokardiografik tekshiruv natijalari asosida bemorda Valsalva sinusining nekoronar anevrizmasi, uning o‘ng bo‘lmachaga perforatsiyasi, og‘ir aortal regurgitatsiya va yurak kameralarining hajmiy kengayishi aniqlandi.

Xulosa. Transtorakal exokardiografiya Valsalva sinusining nekoronar anevrizmasini, uning o‘ng bo‘lmachaga perforatsiyasini hamda hamroh gemodinamik o‘zgarishlarni ishonchli aniqlash imkonini beruvchi yuqori informativ, invaziv bo‘lmagan diagnostik usul hisoblanadi. Mazkur klinik holatda exokardiografiya yakuniy tashxisni qo‘yish va bemorni o‘z vaqtida kardiojarrohlik davolashga yo‘naltirishda hal qiluvchi ahamiyat kasb etdi.

Kalit so‘zlar. Valsalva sinusining anevrizmasi; nekoronar sinus; transtorakal exokardiografiya; o‘ng bo‘lmachaga perforatsiya; aortal regurgitatsiya; yurak yetishmovchiligi.

Аннотация. **Цель.** Представить клинический случай аневризмы некоронарного синуса Вальсальвы, осложнённой перфорацией в правое предсердие, а также продемонстрировать диагностическую значимость трансторакальной эхокардиографии в выявлении данной патологии.

Материалы и методы. Представлен анализ клинического случая 38-летнего мужчины с аневризмой некоронарного синуса Вальсальвы. Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковой диагностической системе Mindray Consona N7 по стандартному протоколу с использованием двухмерной эхокардиографии, М-режима, цветового допплеровского картирования, импульсно-волнового и непрерывно-волнового допплеровских режимов. В ходе исследования проведена комплексная оценка размеров камер сердца, систолической функции, степени аортальной регургитации, наличия патологического шунта и систолического давления в лёгочной артерии. По результатам эхокардиографического исследования диагностированы аневризма некоронарного синуса Вальсальвы, её перфорация в правое предсердие, тяжёлая аортальная регургитация и объёмная дилатация камер сердца.

Заключение. Трансторакальная эхокардиография является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики, позволяющим достоверно выявлять аневризму некоронарного синуса Вальсальвы, её перфорацию в правое предсердие и сопутствующие гемодинамические нарушения. В представленном клиническом случае эхокардиография сыграла ключевую роль в установлении окончательного диагноза и своевременном направлении пациента на кардиохирургическое лечение.

Ключевые слова: аневризма синуса Вальсальвы; некоронарный синус; трансторакальная эхокардиография; перфорация в правое предсердие; аортальная регургитация; сердечная недостаточность.

Abstract. **Objective.** To present a clinical case of a non-coronary sinus of Valsalva aneurysm complicated by rupture into the right atrium and to highlight the diagnostic value of transthoracic echocardiography in identifying this rare cardiovascular abnormality.

Materials and Methods. We report the clinical case of a 38-year-old male patient diagnosed with a non-coronary sinus of Valsalva aneurysm. Transthoracic echocardiography was performed using a Mindray Consona N7 ultrasound system according to the standard examination protocol, including two-dimensional imaging, M-mode, color Doppler imaging, pulsed-wave Doppler, and continuous-wave Doppler techniques. Comprehensive assessment included cardiac chamber dimensions, left ventricular systolic function, severity of aortic regurgitation, the presence of an abnormal intracardiac shunt, and pulmonary artery systolic pressure. Echocardiographic examination demonstrated a non-coronary sinus of Valsalva aneurysm with rupture into the right atrium, severe aortic regurgitation, and significant cardiac chamber dilatation.

Conclusion. Transthoracic echocardiography is a highly informative, non-invasive imaging modality for the accurate diagnosis of non-coronary sinus of Valsalva aneurysm, its rupture into the right atrium, and associated hemodynamic abnormalities. In the present clinical case, echocardiography was pivotal in establishing the definitive diagnosis and ensuring timely referral for cardiac surgical intervention.

Keywords: sinus of Valsalva aneurysm; non-coronary sinus; transthoracic echocardiography; rupture into the right atrium; aortic regurgitation; heart failure.

Kirish. Valsalva sinusining anevrizmasi (VSA) yurakning kam uchraydigan tug‘ma yoki orttirilgan patologiyasi bo‘lib, aorta ildizining Valsalva sinuslari devorining cheklangan kengayishi bilan tavsiflanadi. Ushbu patologiya umumiy populyatsiyada taxminan 0,09 % uchraydi hamda barcha tug‘ma yurak nuqsonlarining 0,1–3,5 % ini tashkil etadi [11].

Valsalva sinusining anevrizmasi ko‘pincha tug‘ma kelib chiqishga ega bo‘lib, embrional rivojlanish davrida aorta devorining media qavati bilan aortal fibroz halqa tutashgan sohaning yetarli darajada rivojlanmasligi natijasida yuzaga keladi. Kamroq hollarda infeksion endokardit, ko‘krak qafasi jarohatlari, ateroskleroz, biriktiruvchi to‘qima kasalliklari, kistoz medial nekroz hamda ayrim kardiojarrohlik amaliyotlaridan keyin orttirilgan shakllari ham uchraydi.

Anatomik jihatdan Valsalva sinusining anevrizmalari ko‘pincha o‘ng koronar sinusdan (65–85 %) rivojlanadi. Nekoronar sinus zararlanishi 10–30 %, chap koronar sinus esa 5 % dan kam hollarda uchraydi [11]. Nekoronar sinus anevrizmasining o‘ng bo‘lmachaga perforatsiyalanishi juda kam kuzatiladigan anatomik variantlardan biri bo‘lib, ko‘pchilik hollarda alohida klinik holat sifatida e'lon qilinadi [3,11].

Yorilmagan Valsalva sinusining anevrizmalari uzoq vaqt davomida klinik belgilarsiz kechishi mumkin[11]. Anevrizma yurak bo‘shlig‘iga perforatsiyalangandan so‘ng chapdan o‘ngga patologik shunt hosil bo‘ladi, natijada yurak kameralarining hajmiy yuklanishi, og‘ir aortal regurgitatsiya hamda surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanadi [10,11]. Klinik jihatdan

bemorlarda hansirash, ortopnoe, yurak urishini sezish, tez charchash, periferik shishlar, kam hollarda esa sinkopal holatlar kuzatilishi mumkin [11].

Hozirgi vaqtda transtorakal exokardiografiya (TTE) Valsalva sinusining anevrizmasini aniqlashda birinchi qator diagnostik usul hisoblanadi. Ushbu usul anevrizmaning anatomik joylashuvi, uning yurak bo‘shliqlariga perforatsiyasi, patologik shunt yo‘nalishi, aortal regurgitatsiya darajasi hamda gemodinamik o‘zgarishlarni kompleks baholash imkonini beradi. Zarurat tug‘ilganda transezofageal exokardiografiya (TEE), kompyuter tomografik angiografiya (KTA) va magnit-rezonans tomografiya (MRT) tashxisni aniqlashtirish hamda jarrohlik davolashni rejalashtirishda qo‘llaniladi [11].

Klinik holat. Klinik kuzatuvga 38 yoshli erkak bemor qabul qilindi. U kardiolog tavsiyasiga ko‘ra transtorakal exokardiografik tekshiruv uchun yo‘naltirilgan. Bemorning shikoyatlariga ko‘ra, so‘nggi 3–4 yil davomida asta-sekin kuchayib borgan hansirash kuzatilgan. Murojaat vaqtida minimal jismoniy zo‘riqishda hansirash, ortopnoe, nafas siqishi, yurak urishini kuchli sezish, ikkala pastki oyoqda shishlar, umumiy holsizlik hamda ishtahaning pasayishi bezovta qilayotganini bildirdi. Hushdan ketish epizodlari kuzatilmagan.

Anamnez ma'lumotlariga ko‘ra, bemor ilgari exokardiografik tekshiruvdan o‘tmagan hamda tug‘ma yoki orttirilgan yurak nuqsoni tashxisi qo‘yilmagan.

Obyektiv ko‘rikda bemorning umumiy ahvoli o‘rtacha og‘irlikda baholandi. Tana tuzilishi normostenik. Bo‘yi 168 sm, tana vazni 75 kg, tana vazni indeksi 26,6 kg/m^2 ni tashkil etdi. Arterial qon bosimi 120/50 mm simob ustuni, yurak urish tezligi 88 zarba/min, periferik kislorod saturatsiyasi (SpO_2) 95 % edi.

Yurak auskultatsiyasida Botkin–Erb nuqtasi va yurak cho‘qqisida uzluksiz shovqin eshitildi, diastola fazasida uning intensivligi ortishi qayd etildi.

Transtorakal exokardiografik tekshiruv Mindray Consona N7 ultratovush diagnostika apparatida standart exokardiografik protokol asosida bajarildi.

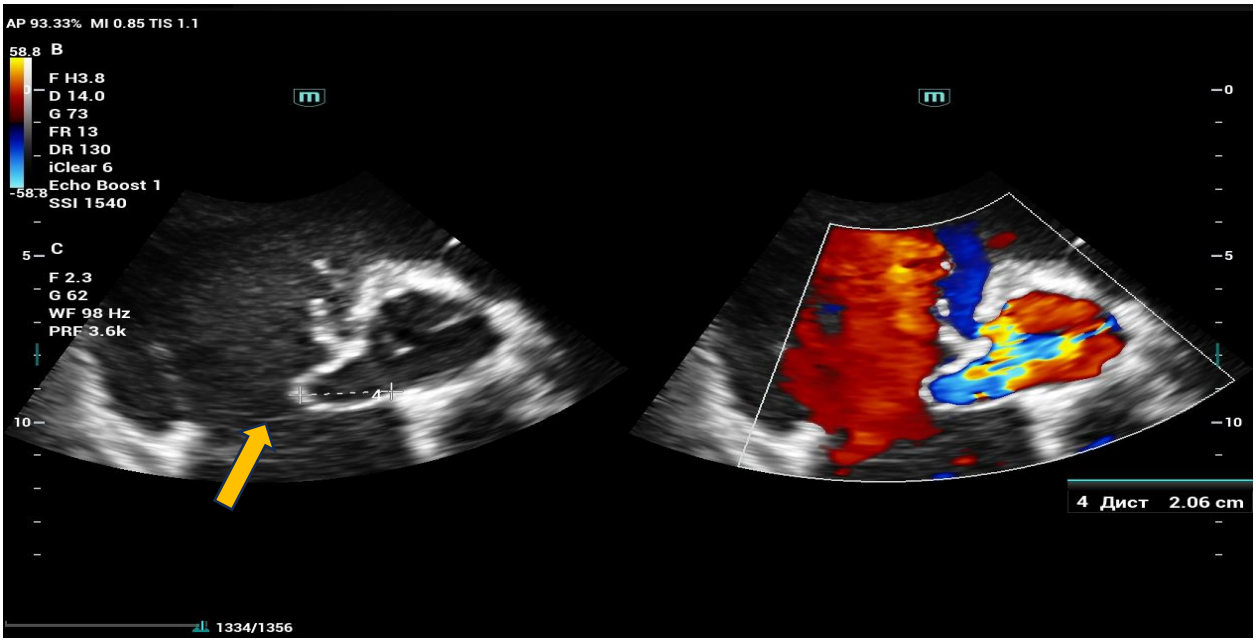
Ikki o‘lchamli exokardiografiyada barcha yurak kameralarining kengaygani aniqlandi. Chap qorinchaning yakuniy diastolik o‘lchami (EDD) 6,7 sm, yakuniy sistolik o‘lchami (ESD) 4,6 sm ni tashkil etdi. Teichholz usuli bo‘yicha chap qorinchaning yakuniy diastolik hajmi (EDV) 230 ml, yakuniy sistolik hajmi (ESV) 96 ml, zarba hajmi (SV) 134 ml, chiqarish fraksiyasi (EF) 58 % ni tashkil etdi. Simpson usuli bo‘yicha EDV 166 ml, ESV 59 ml, SV 107 ml, EF 64 % bo‘lib, chap qorinchaning sistolik funksiyasi saqlanganligi qayd etildi.

Chap bo‘lmacha parasternal uzun o‘q proeksiyasida 4,7 sm, hajmi 90 ml ni tashkil etdi. O‘ng bo‘lmacha apikal to‘rt kamerali proeksiyada 5,9 sm, o‘ng qorinchaning bazal diametri 4,0 sm bo‘lib, yurakning barcha kameralarida hajmiy kengayish kuzatildi.

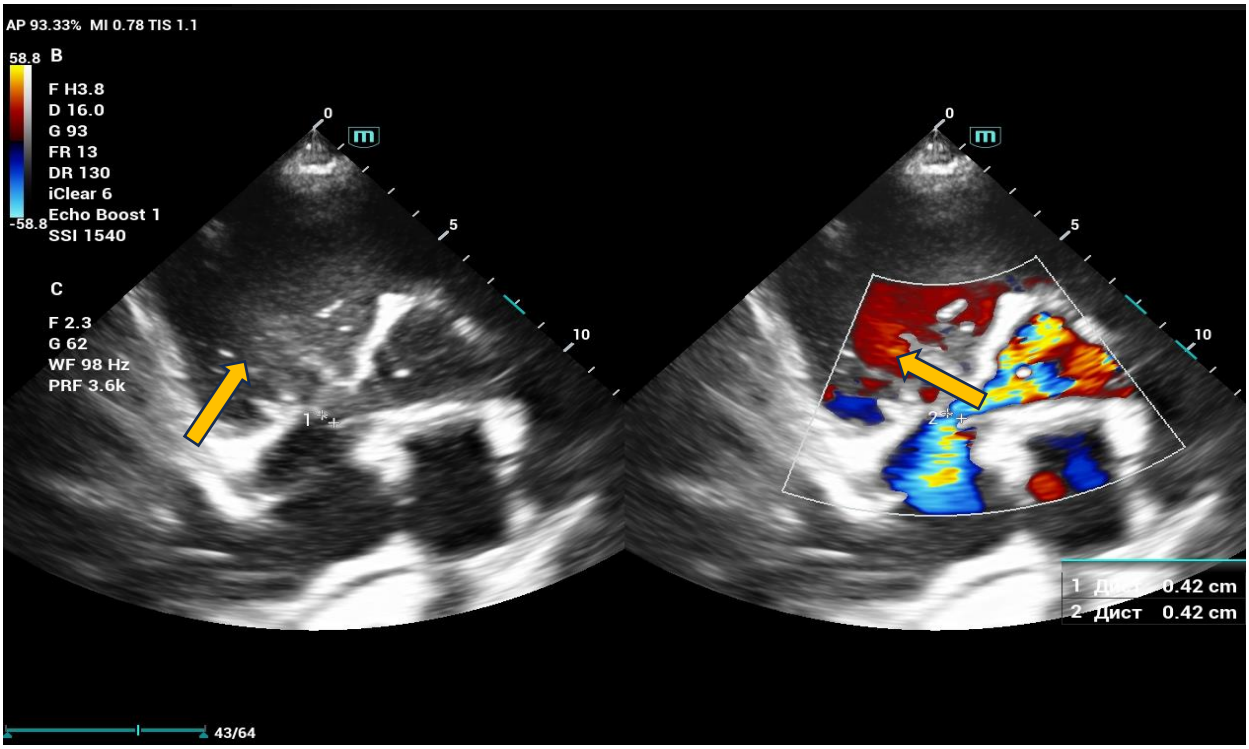
Parasternal uzun o‘q proeksiyasida aortal halqa diametri 2,1 sm, Valsalva sinuslari diametri 3,2 sm, ko‘tariluvchi aorta diametri 2,7 sm ni tashkil etdi. Shu bilan birga, Valsalva sinusining nekoronar sinusida diametri 2,06 sm bo‘lgan anevrizma aniqlandi (1-rasm). Anevrizma o‘ng bo‘lmaga perforatsiyalangan bo‘lib, perforatsiya diametri taxminan 4,2 mm ni tashkil etdi (2-rasm). Rangli Doppler tekshiruvida anevrizmadan o‘ng bo‘lmachaga uzluksiz patologik qon oqimi qayd etildi (2-rasm). Aortal qopqoqda markaziy regurgitatsion oqim kuzatildi. Parasternal uzun o‘q proeksiyasida vena contracta kengligi 8,8 mm ni tashkil etdi (3-rasm). Uzluksiz to‘lqinli Doppler tekshiruvida aortal regurgitatsiya oqimining Pressure Half Time (PHT) 101 ms bo‘ldi (4-rasm). Mazkur exokardiografik belgilar og‘ir darajadagi aortal regurgitatsiya mavjudligini ko‘rsatdi.

Trikuspid regurgitatsiya oqimining maksimal tezligi 2,8 m/s ni tashkil etdi. Hisoblangan o‘pka arteriyasi sistolik bosimi (SPAP) 45 mm simob ustuni bo‘lib, yengil darajadagi o‘pka gipertenziyasi qayd etildi. Pastki kovak vena diametri 2,3 sm bo‘lib, inspirator kollapsi 50 % dan kam edi. O‘ng qorinchaning bo‘ylama sistolik funksiyasi saqlangan bo‘lib, trikuspid halqasining sistolik ekskursiyasi (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE) 1,9 sm ni tashkil etdi.

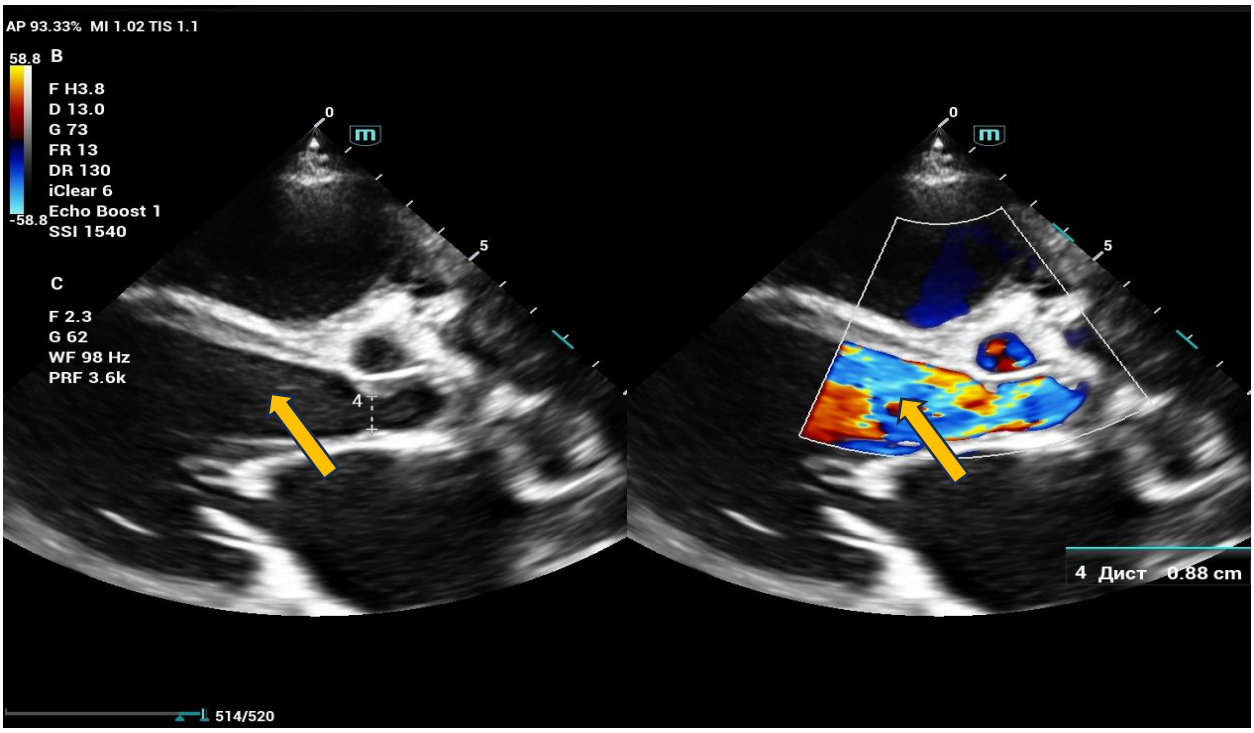
Klinik va exokardiografik tekshiruv natijalari asosida bemorga Valsalva sinusining nekoronar anevrizmasi, o‘ng bo‘lmachaga perforatsiya, og‘ir aortal regurgitatsiya hamda yengil darajadagi o‘pka gipertenziyasi tashxisi qo‘yildi. Bemor keyingi davolash taktikasini belgilash maqsadida kardiojarroh konsultatsiyasiga yuborildi.



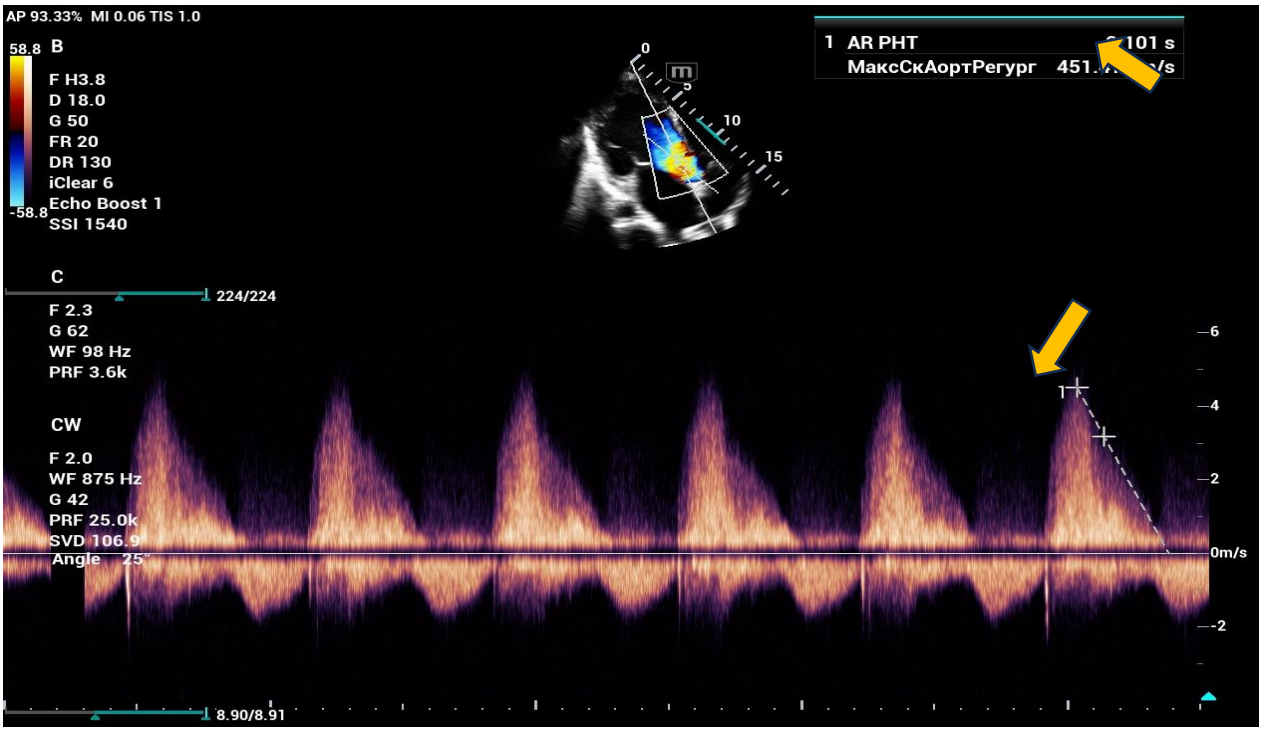
1-rasm. Transtorakal exokardiografiya, aorta ildizi sohasidagi qisqa o`q proeksiyasi. Ko‘rsatkich bilan nekoronar Valsalva sinusining anevrizmasi ko‘rsatilgan.



2-rasm. Transtorakal exokardiografiya, aorta ildizi sohasidagi qisqa o`q proeksiyasi. Ko‘rsatkich bilan nekoronar Valsalva sinusining anevrizmasi o`ng bo`lmachaga perforatsiyasi ko`rsatilgan.



3-rasm. Transtorakal exokardiografiya, parasternal uzun o`q proeksiyasi. Ko'rsatkich bilan aortal klapan og`ir darajadagi yetishmovchiligi ko`rsatilgan (vena contracta kengligi 8,8 mm ni tashkil etdi.)



4-rasm. Transtorakal exokardiografiya, 5 kamerali proeksiyasi. Ko'rsatkich bilan aortal klapan og`ir darajadagi yetishmovchiligi ko`rsatilgan (aortal regurgitatsiya oqimining Pressure Half Time (PHT) 101 ms**)**

Muhokama. Valsalva sinusining anevrizmasi (VSA) yurakning kam uchraydigan patologiyasi bo‘lib, ko‘pchilik hollarda tug‘ma kelib chiqishga ega [11]. Adabiyotlarga ko‘ra, anevrizmalarning asosiy qismi o‘ng koronar sinusdan rivojlanadi, nekoronar sinus anevrizmalari esa 10–30 % hollarda uchraydi [11]. Nekoronar sinus anevrizmasining o‘ng bo‘lmachaga perforatsiyalanishi esa yanada kam kuzatiladigan anatomik variantlardan biri bo‘lib, aksariyat hollarda alohida klinik holat sifatida e'lon qilinadi [3,1111].

Biz taqdim etayotgan klinik holatning o‘ziga xosligi shundaki, bemorda nekoronar sinus anevrizmasining o‘ng bo‘lmachaga perforatsiyasi og‘ir aortal regurgitatsiya hamda yurakning barcha kameralarining hajmiy kengayishi bilan birgalikda kuzatildi. Bemorning 3–4 yil davomida asta-sekin kuchayib borgan hansirash va ortopnoe kabi shikoyatlari patologiyaning uzoq vaqt davomida gemodinamik jihatdan ahamiyatli bo‘lganini ko‘rsatadi. Shunga qaramasdan, chap qorinchaning sistolik funksiyasi saqlangan bo‘lib, bu kasallikning kompensatsiyalangan bosqichdan dekompensatsiyaga o‘tish davrida aniqlanganligini taxmin qilish imkonini beradi.

Mazkur klinik holatda yakuniy tashxisni qo‘yishda transtorakal exokardiografiya hal qiluvchi ahamiyatga ega bo‘ldi. Ikki o‘lchamli exokardiografiya yordamida anevrizmaning anatomik joylashuvi, uning o‘ng bo‘lmachaga perforatsiyasi va yurak kameralarining kengayishi aniqlandi. Rangli Doppler tekshiruvida uzluksiz patologik shunt oqimi qayd etildi. Bundan tashqari, aortal regurgitatsiya og‘irligi vena contracta kengligi (8,8 mm), Pressure Half Time (101 ms) hamda chap yurak bo‘limlarining hajmiy kengayishi kabi bir nechta exokardiografik mezonlar asosida kompleks baholandi. Mazkur yondashuv Amerika Exokardiografiya Jamiyati (American Society of Echocardiography — ASE) va Yevropa Yurak-Qon Tomir Tasvirlash Assotsiatsiyasi (European Association of Cardiovascular Imaging — EACVI) tomonidan tavsiya etilgan ko‘p parametrli baholash tamoyiliga mos keladi [4,14].

Adabiyotlarda Valsalva sinusining yorilgan anevrizmasini davolashning asosiy usuli sifatida jarrohlik korreksiyasi tavsiya etiladi [10,12]. Operatsiyaning maqsadi patologik shuntni bartaraf etish, anevrizmani rekonstruksiya qilish hamda zarur hollarda aortal qopqoq nuqsonini korreksiya qilishdan iborat. O‘z vaqtida bajarilgan jarrohlik davolash bemorlarning uzoq muddatli prognozini sezilarli darajada yaxshilashi ta'kidlangan [10,12].

Biz kuzatgan klinik holat uzoq muddat davom etuvchi hansirash va yurak yetishmovchiligi belgilariga ega bemorlarda Valsalva sinusining anevrizmasini differensial diagnostikada yodda tutish zarurligini ko‘rsatadi. Transtorakal exokardiografiya ushbu patologiyani erta aniqlash, uning anatomik va gemodinamik xususiyatlarini kompleks baholash hamda bemorni o‘z vaqtida kardiojarroh ko‘rigiga yo‘naltirish imkonini beruvchi asosiy diagnostik usullardan biri hisoblanadi.

Xulosa

1. Valsalva sinusining nekoronar anevrizmasining o‘ng bo‘lmachaga perforatsiyasi kam uchraydigan, ammo gemodinamik jihatdan ahamiyatli patologiya bo‘lib, og‘ir aortal regurgitatsiya, chapdan o‘ngga patologik shunt hamda yurak kameralarining hajmiy kengayishi bilan kechishi mumkin.
2. Transtorakal exokardiografiya ushbu patologiyani aniqlashda asosiy diagnostik usul bo‘lib, anevrizmaning anatomik xususiyatlarini, perforatsiya joyini, patologik shuntni va aortal regurgitatsiya og‘irligini kompleks baholash imkonini beradi.
3. Vena contracta, Pressure Half Time, rangli Doppler hamda yurak kameralarining hajmiy ko‘rsatkichlarini kompleks baholash og‘ir aortal regurgitatsiya darajasini ishonchli aniqlash va gemodinamik o‘zgarishlarni baholashda muhim ahamiyatga ega.
4. Mazkur klinik holat uzoq davom etuvchi hansirash va yurak yetishmovchiligi belgilari mavjud bemorlarda Valsalva sinusining anevrizmasini differensial diagnostikada e’tiborga olish hamda bemorlarni o‘z vaqtida kardiojarroh ko‘rigiga yo‘naltirish zarurligini ko‘rsatadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–2791.
2. Bricker A.O., Avutu B., Mohammed T.L., Williamson E.E., Syed I.S., Julsrud P.R., Araoz P.A. Valsalva Sinus Aneurysms: Findings at CT and MR Imaging. *RadioGraphics*. 2010;30(1):99–110.
3. Doost A., Craig J., Soh S.Y. Acute rupture of a sinus of Valsalva aneurysm into the right atrium: a case report and narrative review. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20:84.
4. Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
5. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.
6. Moustafa S., Mookadam F., Cooper L., et al. Sinus of Valsalva aneurysms—47 years of a single center experience and systematic overview of published reports. *American Journal of Cardiology*. 2007;99(8):1159–1164.
7. Oh J.K., Seward J.B., Tajik A.J. *The Echo Manual.* 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
8. Otto C.M. *The Practice of Clinical Echocardiography.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
9. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2021;143:e72–e227.
10. Perloff J.K. *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease.* 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
11. Takach T.J., Reul G.J., Duncan J.M., et al. Sinus of Valsalva aneurysm or fistula: management and outcome. *Annals of Thoracic Surgery*. 1999;68(5):1573–1577.
12. Weinreich M., Yu P.J., Trost B. Sinus of Valsalva aneurysms: review of the literature and an update on management. *Clinical Cardiology*. 2015;38(3):185–189.
13. Yan F., Huo Q., Qiao J., et al. Surgery for sinus of Valsalva aneurysm: 27-year experience with 100 patients. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2008;16(5):361–365.
14. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
15. Zoghbi W.A., Adams D., Bonow R.O., et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303–371.

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.015.3:575.113:615.015:796.015

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ, АДАПТАЦИИ К НАГРУЗКАМ И СВЯЗЬ ГЕНОВ МАРКЕРОВ ВИТАМИНА D У СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА УЗБЕКИСТАНА

Авезова Малохат Закировна *- Самостоятельный соискатель Центра спортивной медицины, врач - лаборант цитоморфолог Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии РУз.*

Рахимова Ноиба Мирзаатхамовна *- DSc Заведующая руководитель одтелением лаборатории Центра спортивной медицины.*

Аннотация. Изучить особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизмов rs1544410 (BsmI) и rs2228570 (FokI) гена рецептора витамина D (VDR), а также оценить их взаимосвязь с физической работоспособностью у спортсменов циклических видов спорта Республики Узбекистан.

Установлено, что уровень инсоляции и характер тренировочных нагрузок способны модифицировать фенотипическое проявление экспрессию генов системы VDR. В работе представлена оценка потенциала данных полиморфизмов в качестве самостоятельных молекулярно-генетических маркеров для спортивного отбора и прогнозирования адаптационных резервов.

Полученные нами результаты вносят важный вклад в понимание популяционной генетики спорта в Узбекистане.

Ключевые слова: гены VDR, витамин D, 25(OH)D, рецептор витамина D, VDR, спортивная медицина.

Annotatsiya. Maqsad Ushbu tadqiqot VDR genining rs1544410 va rs2228570 polimorfizmlarining allellari va genotiplarining taqsimlanishini o'rganishga, ularning tsiklik sport turlari bilan shug'ullanuvchi O'zbekiston Respublikasi sportchilarida sport holati va o'ziga xos sport ixtisoslashuvi bilan bog'liqligini baholashga qaratilgan edi. Insolyatsiya va mashg'ulot yuklamalarining tabiati (ochiq havoda va yopiq joylarda) VDR genlarining ifodasini o'zgartirishi mumkin.

Polimorfizmlardan mustaqil diagnostika markerlari sifatida foydalanish imkoniyatlarini baholash uchun ushbu tadqiqot o'tkazildi. Bizning natijalarimiz sportning populyatsion genetikasini tushunishga muhim hissa qo'shadi.

Shuningdek, insolyatsiya va mashg'ulot yuklamalari kabi atrof-muhit omillari va bioimpedans tahlili qo'llanildi.

Kalit so'zlar: VDR genlari, D vitamini, 25(OH)D, D vitamini retseptorlari, VDR, sport tibbiyoti.

Abstract. Objective was to investigate the distribution of alleles and genotypes of the rs1544410 and rs2228570 polymorphisms of the VDR gene to assess their relationship with athletic status and specific sports specialization in athletes engaged in cyclic sports in the Republic of Uzbekistan.

Insolation and the nature of training loads (outdoors vs. indoors) can modify the expression of VDR genes. This study was conducted to evaluate the potential of using these polymorphisms as independent diagnostic markers.

Our results make an important contribution to understanding the population genetics of sport.

Keywords: VDR genes, vitamin D, 25(OH)D, vitamin D receptor, VDR, stress, sports medicine.

Введение. В последние годы одним из наиболее перспективных направлений спортивной медицины является изучение генетических факторов, определяющих индивидуальные особенности физической работоспособности, адаптации к тренировочным нагрузкам и спортивной успешности. Дефицит 25(OH)D (<30 нг/мл) ассоциируется с замедленным восстановлением, снижением силы, включая показатели хватки и прыжка на 5–20%, а также с повышением риска стрессовых переломов, достигающих до 20% спортивных травм, что связано с нарушением остеокластогенеза и синтеза белков [1]. Установлено, что спортивный фенотип является результатом сложного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, при этом наследственные особенности могут оказывать существенное влияние на развитие силы, выносливости, скоростно-силовых качеств и восстановительных процессов после физических нагрузок [2].

Среди генов-кандидатов, принимающих участие в регуляции физической работоспособности, особый интерес представляет ген рецептора витамина D (Vitamin D Receptor, VDR). Рецептор витамина D экспрессируется не только в костной ткани, но и в скелетных мышцах, где участвует в регуляции процессов мышечной дифференцировки, синтеза белка, кальциевого гомеостаза, энергетического обмена и мышечного сокращения. Изменения активности рецептора могут отражаться на мышечной силе, выносливости, составе тела и способности организма адаптироваться к физическим нагрузкам [3]. Полиморфизмы гена VDR — ApaI rs7975232, BsmI rs1544410, TaqI rs731236 и FokI rs10735810 — модулируют ответ организма на витамин D, влияя на экспрессию и функцию рецептора, регулирующего более 2000 генов через геномные, VDRE-зависимые, и негеномные пути [4, 5]. Геномный механизм усиливает синтез кальций-связывающих белков, остеокальцина (BGLAP) и остеопонтина (SPP1), повышая прочность костной ткани и поддерживая мышечную функцию. Негеномный путь, в свою очередь, активирует кальциевые и MAPK-сигнальные каскады, ускоряя транспорт Ca^{2+} и сокращение мышечных волокон II типа [6, 7]. Полиморфизм FokI влияет на длину VDR-протеина и тем самым изменяет его транскрипционную активность; аллель f (rs10735810) ассоциируется со сниженной чувствительностью к кальцитриолу, что может неблагоприятно отражаться на мышечной силе и костной плотности. ApaI, BsmI и TaqI, расположенные в 3'-UTR, модулируют стабильность мРНК VDR и, следовательно, экспрессию генов FGF23, TGFB1 и ITGB1, связанных с кальциевым обменом, ангиогенезом и миоцитогенезом [8]. У атлетов с аллелями, снижающими VDR-активность, может наблюдаться менее выраженный ответ на супплементацию, что предполагает необходимость более высоких доз — 4000–10 000 МЕ — для достижения целевого уровня 25(OH)D в диапазоне 30–50 нг/мл [10].

Цель исследования. Изучить особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизмов rs1544410 (BsmI) и rs2228570 (FokI) гена рецептора витамина D (VDR), а также оценить их взаимосвязь с физической работоспособностью у спортсменов циклических видов спорта Республики Узбекистан. Установлено, что уровень инсоляции и характер тренировочных нагрузок способны модифицировать фенотипическое проявление экспрессию генов системы VDR. В работе представлена оценка потенциала данных полиморфизмов в качестве самостоятельных молекулярно-генетических маркеров для спортивного отбора и прогнозирования адаптационных резервов.

Полученные нами результаты вносят важный вклад в понимание популяционной генетики спорта в Узбекистане.

Научная новизна. В рамках настоящего исследования были проанализированы два полиморфных варианта гена рецептора витамина D (VDR): rs1544410 (G>A) и rs2228570 (T>C). Выбор данных генетических маркеров был обусловлен их значимой ролью в регуляции обмена витамина D, кальций-фосфорного метаболизма, мышечной функции и адаптационных процессов организма при физических нагрузках. Полиморфизм rs1544410 (BsmI) рассматривается как один из наиболее изученных генетических маркеров, ассоциированных с минеральной плотностью костной ткани, особенностями кальциевого обмена, риском стресс-индуцированных повреждений костной ткани и функциональным состоянием мышечной системы.

Материалы и методы. Исследование на базе спортивной организации Республики Узбекистан с участием спортсменов циклических видов спорта, а также лиц контрольной группы. В основную группу исследования были включены 148 спортсменов, среди которых 74 спортсмена высокой квалификации - члены сборной команды Республики Узбекистан, и 74 спортсмена, обучающихся в детско-юношеских спортивных школах (ДЮСШ). Все обследованные спортсмены специализировались в циклических видах спорта, включающих легкую атлетику, велоспорт, а также греблю на байдарках и каноэ. У всех обследуемых проводился комплекс клинико-лабораторных исследований, включающий оценку биохимических показателей минерального обмена и обеспеченности организма витамином D. Лабораторные исследования выполнялись в отделении лабораторной диагностики Республиканского научно-практического центра спортивной медицины при Национальном олимпийском комитете Республики Узбекистан. Для молекулярно-генетического анализа использовали геномную ДНК, выделенную из лимфоцитов периферической крови обследуемых лиц. Генотипирование исследуемых полиморфизмов проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Оценка компонентного состава тела обследуемых проводилась методом биоимпедансометрии с использованием анализатора состава тела Tanita MC-780 (Tanita Corporation, Japan). Метод биоимпедансометрии основан на измерении электрического сопротивления биологических тканей организма при прохождении слабого переменного электрического тока через ткани различной плотности и гидратации. На основании полученных данных оценивались показатели композиционного состава тела, отражающие количественное соотношение жировой, мышечной и водной составляющих организма.В рамках исследования анализировались основные показатели компонентного состава тела, включая жировой, мышечный и водный компоненты. Полученные результаты биоимпедансометрического исследования использовались для оценки взаимосвязи компонентного состава тела с уровнем витамина D, показателями минерального обмена, физической работоспособностью и генетическими особенностями обследуемых спортсменов.

Результаты исследования. Перед проведением ассоциативного анализа была выполнена оценка соответствия распределения генотипов полиморфизма VDR rs1544410 (G>A) равновесию Харди–Вайнберга в основной и контрольной группах, а также в подгруппах спортсменов (1-3). В основной группе наблюдалось статистически значимое отклонение распределения генотипов от теоретически ожидаемого (χ^2=4,32; p=0,04), аналогичное отклонение было выявлено и в контрольной группе (χ^2=5,98; p=0,017).

Таблица 1. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения аллелей полиморфизма (G>A) гена VDR по РХВ в основной группе

Группа	Частота аллелей	
	G	A
Основная группа	0,83	0,17
Контрольная группа	0,75	0,25

Таблица 2. Ожидаемые и наблюдаемые частоты по РХВ распределения генотипов полиморфизма (G>A) гена VDR в основной группе

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	H_{obs}	H_{exp}			
G/G	0.71	0.68	0.13		
G/A	0.24	0.28	1.23		
A/A	0.05	0.03	2.9		
Всего	1	1	4.32	0.04	1

Таблица 3. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма (G>A) гена VDR по РХВ в группе контроля

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	H_{obs}	H_{exp}			
G/G	0.59	0.56	0.39		
G/A	0.3	0.37	2.3		
A/A	0.12	0.06	3.33		
Всего	1	1	5.98	0.017	1

В рамках молекулярно-генетического исследования проведен анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 (G>A) гена VDR в основной группе спортсменов, подгруппах спортсменов открытого и закрытого типов спорта и контрольной группе. Полученные результаты представлены в таблицах 4, 5.

Таблица 4. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма (rs1544410)G>A в гене VDR

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n=148	245	82.8	51	17.2	105	70.9	35	23.6	8	5.4
1.1	Открытый вид спорта n = 91	154	84.6	28	15.4	67	73.6	20	22.0	4	4.4
1.2	Закрытый вид спорта n = 57	91	79.8	23	20.2	38	66.7	15	26.3	4	7.0
2	Контрольная группа n= 122	182	74.6	62	24.4	73	59.8	36	29.5	13	10.7

Таблица 5. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G>A в гене VDR в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ2	p	RR	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа						
	n	%	n	%					
G	245	82,8	182	74,6	5,4	0,08	1,1	1,6	1,08 - 2,48
A	51	17,2	62	25,4	5,4	0,08	0,9	0,6	0,4 - 0,93
G/G	105	70,9	73	59,8	3,7	0,21	1,2	1,6	0,99 - 2,72
G/A	35	23,6	36	29,5	1,2	0,41	0,8	0,7	0,43 - 1,27
A/A	8	5,4	13	10,7	2,6	0,34	0,5	0,5	0,19 - 1,18

В основной группе спортсменов частота аллеля G составила 82,8%, тогда как аллель A встречался с частотой 17,2%. В подгруппе спортсменов открытого типа спорта частота аллеля G составила 84,6%, а аллеля A - 15,4%. Среди спортсменов закрытого типа спорта соответствующие показатели составили 79,8% и 20,2%. В контрольной группе частота аллеля G была ниже и составила 74,6%, тогда как частота аллеля A достигала 24,4%, данные указаны в таблице 5 и на рисунке 1.

На уровне аллельных частот отмечалась тенденция к более высокой представленности аллеля G среди спортсменов по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокая частота G выявлена у спортсменов открытого типа спорта (84,6%), тогда как максимальная частота аллеля A отмечена в контрольной группе (24,4%). Выявленные различия отражают особенности распределения аллельных вариантов в исследуемых группах и могут представлять интерес при оценке их потенциальной связи со спортивным фенотипом.

Рисунок 1. Частота распределения генотипов полиморфизма (rs1544410)G>A в гене VDR



Рисунок 2. Частота распределения генотипов полиморфизма (rs1544410)G>A в гене VDR



Обсуждение. Полученные нами результаты вносят важный вклад в понимание популяционной генетики спорта: Контраст с зарубежными исследованиями: В исследовании Flore et al. (2024) на элитных итальянских футболистах было показано, что именно аллель A полиморфизма rs1544410 ассоциировался с большей мышечной массой голени. В нашей же выборке наблюдается противоположное направление — преобладание аллеля G и генотипа G/G у спортсменов. Причина расхождений подчеркивает популяционную специфичность генетических ассоциаций. Влияние VDR на спортивный фенотип зависит от этнического бэкграунда, характера нагрузок, а главное — от межгеномного взаимодействия и статуса обеспеченности витамином D.

В исследованиях непосредственно спортсменов также получены неодинаковые результаты. Так у спортсменов различных спортивных дисциплин была выявлена связь FokI с риском боли в нижней части спины, причем определенные генотипические варианты ассоциировались с повышенным риском [Cauci S, Migliozzi F, Trombetta CS, Venuto I, Saccheri P, Travan L, Chiriacò G. Low back pain and FokI (rs2228570) polymorphism of vitamin D receptor in athletes. BMC Sports Sci Med Rehabil. 2017 Feb 7;9:4. doi: 10.1186/s13102-017-0069-x]. Британские атлеты, как выяснили Close G.L. и соавторы в 2013 году, оказались не в лучшем положении. Среди 61 спортсмена, представляющего регби-лигу, футбол и конный спорт, серьезная нехватка витамина D была отмечена у 7%, а явный дефицит – у 27%. Ещё 26% имели неадекватный уровень. И только у 38% спортсменов статус витамина D можно было назвать нормальным, при этом по-настоящему оптимальная концентрация встречалась лишь у 2% атлетов. Важно отметить, что полный спектр негативных последствий, связанных с недостатком этого витамина, до сих пор остается предметом изучения [4,5].

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что в популяции спортсменов циклических видов спорта Республики Узбекистан наблюдалась более высокая представленность аллеля G и генотипа G/G rs1544410 (BsmI) гена VDR по сравнению с контрольной группой. Наиболее отчетливо данное направление распределения проявлялось у спортсменов открытого типа спорта. Вместе с тем при принятом уровне статистической значимости $p<0,05$ статистически достоверной ассоциации rs1544410 со спортивным статусом или типом спортивной специализации не установлено. Полученные результаты частично согласуются с данными литературы,

подтверждающими потенциальное участие VDR-зависимых механизмов в формировании мышечной функции и спортивно значимых фенотипов, но одновременно демонстрируют отсутствие универсального характера подобных ассоциаций.

Выводы. Таким образом, выявление исключительно генотипа T/T среди спортсменов циклических видов спорта и лиц контрольной группы Республики Узбекистан представляет интерес как характеристика исследованной популяции. Однако для определения того, является ли такая структура распределения характерной для узбекской популяции в целом, необходимы дополнительные исследования с большей численностью обследованных лиц и независимой популяционной выборкой.

В основной группе спортсменов в настоящем исследовании отмечалось преобладание аллеля G и генотипа G/G rs1544410, причем частота G достигала 83,0%, а G/G - 71,0%. В контрольной группе эти показатели были ниже - 74,5% и 59,8% соответственно. При этом частота аллеля A и генотипов G/A и A/A, напротив, была выше среди лиц контрольной группы. Полученная структура распределения указывает на определенное направление различий между спортсменами и контролем, однако статистический анализ не подтвердил наличие достоверной ассоциации полиморфизма rs1544410 с принадлежностью к группе спортсменов при принятом уровне значимости $p<0,05$. Подобный результат в целом согласуется с современным представлением о том, что влияние отдельных генетических вариантов на спортивный фенотип является многокомпонентным и относительно небольшим, а вклад одного SNP редко может объяснить вариабельность сложных признаков, таких как выносливость, сила или спортивная результативность. Систематический обзор генетических факторов спортивной производительности Appel et al., 2021 показал, что многочисленные полиморфизмы могут быть связаны с выносливостью, силовыми характеристиками и риском травм, однако доказательность таких ассоциаций неоднородна, а результаты отдельных исследований часто не воспроизводятся в различных популяциях [Appel M, Zentgraf K, Krüger K, Alack K. Effects of Genetic Variation on Endurance Performance, Muscle Strength, and Injury Susceptibility in Sports: A Systematic Review. Front Physiol. 2021 Jul 21;12:694411. doi: 10.3389/fphys.2021.694411].

Вторым генетическим маркером, изученным в настоящей работе, являлся полиморфизм rs2228570 (FokI, T>C) гена VDR, кодирующего рецептор витамина D. Данный вариант представляет особый интерес благодаря своему функциональному значению: rs2228570 расположен в области инициации трансляции и способен влиять на структуру и функциональную активность VDR, что потенциально отражается на реализации биологических эффектов витамина D. С учетом участия системы витамин D–VDR в регуляции мышечной функции, костно-мышечного метаболизма и адаптации к физическим нагрузкам rs2228570 рассматривается как потенциальный генетический фактор, связанный с мышечной функцией и физической работоспособностью. Современный систематический обзор отмечает, что именно VDR является наиболее изученным геном витамин-D-зависимого пути в отношении мышечной функции, хотя результаты по отдельным SNP остаются неоднородными [Bollen SE, Bass JJ, Wilkinson DJ, Hewison M, Atherton PJ. The impact of genetic variation within the vitamin D pathway upon skeletal muscle function: A systematic review. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023 May;229:106266. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106266. Epub 2023 Feb 21]. В исследованиях спортсменов также получены данные о возможной связи FokI rs2228570 с характеристиками спортивного фенотипа. В частности, у спортсменов различных спортивных дисциплин была выявлена ассоциация определенных вариантов FokI с риском болевого синдрома в поясничном отделе, а более поздние исследования непосредственно рассматривают rs2228570 в связи с мышечной функцией и спортивной

производительностью [Cauci S, Migliozzi F, Trombetta CS, Venuto I, Saccheri P, Travan L, Chiriacò G. Low back pain and FokI (rs2228570) polymorphism of vitamin D receptor in athletes. BMC Sports Sci Med Rehabil. 2017 Feb 7;9:4. doi: 10.1186/s13102-017-0069-x; Yang S, Zhang W, Jia M, Chen H. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and athletic performance in Chinese male youth soccer players. PeerJ. 2025 Jul 16;13:e19696. doi: 10.7717/peerj.19696].

В связи с этим включение rs2228570 (FokI) в настоящее исследование было обусловлено его функциональной значимостью для системы VDR и потенциальной связью с состоянием мышечной системы и физической работоспособностью.

Несмотря на биологическую значимость исследуемого полиморфизма, в настоящем исследовании статистически значимых ассоциаций между генотипическими вариантами и исследуемыми фенотипическими признаками выявлено не было ($p>0,05$). В исследованной выборке выявлено отсутствие генотипической вариабельности полиморфизма rs2228570 (FokI), что не позволило оценить его ассоциацию со спортивным статусом и особенностями спортивной специализации статистическими методами. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в исследуемой выборке спортсменов Республики Узбекистан данный полиморфизм не является значимым генетическим предиктором спортивной выносливости и скоростно-силовых качеств. Вместе с тем отсутствие статистически значимых ассоциаций может быть связано с ограниченным объемом выборки и требует дальнейшего изучения на более крупных популяционных выборках.

Отсутствие полиморфизма rs2228570 в исследованной выборке в пределах проведенного генотипирования представляет определенный популяционный интерес. В литературе частоты генотипов FokI существенно различаются между популяциями. При этом в исследованиях различных этнических групп выявляются все три генотипа - TT, TC и CC, хотя их соотношение может значительно варьировать. В исследовании молодых японцев Tanabe et.al. 2015 были представлены различные варианты FokI, а частота F-аллеля составляла 0,622 [Tanabe R, Kawamura Y, Tsugawa N, Haraikawa M, Sogabe N, Okano T, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of Fok-I polymorphism in vitamin D receptor gene on serum 25-hydroxyvitamin D, bone-specific alkaline phosphatase and calcaneal quantitative ultrasound parameters in young adults. Asia Pac J Clin Nutr. 2015;24(2):329-35. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.2.01]. Современные исследования также демонстрируют, что rs2228570 может иметь потенциальное значение для мышечной функции и спортивных фенотипов, однако результаты остаются неоднозначными.

Систематический обзор генетических вариантов витамин-D-зависимого пути показал низкую воспроизводимость ассоциаций исследованных VDR-полиморфизмов с характеристиками мышечной функции, что подчеркивает необходимость изучения этих вариантов в различных популяциях [Krasniqi E, Boshnjaku A, Wagner KH, Wessner B. Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review. Nutrients. 2021 Sep 4;13(9):3109. doi: 10.3390/nu13093109; Bollen SE, Bass JJ, Wilkinson DJ, Hewison M, Atherton PJ. The impact of genetic variation within the vitamin D pathway upon skeletal muscle function: A systematic review. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023 May;229:106266. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106266. Epub 2023 Feb 21].

В исследованиях непосредственно спортсменов также получены неодинаковые результаты. Так у спортсменов различных спортивных дисциплин была выявлена связь FokI с риском боли в нижней части спины, причем определенные генотипические варианты ассоциировались с повышенным риском [Cauci S, Migliozzi F, Trombetta CS, Venuto I, Saccheri P, Travan L, Chiriacò G. Low back pain and FokI (rs2228570) polymorphism

of vitamin D receptor in athletes. BMC Sports Sci Med Rehabil. 2017 Feb 7;9:4. doi: 10.1186/s13102-017-0069-x]. В исследовании китайских юных футболистов Yang et.al.2025, rs2228570 также включался в комплексный анализ связи VDR с показателями спортивной производительности [Yang S, Zhang W, Jia M, Chen H. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and athletic performance in Chinese male youth soccer players. PeerJ. 2025 Jul 16;13:e19696. doi: 10.7717/peerj.19696].

Таким образом, выявление исключительно генотипа T/T среди спортсменов циклических видов спорта и лиц контрольной группы Республики Узбекистан представляет интерес как характеристика исследованной популяции. Однако для определения того, является ли такая структура распределения характерной для узбекской популяции в целом, необходимы дополнительные исследования с большей численностью обследованных лиц и независимой популяционной выборкой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skalska M. et al. Vitamin D supplementation and physical activity of young soccer players during high-intensity training // Nutrients. — 2019. — Vol. 11, № 2. — P. 349. — DOI: 10.3390/nu11020349.

2. Appel M, Zentgraf K, Krüger K, Alack K. Effects of Genetic Variation on Endurance Performance, Muscle Strength, and Injury Susceptibility in Sports: A Systematic Review. Front Physiol. 2021 Jul 21;12:694411. doi:

3. Bollen SE, Bass JJ, Wilkinson DJ, Hewison M, Atherton PJ. The impact of genetic variation within the vitamin D pathway upon skeletal muscle function: A systematic review. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023 May;229:106266. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106266. Epub 2023 Feb 21.

4. Buitrago C. et al. Role of VDR in 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. — 2013. — Vol. 136. — P. 125–130. — DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.013.

5. Usategui-Martín R. et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis // Nutrients. — 2022. — Vol. 14, № 2. — P. 360. — DOI: 10.3390/nu14020360.

6. Саркисян Н. Г. и др. Физиологические механизмы действия витамина D в тканях и органах полости рта и возможность его применения в профилактической стоматологии: обзор литературы // Человек и его здоровье. — 2022. — Т. 25, № 3. — С. 42–52. — DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/05.

7. Jeon S. M. et al. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer // Experimental & Molecular Medicine. — 2018. — Vol. 50, № 4. — P. 1–14. — DOI: 10.1038/s12276-018-0038-9.

8. Valtueña J. et al. High prevalence of vitamin D insufficiency among elite Spanish athletes: the importance of outdoor training adaptation // Nutrición Hospitalaria. — 2014. — Vol. 30, № 1. — P. 124–131. — DOI: 10.3305/nh.2014.30.1.7539.

9. Close G. L. et al. Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the UK: implications for skeletal muscle function // Journal of Sports Sciences. — 2013. — Vol. 31, № 4. — P. 344–353. — DOI: 10.1080/02640414.2012.733822.

10. Close G. L. et al. The effects of vitamin D3 supplementation on serum total 25[OH]D concentration and physical performance: a randomised dose-response study // British Journal of Sports Medicine. — 2013. — Vol. 47, № 11. — P. 692–696. — DOI: 10.1136/bjsports-2012-091735.

11. Рахимова Н. М. и др. Влияние витамина D на физическую работоспособность в различных видах спорта // Тиббиёт ва спорт. — 2025. — № 2. — С. 128–130.

12. Авезова М. З. и др. Характеристика полиморфизма гена VDR (rs1544410) у профессиональных спортсменов // Актуальные проблемы спортивной науки и медицины: сб. тез. междунар. науч.-практ. конф. Минск, 3 апр. 2025 г. / Респ. науч.-практ. центр спорта; редкол.: И. А. Малёваная [и др.]. — Минск: РНПЦ спорта, 2025. — С. 112.

УДК: 616.379-008.64+616.61-008.64:615.825

ВЛИЯНИЕ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ДИНАМИКУ КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Даминова Лола Турғунпулатовна *- д.м.н., профессор ,*
Муминова Ситорахон Улуғбековна *- к.м.н.,*
Насирова Хуршида Кудратуллаевна *- д.м.н.,*
Мирзаева Умида Захидовна *- к.м.н.,*
Халимова Наргиза Юсуфовна *- к.м.н.*
Ташкентский государственный медицинский университет
Тошкент, Узбекистан

Аннотация

Цель исследования: оценить влияние дозированной интрадиализной физической нагрузки (ИФН) на динамику кардиоспецифических биомаркеров и функциональное состояние миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), получающих программный гемодиализ (ГД), с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Материалы и методы: В исследование включены 66 больных СД2 на программном ГД с неудовлетворительным гликемическим контролем. Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы по 33 человека: группу стандартного ГД и группу ГД с дозированной ИФН. Уровни МНУП, КФК-МВ и тропонина-Т, а также эхокардиографические показатели оценивали до начала ГД, на 60–90-й минуте и после завершения процедуры.

Результаты: При стандартном ГД к окончанию процедуры прирост уровня тропонина-Т составил +868,8±80,9%, тогда как в группе с ИФН — +714,9±68,0% ($p<0,001$). Фракция выброса левого желудочка при стандартном ГД снизилась на 26,6±1,9%, в то время как при применении ИФН снижение составило 9,7±2,0% ($p<0,001$).

Заключение: Дозированная ИФН во время сеанса ГД статистически значимо уменьшает выраженность интрадиализного кардиального стресса и ограничивает снижение систолической функции левого желудочка у больных СД2 на программном ГД с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Ключевые слова: тропонин-Т, мозговой натрийуретический пептид, КФК-МВ, фракция выброса левого желудочка, кардиальный стресс, сердечно-сосудистый риск.

Annotatsiya

Tadqiqot maqsadi: Glikemik nazorati qoniqarsiz bo‘lgan, dasturli gemodializ (GD) olayotgan 2-tip qandli diabet (QD2) bilan og‘rigan bemorlarda dozalangan intradializ jismoniy

yuklamaning (IJY) kardiospetsifik biomarkerlar dinamikasi va miokardning funksional holatiga ta'sirini baholash.

Materiallar va usullar: Tadqiqotga glikemik nazorati qoniqarsiz bo'lgan, dasturli GD olayotgan QD2 bilan og'rigan 66 nafar bemor kiritildi. Bemorlar 33 nafardan iborat ikkita taqqoslanadigan guruhga randomizatsiya qilindi: standart GD guruhi va dozalangan IJY bilan GD guruhi. MNUP, KFK-MB va troponin-T darajalari, shuningdek exokardiografik ko'rsatkichlar GD boshlanishidan oldin, 60–90-daqiqada va muolaja yakunlangandan keyin baholandi.

Natijalar: Standart GD guruhida muolaja yakuniga kelib troponin-T darajasining o'sishi +868,8±80,9% ni tashkil etgan bo'lsa, IJY guruhida ushbu ko'rsatkich +714,9±68,0% ni tashkil etdi (p<0,001). Chap qorincha otish fraksiyasi standart GD guruhida 26,6±1,9% ga, IJY guruhida esa 9,7±2,0% ga kamaydi (p<0,001).

Xulosa. GD seansi davomida dozalangan IJY qo'llanilishi glikemik nazorati qoniqarsiz bo'lgan QD2 bilan og'rigan bemorlarda intradializ kardial stressning ifodalanganligini statistik jihatdan sezilarli darajada kamaytiradi hamda chap qorincha sistolik funksiyasining pasayishini cheklaydi.

Kalit so'zlar: troponin-T, miya natriyuretik peptidi, KFK-MB, chap qorincha otish fraksiyasi, kardial stress, yurak-qon tomir xavfi.

Summary

Purpose of the study: To evaluate the effect of dosed intradialytic physical exercise (IPE) on the dynamics of cardiac-specific biomarkers and myocardial functional status in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) receiving maintenance hemodialysis (HD) and having poor glycemic control.

Materials and methods: The study included 66 patients with T2DM receiving maintenance HD and having concordant poor glycemic control. The patients were randomized into two comparable groups of 33 patients each: standard HD and HD with dosed IPE. NT-proBNP, CK-MB, troponin T, and echocardiographic parameters were assessed before HD, at 60–90 minutes, and after completion of the HD session.

Results: By the end of the HD session, troponin T increased by 868.8±80.9% in the standard HD group compared with 714.9±68.0% in the IPE group (p<0.001). Left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased by 26.6±1.9% during standard HD, compared with 9.7±2.0% in the IPE group (p<0.001).

Conclusion: Dosed intradialytic physical exercise significantly reduces the severity of intradialytic cardiac stress and attenuates the decline in left ventricular systolic function in patients with T2DM receiving maintenance HD and having poor glycemic control.

Keywords: troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, CK-MB, left ventricular ejection fraction, cardiac stress, cardiovascular risk.

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из ведущих причин развития терминальной стадии хронической болезни почек и потребности в заместительной почечной терапии. Пациенты с СД2, получающие программный гемодиализ (ГД), представляют группу особенно высокого сердечно-сосудистого риска вследствие сочетания диабетических и уремических метаболических нарушений, структурно-функциональных изменений миокарда и значительной распространённости сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [1,2].

Процедура ГД сопровождается быстрыми изменениями объёма циркулирующей крови и гемодинамики, связанными прежде всего с ультрафильтрацией. Возникающее несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его перфузией может сопровождаться интрадиализной гипотензией, транзиторной ишемией и развитием феномена «оглушения миокарда» (myocardial stunning) [3, 4]. Повторяющиеся эпизоды

интрадиализной дисфункции миокарда рассматриваются как один из потенциальных механизмов прогрессирования сердечной недостаточности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на ГД. В связи с этим оценка динамики кардиоспецифических биомаркеров и эхокардиографических показателей непосредственно в ходе процедуры представляет особый клинический интерес.

Одним из перспективных немедикаментозных подходов к повышению переносимости ГД является дозированная интрадиализная физическая нагрузка (ИФН). Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности её безопасного применения и благоприятном влиянии на функциональное состояние и отдельные метаболические показатели у пациентов на ГД [5,6]. В опубликованном нами ранее обзоре показано, что ИФН может рассматриваться как дополнительный компонент комплексного ведения больных СД2 на программном ГД; вместе с тем подчёркнута недостаточность данных о её долгосрочных кардиометаболических эффектах именно в данной категории пациентов[7]. Особый интерес представляет оценка непосредственного влияния дозированной ИФН на выраженность кардиального стресса во время сеанса ГД у больных с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Цель исследования — оценить влияние дозированной интрадиализной физической нагрузки на динамику кардиоспецифических биомаркеров и функциональное состояние миокарда у больных СД2 на программном гемодиализе с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Материалы и методы. В исследование включены 66 больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), получавших программный гемодиализ (ГД) три раза в неделю и имевших согласованно неудовлетворительный гликемический контроль, определяемый одновременным повышением уровня HbA1c >8,0% и гликированного альбумина (ГА) >21,0%. Критериями включения являлись: верифицированный диагноз СД2; терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП), требующая проведения программного ГД три раза в неделю; продолжительность диализной терапии от 3 до 24 месяцев; стабильное клинико-гемодинамическое состояние, позволяющее выполнять дозированную физическую нагрузку; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 2 месяцев; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA; нестабильная стенокардия; неконтролируемые нарушения сердечного ритма; тяжёлая ортопедическая или неврологическая патология нижних конечностей, препятствующая выполнению физической нагрузки.

Пациенты были рандомизированы в две сопоставимые группы по 33 человека. Пациентам 1-й группы проводили стандартный сеанс ГД на фоне назначенной сахароснижающей терапии. Во 2-й группе стандартный ГД дополняли дозированной интрадиализной физической нагрузкой (ИФН). ИФН выполняли в виде ножного педалирования умеренной интенсивности в течение первых 60–90 минут сеанса ГД. При ограниченной переносимости использовали низкоинтенсивный режим со сниженным сопротивлением. Во время выполнения ИФН осуществляли регулярный контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений и субъективного самочувствия пациента с интервалом 10–15 минут. Для оценки выраженности интрадиализного кардиального стресса определяли уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП), креатинкиназы-МВ (КФК-МВ) и тропонина-Т. Исследование проводили до начала ГД, на 60–90-й минуте и после завершения процедуры.

Трансторакальную эхокардиографию выполняли с использованием ультразвукового аппарата с секторным датчиком и ЭКГ-синхронизацией из стандартных парастернальных, апикальных и субкостальных позиций. Конечный диастолический объём (КДО) и конечный систолический объём (КСО) левого желудочка определяли по модифицированному методу Симпсона; рассчитывали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Эхокардиографические показатели оценивали в те же временные точки: до начала ГД, на 60–90-й минуте и после завершения процедуры.

Статистическую обработку данных проводили с использованием Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics и Python (библиотека SciPy). Характер распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При распределении, отличном от нормального, количественные показатели представляли в виде медианы и межквартильного размаха — Me [Q1–Q3]. Относительную динамику показателей (Δ) выражали в процентах. Для сравнения независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Для оценки изменений показателей в динамике в пределах одной группы при трёх последовательных измерениях использовали критерий Фридмана с последующим попарным анализом при выявлении статистически значимых различий. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

Исходные уровни кардиоспецифических биомаркеров в сравниваемых группах статистически значимо не различались ($p_0>0,05$), что позволило сопоставить характер их последующей интрадиализной динамики при стандартном ГД и ГД с применением дозированной интрадиализной физической нагрузки (ИФН).

Таблица 1. Динамика кардиоспецифических биомаркеров при стандартном гемодиализе и гемодиализе с интрадиализной физической нагрузкой

Показатель	60–90 мин, стандарт, Δ%	60–90 мин, ИФН, Δ%	После ГД, стандарт, Δ%	После ГД, ИФН, Δ%	p
МНУП	+17,1±1,7	+8,3±2,4	+18,9±1,8	+4,9±2,3	<0,001
КФК-МВ	+171,5±13,8	+96,4±12,8	+129,9±12,4	+32,9±14,5	<0,001
Тропонин-Т	+263,3±30,1	+65,5±5,8	+868,8±80,9	+714,9±68,0	<0,001

Примечание: Δ — относительное изменение показателя по сравнению с исходным уровнем до гемодиализа, M±m, %; p — статистическая значимость межгрупповых различий; критерий Манна–Уитни.

Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия в динамике всех исследованных кардиоспецифических биомаркеров между группами. При стандартном ГД уровень МНУП к 60–90-й минуте увеличивался на 17,1±1,7%, а к окончанию процедуры на 18,9±1,8%. На фоне ИФН соответствующий прирост был существенно менее выраженным и составлял 8,3±2,4% и 4,9±2,3% соответственно ($p<0,001$). Таким образом, применение ИФН сопровождалось ограничением интрадиализного повышения МНУП, особенно к завершению процедуры.

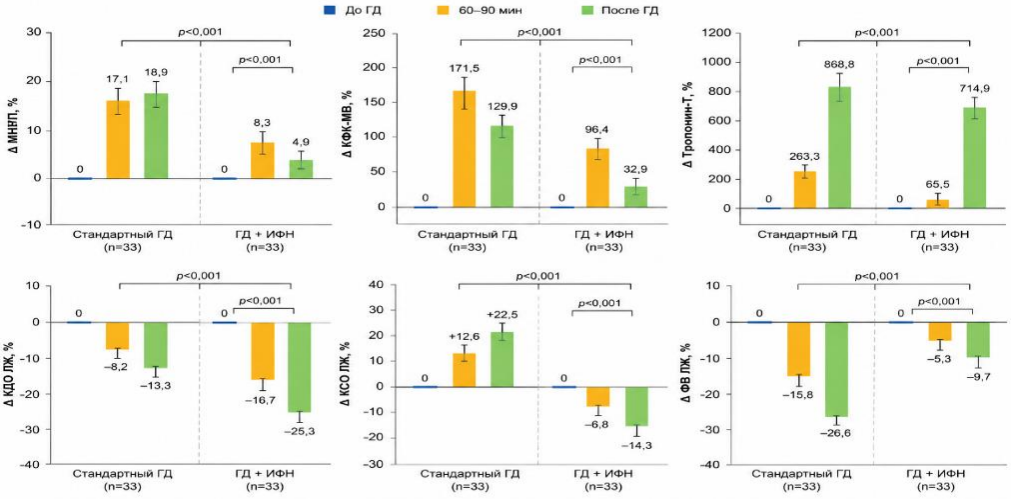
Аналогичная закономерность наблюдалась для КФК-МВ. При стандартном ГД максимальное повышение показателя регистрировалось на 60–90-й минуте и составляло +171,5±13,8%, а после завершения процедуры сохранялось на уровне +129,9±12,4% относительно исходного значения. В группе ИФН прирост КФК-МВ был статистически значимо меньшим +96,4±12,8% на 60–90-й минуте и +32,9±14,5% после ГД ($p<0,001$).

Наиболее выраженная интрадиализная динамика установлена для тропонина-Т. В группе стандартного ГД уже на 60–90-й минуте его уровень увеличивался на 263,3±30,1%, тогда как при применении ИФН прирост составлял 65,5±5,8% ($p<0,001$). К окончанию процедуры повышение тропонина-Т достигало 868,8±80,9% при стандартном

ГД и 714,9±68,0% при ГД с ИФН (p<0,001). Следовательно, несмотря на значительное повышение тропонина-Т в обеих группах, применение дозированной ИФН сопровождалось статистически значимым уменьшением выраженности его интрадиализного прироста.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между интрадиализной динамикой кардиоспецифических биомаркеров и эхокардиографических показателей. Наиболее выраженная обратная корреляция установлена между относительными изменениями КФК-МВ и ФВ ЛЖ (ρ=−0,628; p<0,001). Динамика КФК-МВ также положительно коррелировала с изменениями КДО ЛЖ (ρ=0,563; p<0,001) и КСО ЛЖ (ρ=0,479; p<0,001). Для тропонина-Т выявлена обратная корреляция с динамикой КДО ЛЖ (ρ=−0,524; p<0,001) и положительная корреляция с динамикой ИНРС (ρ=0,348; p=0,004). Между изменениями МНУП и КДО ЛЖ установлена слабая обратная корреляционная связь (ρ=−0,258; p=0,036). Таким образом, наиболее тесные корреляционные взаимосвязи зарегистрированы между динамикой КФК-МВ и показателями структурно-функционального состояния левого желудочка, а также между динамикой тропонина-Т и КДО ЛЖ (рис.1).

Рисунок 1. Сравнительная динамика кардиоспецифических биомаркеров и эхокардиографических показателей при стандартном гемодиализе и гемодиализе с интрадиализной физической нагрузкой



Примечание: Δотносительное изменение показателя по сравнению с исходным уровнем до гемодиализа,%; p-статистическая значимость межгрупповых различий.

В совокупности полученные результаты показывают, что применение дозированной ИФН сопровождалось менее выраженным повышением МНУП, КФК-МВ и тропонина-Т по сравнению со стандартным ГД. Наиболее заметное различие между режимами ГД на промежуточном этапе наблюдалось для тропонина-Т, тогда как к окончанию процедуры особенно выраженное ограничение прироста отмечалось для МНУП и КФК-МВ. Полученные данные характеризуют более благоприятный профиль интрадиализной динамики кардиоспецифических биомаркеров при включении дозированной физической нагрузки.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем стандартный сеанс программного гемодиализа сопровождается выраженными изменениями кардиоспецифических биомаркеров и показателей функционального состояния миокарда. Наиболее значимыми изменениями являлись многократное повышение уровня тропонина-Т и КФК-МВ, снижение ФВ ЛЖ и увеличение КСО ЛЖ.

Совокупность указанных изменений согласуется с представлениями об интрадиализной дисфункции миокарда и феномене «оглушения миокарда» (myocardial stunning), возникающем вследствие повторяющихся эпизодов транзиторного нарушения миокардиальной перфузии во время гемодиализа [2,3,8]. Применение дозированной интрадиализной физической нагрузки сопровождалось менее выраженными изменениями кардиоспецифических биомаркеров. К окончанию гемодиализа прирост МНУП, КФК-МВ и тропонина-Т в группе ИФН был статистически значимо ниже по сравнению со стандартным гемодиализом. Наиболее существенные межгрупповые различия отмечены для КФК-МВ, прирост которой составил 129,9±12,4% при стандартном гемодиализе и 32,9±14,5% при ИФН. Несмотря на значительное повышение тропонина-Т в обеих группах, его прирост при ИФН также был менее выраженным (714,9±68,0% против 868,8±80,9%; p<0,001). Полученные данные указывают на уменьшение выраженности биохимических проявлений интрадиализного кардиального стресса на фоне дозированной физической нагрузки. Изменения кардиоспецифических биомаркеров сопровождались различиями эхокардиографической динамики. При стандартном гемодиализе отмечались увеличение КСО ЛЖ на 22,5±3,4% и снижение ФВ ЛЖ на 26,6±1,9%, тогда как при применении ИФН КСО ЛЖ снижался на 14,3±2,8%, а уменьшение ФВ ЛЖ составляло 9,7±2,0% (p<0,001). Одновременно прирост индекса нарушения региональной сократимости при ИФН был существенно менее выраженным по сравнению со стандартным гемодиализом. Данные изменения свидетельствуют о более стабильном функциональном состоянии левого желудочка в течение процедуры при использовании ИФН.

Выявленные взаимосвязи между динамикой кардиоспецифических биомаркеров и эхокардиографических показателей дополнительно подтверждают сопряжённость биохимических и функциональных изменений миокарда в процессе гемодиализа. Наиболее выраженная обратная корреляция установлена между изменениями КФК-МВ и ФВ ЛЖ (ρ=−0,628; p<0,001), при этом динамика КФК-МВ положительно коррелировала с изменениями КДО ЛЖ (ρ=0,563; p<0,001) и КСО ЛЖ (ρ=0,479; p<0,001). Динамика тропонина-Т обратно коррелировала с изменением КДО ЛЖ (ρ=−0,524; p<0,001) и положительно — с изменением ИНРС (ρ=0,348; p=0,004). Полученные результаты согласуются с данными о развитии транзиторной дисфункции миокарда в процессе гемодиализа и потенциальном благоприятном влиянии физической активности во время процедуры [3,7,8,12]. Ранее было показано, что интрадиализная физическая нагрузка может рассматриваться как дополнительный немедикаментозный компонент ведения больных сахарным диабетом 2 типа на программном гемодиализе [12]. Результаты настоящего исследования дополняют эти данные, демонстрируя ассоциацию дозированной ИФН с менее выраженной динамикой кардиоспецифических биомаркеров и меньшим снижением систолической функции левого желудочка непосредственно в течение сеанса гемодиализа. Таким образом, применение дозированной интрадиализной физической нагрузки у больных СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем ассоциировалось с менее выраженными биохимическими и функциональными признаками интрадиализного кардиального стресса по сравнению со стандартным гемодиализом.

Заключение. У больных сахарным диабетом 2 типа с согласованно неудовлетворительным гликемическим контролем стандартный сеанс программного гемодиализа сопровождался выраженным повышением кардиоспецифических биомаркеров: к окончанию процедуры уровень тропонина-Т увеличивался на 868,8±80,9%, КФК-МВ — на 129,9±12,4%, МНУП — на 18,9±1,8%, одновременно отмечались снижение ФВ ЛЖ на 26,6±1,9% и увеличение КСО ЛЖ на

22,5±3,4%.Применение дозированной интрадиализной физической нагрузки сопровождалось статистически значимо менее выраженным приростом тропонина-Т, КФК-МВ и МНУП, меньшим снижением ФВ ЛЖ (−9,7±2,0% против −26,6±1,9%) и снижением КСО ЛЖ (−14,3±2,8%) в отличие от его увеличения при стандартном гемодиализе (+22,5±3,4%; p<0,001).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дозированная интрадиализная физическая нагрузка ассоциируется с менее выраженными биохимическими и функциональными проявлениями интрадиализного кардиального стресса у больных СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
2. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions: a multidisciplinary approach. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(22):2433-48. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.024.
3. Odudu A, McIntyre CW. An update on intradialytic cardiac dysfunction. *Semin Dial.* 2016;29(6):435-41. doi:10.1111/sdi.12532.
4. Chao CT, Huang JW, Yen CJ. Intradialytic hypotension and cardiac remodeling: a vicious cycle. *Biomed Res Int.* 2015;2015:724147. doi:10.1155/2015/724147.
5. Jakubiak GK, Chwalba A, Basek A, Cieślar G, Pawlas N. Glycated hemoglobin and cardiovascular disease in patients without diabetes. *J Clin Med.* 2025;14(1):53. doi:10.3390/jcm14010053.
6. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014;57(4):660-71. doi:10.1007/s00125-014-3171-6.
7. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Köhler K, Canaud B, Taal MW, et al. Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1269-77. doi:10.1681/ASN.2016060686.
8. Brown M, Burrows L, Pruett T, Burrows T. Hemodialysis-induced myocardial stunning: a review. *Nephrol Nurs J.* 2015;42(1):59-66.
9. Ting SMS, Hamborg T, McGregor G, Oxborough D, Lim K, Koganti S, et al. Reduced cardiovascular reserve in chronic kidney failure: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):274-84. doi:10.1053/j.ajkd.2015.02.335.
10. Toth-Manikowski SM, Sozio SM. Cooling dialysate during in-center hemodialysis: beneficial and deleterious effects. *World J Nephrol.* 2016;5(2):166-71. doi:10.5527/wjn.v5.i2.166.
11. Sherman RA. We lower blood flow for intradialytic hypotension. *Semin Dial.* 2016;29(4):295-6. doi:10.1111/sdi.12486.
12. Daminova LT, Muminova SU, Tuttle KR, Daminov BT, Muminov SK, Adilova DSh, Kasimova GB. Type 2 diabetes and hemodialysis: metabolic challenges and the role of intradialytic exercise. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2026;19:11795514261473664. doi:10.1177/11795514261473664.

УДК 616.516:612.017:575.22

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПАХ ПОЛИМОРФИЗМА С-589Т ГЕНА IL-4

Сабиров Улугбек Юсупханович *- д.м.н., профессор*
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии
https://orcid.org/0000-0001-8658-6337
Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович *- д.м.н., доцент*
Ташкентский государственный медицинский университет
https://orcid.org/0000-0002-3022-916X
Султанов Боситхон Абдунабиевич
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии,
Ташкент, Узбекистан

Аннотация. Красный плоский лишай представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, отличающееся значительным разнообразием клинических проявлений. Несмотря на существенный прогресс в изучении механизмов его развития, причины формирования различных вариантов заболевания остаются недостаточно выясненными. Современные представления о патогенезе красного плоского лишая предполагают сложное взаимодействие иммунных и генетических факторов, определяющих индивидуальные особенности воспалительного ответа.

Одним из направлений изучения клинической неоднородности заболевания является оценка генетической вариабельности цитокиновой регуляции. В этом отношении представляет интерес интерлейкин-4, участвующий в регуляции иммунного ответа. В работе рассмотрены особенности клинической структуры красного плоского лишая при различных генотипах полиморфизма С-589Т гена IL-4.

Проведён сравнительный анализ клинической структуры красного плоского лишая у 97 пациентов при различных генотипах полиморфизма С-589Т гена IL-4, позволивший оценить особенности распределения клинических форм заболевания.

Ключевые слова: красный плоский лишай, IL-4, С-589Т, полиморфизм, генотип, клинические формы, иммуногенетика.

Annotatsiya. Qizil yassi temiratki teri va shilliq qavatlarning surunkali yallig‘lanish kasalligi bo‘lib, klinik ko‘rinishlarining sezilarli xilma-xilligi bilan ajralib turadi. Kasallikning rivojlanish mexanizmlarini o‘rganishda sezilarli yutuqlarga erishilganiga qaramay, uning turli klinik variantlari shakllanishining sabablari yetarlicha aniqlanmagan. Qizil yassi temiratki patogenezi haqidagi zamonaviy qarashlar yallig‘lanish javobining individual xususiyatlarini belgilovchi immun va genetik omillarning murakkab o‘zaro ta’sirini nazarda tutadi.

Kasallikning klinik xilma-xilligini o‘rganish yo‘nalishlaridan biri sitokinlar regulyatsiyasining genetik o‘zgaruvchanligini baholashdir. Shu nuqtai nazardan, immun javobni boshqarishda ishtirok etuvchi interleykin-4 alohida qiziqish uyg‘otadi. Ushbu ishda IL-4 genining C-589T polimorfizmi turli genotiplarida qizil yassi temiratkining klinik tuzilish xususiyatlari ko‘rib chiqilgan.

Tadqiqotda IL-4 genining C-589T polimorfizmining turli genotiplari aniqlangan 97 nafar qizil yassi temiratki bilan og‘rigan bemorda kasallikning klinik tuzilishi qiyosiy tahlil qilindi hamda klinik shakllarning taqsimlanish xususiyatlari baholandi.

Kalit so'zlar: qizil yassi temiratki, IL-4, C-589T, polimorfizm, genotip, klinik shakllar, immunogenetika.

Abstract. Lichen planus is a chronic inflammatory disease of the skin and mucous membranes characterized by considerable diversity of clinical manifestations. Despite substantial progress in understanding the mechanisms underlying its development, the reasons for the formation of different clinical variants of the disease remain insufficiently understood. Current concepts of lichen planus pathogenesis suggest a complex interaction between immune and genetic factors that determine individual characteristics of the inflammatory response.

One approach to studying the clinical heterogeneity of the disease is to assess the genetic variability of cytokine regulation. In this context, interleukin-4, which is involved in the regulation of the immune response, is of particular interest. This study considers the characteristics of the clinical spectrum of lichen planus associated with different genotypes of the C-589T polymorphism of the IL-4 gene.

A comparative analysis of the clinical spectrum of lichen planus was performed in 97 patients with different genotypes of the C-589T polymorphism of the IL-4 gene to assess the distribution of clinical forms of the disease.

Keywords: lichen planus, IL-4, C-589T, polymorphism, genotype, clinical forms, immunogenetics.

Введение. Красный плоский лишай (КПЛ) относится к хроническим воспалительным заболеваниям кожи и слизистых оболочек и отличается значительным многообразием клинических проявлений. Клинический полиморфизм заболевания проявляется существованием различных морфологических вариантов, особенностями локализации патологического процесса и характером его течения [1, 2]. Наряду с типичной формой выделяют гипертрофическую, пигментную, атрофическую, буллёзную, эрозивно-язвенную и другие формы КПЛ [3].

В основе развития заболевания лежит сложный комплекс иммунопатологических процессов. Ведущая роль при этом принадлежит клеточно-опосредованным иммунным реакциям, сопровождающимся формированием хронического воспаления и повреждением базальных кератиноцитов [4]. В патологический процесс вовлекаются различные популяции иммунокомпетентных клеток [5], а Т-клеточные механизмы рассматриваются как одно из ключевых звеньев развития и поддержания воспалительной реакции [6, 7].

Характер и продолжительность иммунного воспаления во многом определяются системой межклеточных взаимодействий и цитокиновой регуляции. Индивидуальные различия в функционировании этих механизмов могут влиять на особенности иммунного ответа и вносить вклад в клиническую неоднородность заболевания.

Изучение генетических факторов, связанных с регуляцией иммунного ответа, является одним из перспективных направлений исследования патогенетической гетерогенности КПЛ. Особое внимание уделяется полиморфизмам генов цитокинов, способных влиять на особенности воспалительного ответа. Вместе с тем возможная взаимосвязь полиморфизма C-589T гена IL-4 с клинической структурой красного плоского лишая остаётся недостаточно изученной, что определило цель настоящего исследования.

Цель исследования – провести сравнительный анализ клинических особенностей красного плоского лишая при различных генотипах C/C, C/T и T/T полиморфизма C-589T гена IL-4.

Материал и методы исследования. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма C-589T гена IL-4 проведено у 97 больных красным плоским лишаем. В

зависимости от выявленного генотипа пациенты были распределены на три группы: С/С – 45 человек, С/Т – 45 и Т/Т – 7 пациентов.

Клиническую форму заболевания определяли на основании анамнестических данных и результатов дерматологического обследования. В генотипированной выборке были представлены типичная, гипертрофическая, пигментная, атрофическая, буллёзная и эрозивно-язвенная формы КПЛ.

Распределение клинических форм анализировали отдельно среди пациентов с каждым генотипом, в связи с чем их удельный вес рассчитывали от общего числа больных соответствующей генотипической группы. Дополнительно оценивали общее распределение генотипов и аллелей полиморфизма С-589Т гена IL-4.

Результаты представлены в абсолютных значениях (n) и относительных величинах (%). Для оценки различий в распределении качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона, а при малом числе наблюдений – точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. При интерпретации результатов учитывали малочисленность группы пациентов с генотипом Т/Т и небольшое число больных с отдельными редкими клиническими формами заболевания.

Результаты исследования. Молекулярно-генетическое исследование показало, что две основные генотипические группы имели одинаковую численность: генотипы С/С и С/Т были выявлены по 45 (46,39%) случаев. Гомозиготный вариант Т/Т встречался значительно реже – у 7 (7,22%) пациентов. В аллельной структуре преобладал аллель С, частота которого составила 69,59%, тогда как на долю аллеля Т приходилось 30,41%.

Такое распределение позволило провести непосредственное сопоставление клинического спектра заболевания прежде всего между двумя равными по численности группами С/С и С/Т. Данные пациентов с генотипом Т/Т анализировали с учётом малой численности этой группы. Основное внимание было сосредоточено не только на частоте отдельных клинических форм внутри каждой генотипической группы, но и на общей структуре клинических проявлений КПЛ.

Таблица 1. Клиническая структура красного плоского лишая при различных генотипах полиморфизма С-589Т гена IL-4

Клиническая форма	**С/С, n=45**	**С/Т, n=45**	**Т/Т, n=7**	**Всего, n=97**
Типичная	36 (80,0%)	33 (73,33%)	6 (85,71%)	75 (77,32%)
Гипертрофическая	2 (4,44%)	6 (13,33%)	1 (14,29%)	9 (9,28%)
Пигментная	3 (6,67%)	4 (8,89%)	0 (0,0%)	7 (7,22%)
Атрофическая	2 (4,44%)	1 (2,22%)	0 (0,0%)	3 (3,09%)
Буллёзная	2 (4,44%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,06%)
Эрозивно-язвенная	0 (0,0%)	1 (2,22%)	0 (0,0%)	1 (1,03%)
Всего	45 (100%)	45 (100%)	7 (100%)	97 (100%)

Первой общей закономерностью стало устойчивое преобладание типичной формы заболевания независимо от генотипического варианта. Её доля во всех трёх группах превышала 70% и составляла 80,00% при С/С, 73,33% при С/Т и 85,71% при Т/Т. Таким образом, при всех исследованных генотипах общая клиническая структура КПЛ сохранялась сходной и определялась преимущественным распространением типичной формы заболевания.

Наиболее информативным было сопоставление групп С/С и С/Т, поскольку они имели одинаковую численность. При общей схожести клинического спектра между ними отмечались различия во внутреннем распределении отдельных форм заболевания. У пациентов с генотипом С/Т доля типичной формы была несколько ниже, чем при С/С, тогда как гипертрофическая форма встречалась в три раза чаще – 13,33% против 4,44%.

Пигментная форма также несколько чаще регистрировалась при C/T – 8,89% против 6,67%, тогда как атрофическая форма была представлена реже – 2,22% против 4,44%.

Обе основные генотипические группы характеризовались сопоставимым клиническим разнообразием: в каждой были представлены пять форм КПЛ. Однако состав редких вариантов различался. Буллёзная форма наблюдалась только среди пациентов с генотипом C/C, тогда как единственный случай эрозивно-язвенной формы был зарегистрирован при C/T. С учётом небольшого абсолютного числа таких наблюдений эти различия имеют преимущественно описательное значение.

Группа T/T занимала особое положение вследствие малой численности. У 6 из 7 пациентов была диагностирована типичная форма и у одного – гипертрофическая. Доля гипертрофической формы составила 14,29%, однако данное значение соответствовало единственному наблюдению, что необходимо учитывать при сопоставлении относительных показателей между генотипическими группами.

Для более наглядной оценки различий клинического спектра отдельно рассмотрено распределение всех клинических форм КПЛ, за исключением преобладавшей типичной формы (рис. 1).

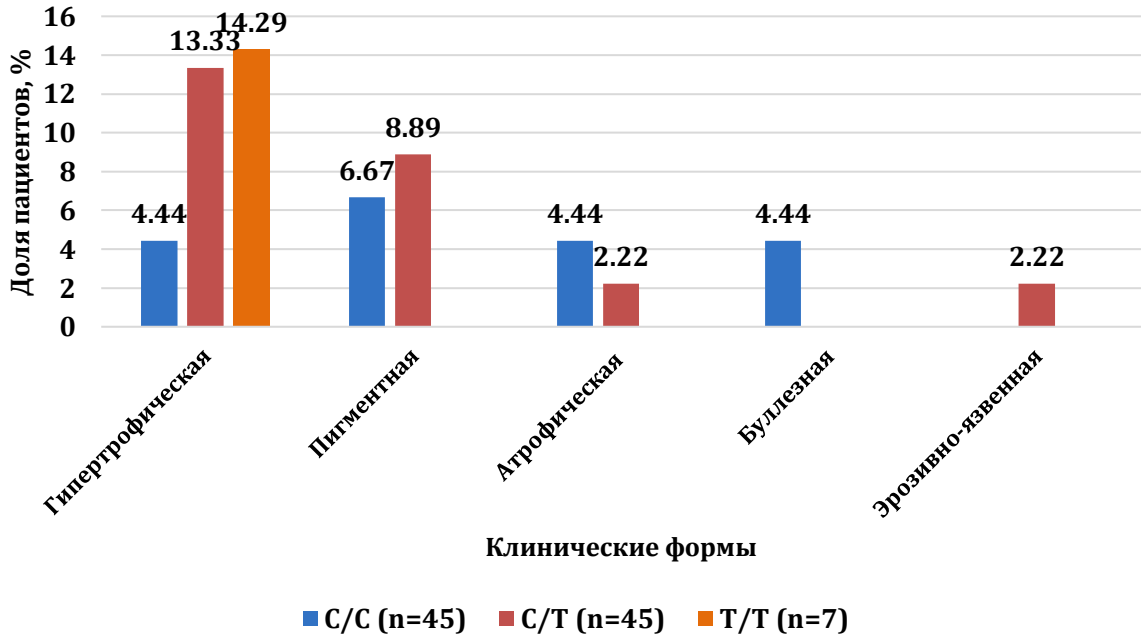


Рисунок 1. Распределение клинических форм красного плоского лишая, за исключением типичной формы, при различных генотипах полиморфизма C-589T гена IL-4, %

Визуальное сопоставление менее распространённых клинических форм позволило отчётливее выделить различия, которые были менее заметны на фоне выраженного преобладания типичной формы заболевания. При C/C клинический спектр этих вариантов был более равномерным, тогда как при C/T наиболее заметное место занимала гипертрофическая форма. В группе T/T единственный случай заболевания, отличного от типичной формы, также был представлен гипертрофическим вариантом. Это определило целесообразность отдельного рассмотрения генотипической структуры больных с гипертрофической формой КПЛ.

Выявленные различия в распределении гипертрофической формы послужили основанием для дополнительного рассмотрения данных в обратном направлении – не от генотипа к клинической форме, а от клинической формы к генотипической структуре.

Из 9 пациентов с гипертрофической формой КПЛ генотип С/С был выявлен у 2 (22,2%), С/Т – у 6 (66,7%), Т/Т – у 1 (11,1%). Таким образом, у 7 из 9 больных (77,8%) в генотипе присутствовал аллель Т.

Данное распределение представляет интерес, однако с учётом общей генотипической структуры исследованной выборки и небольшого числа пациентов с гипертрофической формой не может рассматриваться как установленная клинико-генетическая закономерность и требует дальнейшего изучения.

В целом при статистическом сопоставлении распределения клинических форм в зависимости от генотипа значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Общая клиническая структура заболевания при различных генотипах сохранялась сходной, прежде всего за счёт устойчивого преобладания типичной формы. Выявленные различия затрагивали отдельные менее распространённые варианты заболевания и наиболее отчётливо проявлялись в распределении гипертрофической формы, однако не достигали уровня статистической значимости.

Обсуждение. Полученные данные не выявили чёткого соответствия между отдельными генотипами полиморфизма С-589Т гена IL-4 и конкретными клиническими формами КПЛ. Независимо от генотипического варианта общая структура заболевания сохранялась сходной, тогда как различия затрагивали преимущественно менее распространённые формы. Это позволяет рассматривать клиническую неоднородность КПЛ как результат более сложного взаимодействия факторов, чем влияние одного генетического локуса.

Такая интерпретация согласуется с современным пониманием КПЛ как многофакторного иммуновоспалительного заболевания. В его развитии участвует комплекс клеточно-опосредованных иммунных механизмов [4], различные популяции иммунокомпетентных клеток [5], при существенной роли Т-клеточного звена в повреждении базальных кератиноцитов и поддержании хронического воспаления [6, 7]. В условиях подобной многоуровневой регуляции отдельный полиморфный вариант, вероятно, не может самостоятельно определять клиническую форму заболевания.

Полученные результаты показали, что при различных генотипах полиморфизма С-589Т гена IL-4 общая клиническая структура красного плоского лишая оставалась сходной. Наиболее заметные различия касались гипертрофической формы заболевания, однако они не сопровождались статистически значимой самостоятельной ассоциацией. Это позволяет рассматривать выявленные особенности как характеристику исследованной выборки, требующую дальнейшего подтверждения на более многочисленных группах пациентов.

Анализ данных в двух направлениях – от генотипа к клинической структуре и от отдельной клинической формы к генотипическому составу – позволил полнее охарактеризовать наблюдаемое распределение. При этом выявленная особенность гипертрофической формы должна интерпретироваться с учётом небольшого числа наблюдений и малочисленности группы Т/Т. Поэтому полученные данные не позволяют говорить об установленной клинико-генетической закономерности, но обосновывают целесообразность дальнейшего изучения данного вопроса на более многочисленной выборке.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется комплексная оценка полиморфизма С-589Т гена IL-4 в сочетании с другими показателями иммуногенетической регуляции. Такой подход позволит оценивать не изолированное значение отдельного полиморфизма, а совокупность факторов, способных участвовать в формировании индивидуальных особенностей иммунного ответа и клинической неоднородности красного плоского лишая.

Выводы. В структуре полиморфизма C-589T гена IL-4 у обследованных больных красным плоским лишаем основными генотипическими вариантами являлись C/C и C/T, выявленные с одинаковой частотой – по 46,39%; генотип T/T встречался значительно реже – в 7,22% случаев. В аллельном распределении преобладал аллель C – 69,59%, тогда как частота аллеля T составила 30,41%.

При различных генотипах C-589T гена IL-4 сохранялась общая клиническая структура заболевания с устойчивым преобладанием типичной формы КПЛ. Выявленные различия затрагивали преимущественно отдельные менее распространённые формы заболевания.

В исследованной выборке особенностью генотипической структуры гипертрофической формы КПЛ стало преобладание пациентов, у которых в генотипе присутствовал аллель T: 7 из 9 наблюдений (77,8%). С учётом небольшого числа больных данное распределение требует дальнейшего изучения на более многочисленной выборке.

При статистическом сопоставлении распределения клинических форм КПЛ в зависимости от генотипа C-589T гена IL-4 значимых различий не выявлено ($p>0,05$), что указывает на отсутствие выраженной генотип-специфической дифференциации клинической структуры заболевания в исследованной выборке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сабиров У.Ю., Султонов Б.А., Арифов С.С. Клинический полиморфизм в течении красного плоского лишая. – Медицинские новости. – 2021. – №9. – С. 69-72.

2. Слесаренко Н.А., Утц С.Р., Бакулев А.Л., Еремина М.Г., Шерстнева В.Н. Клинический полиморфизм красного плоского лишая (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – №13(3). – С. 652-661.

3. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдиков А.А. Клиническая дерматология / под. ред. Родионова А.Н. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 712 с.

4. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen planus. Front Med (Lausanne). 2021;8:737813. doi:10.3389/fmed.2021.737813.

5. Firth, F.A., Friedlander, L.T., Parachuru, V.P.B. et al. Regulation of immune cells in oral lichen planus. Arch Dermatol Res 307, 333-339 (2015). doi.org/10.1007/s00403-015-1540-8.

6. Roopashree M.R., Gondhalekar R.V., Shashikanth M.C. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. Journal of Oral Pathology & Medicine. 2010;39(10):729-734.

7. Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. Acta Odontol Scand. 2001;59(3):174-177. doi:10.1080/000163501750266774.

УДК:616.315.317-007.254-08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ УРАНОПЛАСТИКИ

Дусмухамедов Махмуджон Закирович *- DSc, профессор кафедры Детской хирургической стоматологии.*
Алиев Абдулазим Мохиршеругли *- соискатель кафедры Детской хирургической стоматологии.*
Дусмухамедов Шавкат Махмуджон-угли *- PhD, докторант кафедры Детской хирургической стоматологии, Ташкентского Государственного Медицинского Университета.*

Аннотация. Представленный обзор посвящен анализу патогенетических механизмов развития ранних послеоперационных осложнений уранопластики у детей с врожденной расщелиной неба (ВРН). Несмотря на совершенствование хирургических методик, частота осложнений остается высокой (1,8–53,4%), что обусловлено несостоятельностью рубца в ранний послеоперационный период, а также влиянием сопутствующей соматической патологии на течение послеоперационной раны. На основе анализа современной литературы показана ключевая роль печени в обеспечении адаптивно-компенсаторных и метаболических реакций организма при хирургической травме. Рассмотрено влияние фоновых хронических заболеваний печени (ХЗП) у детей на формирование эндогенной интоксикации и системных нарушений гемостаза (риск кровотечений и тромбообразования). Авторы обосновывают необходимость комплексной дооперационной оценки состояния здоровья и гемостатического профиля детей с ВРН для своевременной профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: врожденная расщелина неба, уранопластика, заживление раны, компенсаторно-приспособительные механизмы, хронические заболевания печени, гемостаз

Резюме. Актуальной проблемой детской челюстно-лицевой хирургии выступает глубокое изучение этиологии, патогенеза и симптоматики ранних осложнений после операций, совершенствование их диагностических критериев, а также поиск результативных подходов к терапии и профилактике.

Abstract. This review is devoted to the analysis of the pathogenetic mechanisms underlying the development of early postoperative complications in children with congenital cleft palate (CCP) during uranoplasty. Despite the continuous improvement of surgical techniques, the complication rate remains high (1.8–53.4%), which is due to scar insufficiency in the early postoperative period as well as the oversight of concomitant somatic pathology. Based on the analysis of modern literature, the crucial role of the liver in providing adaptive-compensatory and metabolic responses to surgical trauma is demonstrated. The influence of underlying chronic liver diseases (CLD) in children on the formation of endogenous intoxication and systemic hemostatic disorders (risk of bleeding and thrombosis) is reviewed. The authors substantiate the necessity of a comprehensive preoperative assessment of the health status and hemostatic profile of children with CCP for the timely prevention of intra- and postoperative complications.

Keywords: congenital cleft palate, uranoplasty, wound healing, compensatory-adaptive mechanisms, chronic liver diseases, hemostasis.

Summary. A pressing issue in pediatric maxillofacial surgery is the in-depth study of the etiology, pathogenesis, and symptoms of early post-operative complications, the improvement of their diagnostic criteria, and the search for effective approaches to therapy and prevention.

Annotatsiya. Taqdim etilgan sharh tanglayida tug‘ma yoriqligi (TTY) bo‘lgan bolalarda uranoplastika o‘tkazilganda erta operatsiyadan keyingi asoratlar rivojlanishining patogenetik mexanizmlari tahliliga bag‘ishlangan. Xirurgik usullarning takomillashtirilishiga qaramay, asoratlar darajasi yuqori bo‘lib qolmoqda (1,8–53,4%), bu operatsiyadan keyingi erta davrda chandiq yetishmovchiligi, shuningdek, hamroh bo‘lgan somatik patologiyalarning e’tibordan chetda qolishi bilan bog‘liq. Zamonaviy adabiyotlar tahlili asosida xirurgik jarohatda organizmning kompensator-moslashuv va metabolik reaksiyalarini ta’minlashda jigarning tutgan muhim o‘rni ko‘rsatilgan. Bolalardagi fon surunkali jigar kasalliklarining (JSK) endogen intoksikatsiya va gemostazning tizimli buzilishlari (qon ketishi va tromboz xavfi) shakllanishiga ta’siri ko‘rib chiqilgan. Mualliflar operatsiya vaqtidagi va undan keyingi asoratlarning o‘z vaqtida oldini olish uchun TTY bo‘lgan bolalarning salomatlik holati va gemostatik profilini operatsiyadan oldin kompleks baholash zarurligini asoslab berishadi.

Kalit so‘zlar: tanglayning tug‘ma yoriqligi, uranoplastika, jarohatning bitishi, kompensator-moslashuv mexanizmlari, jigar surunkali kasalliklari, gemostaz.

Rezyume. Etiologik tuzilmani, patogenetik jihatlarni, klinik ko‘rinishlarni o‘rganish, diagnostika usullarini takomillashtirish, shuningdek, operatsiyadan keyingi erta asoratlarning oqilona profilaktikasi va davolashni tashkil etish bolalar jag‘-yuz xirurgiyasining eng dolzarb muammolaridan biridir.

Актуальность. Несмотря на значительный прогресс медицинской науки, показатели частоты ранних послеоперационных осложнений в челюстно-лицевой хирургии по-прежнему держатся на высоком уровне. Данная проблема крайне серьезна, так как негативные последствия после операций усугубляют течение основного недуга, продлевают госпитализацию, повышают финансовые затраты на терапию, затягивают процесс восстановления пациентов и в ряде случаев приводят к неблагоприятным исходам [1,7,12,28]. В связи с этим глубокий анализ причин, механизмов развития и симптоматики осложнений, улучшение диагностических подходов, а также грамотная организация их лечения и профилактики сохраняют свою актуальность для всех хирургических дисциплин.

Одним из наиболее частых пластических операций челюстно-лицевой хирургии у детей с врожденной расщелиной неба (ВРН) является проведение уранопластики, требующих высокой квалификации, отлаженной координации ряда специалистов. Лечение пациентов проводится поэтапно и в течение длительного времени. Тем не менее, во многих случаях специалисты не принимают во внимание сопутствующие фоновые патологии: болезни органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, а также отставание в физическом развитии [3,10,14,15,41]. Вследствие этого комплексный анализ общего состояния здоровья детей с ВРН обретает ключевое научно-практическое значение, позволяя определять факторы риска возникновения как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений.

Цель: проанализировать патогенез процесса развития ранних послеоперационных осложнений у детей с врожденной расщелиной неба

Материалы и методы. В ходе работы были проанализированы актуальные литературные источники отечественных и зарубежных авторов

Трудности ведения детей с врожденными расщелинами неба (ВРН) проявляются с первых дней жизни ребенка и не теряют актуальности на протяжении полутора

десятилетий. Этот процесс напрямую связан с решением ключевых задач, которые решает мультидисциплинарная команда: челюстно-лицевой хирург, стоматолог, ортодонт, педиатр, логопед, генетик, психолог и другие профильные специалисты. Добиться оптимального функционального и эстетического эффекта удается только при четко скоординированной преемственности на всех этапах терапии, а также при осознанном участии родителей, которые понимают цели и сроки каждого шага лечения и реабилитации. [6,8,19,27,35].

Результаты. На сегодняшний день, Несмотря на постоянное улучшение техник уранопластики, исходы операций далеко не всегда оказываются успешными. Доля послеоперационных осложнений по-прежнему велика и составляет от 1,8% до 53,4%. Столь большой разброс показателей обусловлен разницей в подходах исследователей к оценке эффективности вмешательства: ряд специалистов учитывают исключительно восстановление анатомической целостности, концентрируясь на ближайших результатах [9,10,13,29], а также к числу неудач относят и случаи сохранения ринолалии из-за развивающегося в послеоперационном периоде частичного или полного расхождения, некроза ротовой слизистой, с последующим образованием грубого рубцового натяжения, укорочения мягкого неба и развитием выраженной деформации челюстей [14,25]. По этой причине, знание закономерностей регенерации хирургической раны помогает совершенствовать клиническое мышление врача, снижать частоту неблагоприятных последствий и повышать общую эффективность терапии.

Заживление хирургической раны. Ответные местные реакции на повреждение тканей, нарушающие их целостность, выражаются в выделении медиаторов воспаления, а также в сдвигах локального кровотока и обменных процессов. Заживление острой раны протекает стадийно, последовательно проходя фазы коагуляции, воспаления, формирования матрикса, ангиогенеза, фиброплазии, эпителизации, сокращения и рубцового ремоделирования [4,13,15,26,35,37,47].

Воспалительная фаза. Травматическое повреждение запускает сосудистый и клеточный ответы, очищая раневую поверхность от погибших тканей и инородных агентов. В основе этого этапа лежат: 1) сосудистая реакция в виде регионарного расширения сосудов и повышения проницаемости капилляров; 2) выход лейкоцитов в очаг поражения под влиянием специфических хемотаксических стимулов, образующихся в ране.

Регенераторная фаза. Длится в среднем от 5 суток до 3 недель с момента травмы. В этот отрезок времени активно пролиферирует соединительная ткань. Фибробласты зарождаются непосредственно в зоне повреждения и осуществляют широкий спектр метаболических задач.

Эпителизация и реорганизация рубца. Спустя 3 недели после повреждения между процессами синтеза и распада коллагена устанавливается баланс, дающий старт ремоделированию тканей формирующегося рубца. Этот процесс занимает около двух лет.

Расхождение краев раны происходит, если внешнее давление превышает ее механическую прочность. Несмотря на то, что после лаг-фазы уровень прочности за счет накопления коллагена стремительно растет, к моменту удаления швов (на 2-й неделе) рубец обладает лишь 3–5% прочности неповрежденной ткани. Примечательно, что в следующие 2-3 недели упрочнение достигается не увеличением массы коллагена, а формированием дополнительных поперечных связей между его волокнами. Даже при благоприятном метаболизме спустя месяц рубец возвращает всего до 35% изначальной прочности и никогда полностью не сравнится по прочности с замещенной тканью, оставаясь уязвимым и слабым. [15].

Анализ литературы последних лет указывает на то, что у новорожденных с врожденными расщелинами неба (ВРН) показатели здоровья внутренних органов изначально соответствуют норме здоровых детей. Тем не менее, сам по себе врожденный дефект приводит к сбоям в работе целого ряда ключевых органов и систем. Ранние трудности с естественным вскармливанием, ухудшающие в том числе процессы всасывания питательных веществ, в дальнейшем провоцируют развитие гипо- и авитаминозов, анемических состояний, а также метаболических нарушений, сопровождающихся падением общей резистентности организма. [1,4,5,12,40].

Организм детей с врожденными расщелинами неба (ВРН) адаптируется к меняющимся условиям среды с помощью разнообразных реакций на уровне тканей и органов. Согласованность и взаимозависимость приспособительных механизмов обеспечивают целостность организма при негативном влиянии как внешних, так и внутренних факторов [8,10,11,14,17]. Данный адаптационный процесс сопровождается мобилизацией и перераспределением пластических и энергетических ресурсов для поддержания систем, принимающих на себя главную нагрузку при действии повреждающих агентов.

Общеизвестно, что печень, выступая ключевым метаболическим органом и играя ведущую роль в энергетическом и пластическом обмене, активно включается в адаптивно-компенсаторные реакции при любых экзогенных и эндогенных стрессорных воздействиях — даже в ситуациях, когда повреждающие факторы не имеют выраженной тропности к ткани печени [6,7,13,21,37]. Необходимо отметить, что в структуре заболеваний детского возраста важное место занимают хронические болезни печени (ХБП), характеризующиеся многообразием клинических форм, нередко с прогрессирующим течением и инвалидизацией больных [3,22,24,28,42,45]. Многочисленные научные исследования показывают, что в развитии разнообразных болезней печени ключевую роль чаще всего играют такие патологические процессы, как воспалительные реакции, расстройства периферической гемодинамики, метаболические сбои и новообразования.

В механизмах развития патологий печени разного происхождения выделяют два основных типа реакций: 1) прямое деструктивное воздействие этиологического агента (токсических веществ, вирусов, ишемии), приводящее к дистрофии и некрозу гепатоцитов; 2) аутоиммунное повреждение органа, обусловленное образованием аутоантигенов и запуском клеточных и гуморальных аутоаллергических реакций. Эти иммунные механизмы усиливают деструкцию печеночной ткани за счет микроциркуляторных расстройств и цитолиза, опосредованного Т-киллерами [21,24,44,46,49,50].

Источником хронической патологии печени в педиатрической практике нередко выступают врожденные сдвиги метаболизма. Чаще всего клиницисты сталкиваются с нарушениями углеводного обмена (гликогенозами, наследственной непереносимостью фруктозы), тогда как дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы фиксируется реже. При таких патологиях нехватка ферментов, регулирующих синтез, распад гликогена и глюконеогенез, вызывает чрезмерное отложение гликогена или липидов в гепатоцитах [26,37]. Несмотря на различия в патогенезе и подходах к лечебному питанию, клинические проявления этих болезней во многом схожи.

Воспалительные процессы в печеночной ткани классифицируются как гепатиты, первичные метаболические нарушения в клетках с формированием дистрофии — как гепатозы и обменные болезни печени (к примеру, жировая дистрофия или гликогеноз), а диффузное разрастание соединительнотканных структур наряду с дистрофией, гибелью паренхимы и структурной перестройкой органа — как цирроз печени [3,31,32].

Вопросы хронических поражений печени занимают позицию одних из самых трудноразрешимых задач гастроэнтерологии. Вопреки крупным успехам в выявлении, лечении и предупреждении хронических вирусных гепатитов В и С (ХГВ и ХГС), они сохраняют статус острой медико-социальной проблемы глобального здравоохранения. Подобное положение дел объясняется повсеместной распространенностью среди взрослых и детей, сложностями в достижении терапевтического эффекта и тяжестью отдаленных последствий [7,24,34,37].

Важно подчеркнуть существование тесной связи между патологиями печени: в большинстве случаев воспалительные (гепатиты) и обменно-дистрофические (гепатозы) процессы в конечном итоге приводят к формированию цирроза. Тем не менее, для печеночной патологии типичны не только деструктивные структурные и функциональные сдвиги, но и компенсаторные механизмы, нацеленные на локализацию и устранение повреждений. К числу таких реакций принадлежат активизация метаболизма и фагоцитоза, усиление выведения токсинов, перераспределение кровотока и формирование сосудистых анастомозов. Более того, печень отличается мощным регенераторным потенциалом, который наблюдается как после резекции, так и при диффузном поражении паренхимы (регенерационная гипертрофия). Данный процесс сопровождается пролиферацией гепатоцитов, что обеспечивает частичное или полное восстановление структуры органа [21,28,31].

Значимую позицию в патогенезе гепатитов разной, в том числе вирусной природы, занимает эндогенная интоксикация, которая отражает специфический метаболический ответ организма на агрессивное воздействие. Главным фактором накопления низко- и среднемолекулярных веществ выступает сбой детоксикационной функции печени. При ее угнетении меняется активность ферментных систем, отвечающих за нейтрализацию различных метаболитов, что ведет к их массивной циркуляции и накоплению в крови [23,29,33].

Компесаторно-приспособительные реакции при хронических заболеваниях печени (ХЗП) у детей – комплекс структурно-функциональных изменений, направленных на сохранение гомеостаза, детоксикацию и обеспечение растущего организма энергией в условиях гибели гепатоцитов. У детей эти процессы протекают активнее, чем у взрослых, благодаря высокому регенераторному потенциалу и пластичности тканей, однако они быстрее истощаются из-за непрерывного роста [2,8,18,35].

Проблемы патогенетических механизмов и терапии эндогенной интоксикации подробно освещены в научных источниках применительно к различным заболеваниям, включая поражения печени. Тем не менее, у детей данные вопросы изучены недостаточно и отражены лишь в малом числе единичных работ [5,20], вместе с этим необходимо отметить, что аналогичных исследований у детей с ВРН в доступной литературе нами не выявлено.

Печень выполняет целый комплекс задач, среди которых ключевое значение имеет ее участие в гемостазе. Она синтезирует большую часть плазменных факторов свертывания, белков-антикоагулянтов, элементов фибринолитической системы, а также стимуляторов тромбоцитопоэза. Формирование коагулопатий при хронических заболеваниях печени (ХЗП) как у взрослых, так и у детей напрямую обусловлено сбоями этой функции. Существует точка зрения, согласно которой коагулопатии при печеночной патологии выступают сложным механизмом обратной связи, нацеленным на поддержание баланса между тромбоцитами, прокоагулянтными факторами и системой фибринолиза [27,30,31].

В норме гемостаз поддерживается за счет равновесия между прокоагулянтами (факторами II, V, VII, IX–XI, фибриногеном) и естественными антикоагулянтами

(протеинами С, S, антитромбином III). При ХЗП этот баланс сдвигается, что создает риски развития портального тромбоза, тромбозов периферических вен и атеротромбоза, в частности на фоне диспропорций в системе прокоагулянтов [40,48,50].

На сегодняшний день научные изыскания в педиатрии, направленные на оценку результативности терапии коагулопатий печеночного генеза, явно недостаточны. Львиная доля публикаций и клинических рекомендаций по ведению больных с ХЗП ориентирована исключительно на взрослых пациентов [6]. Более того, при редких нозологиях, сопровождающихся повреждением печени, этот вопрос остается неисследованным. Применение стандартных скрининговых коагуляционных тестов (СКТ) у лиц с ХЗП признается неполноценным, так как их данные не позволяют подобрать адекватную лечебную тактику. [7,36,39].

Патологии печени вызывают комплексные, многокомпонентные расстройства системы гемостаза. При этом сохраняется хрупкое равновесие между коагуляционным и антикоагуляционным звеньями на фоне истощения компенсаторно-приспособительных механизмов. Данный баланс крайне неустойчив и легко смещается в любую сторону, из-за чего больные с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) предрасположены как к кровотечениям, так и к тромботическим осложнениям. В ходе оперативных вмешательств у таких пациентов нередко отмечается повышенная кровоточивость. В последние годы научное сообщество проявляет большой интерес к изучению эндотелия и уточнению его функций в локальной регуляции гемостаза [18,21,24,36].

Таким образом, проведенный обзор современных литературных источников позволяет сделать вывод о том, что у детей с ВРН организм приспосабливаться к изменяющимся факторам внешней среды посредством различных реакций. На формирование ранних местных осложнений после уранопластики влияет техника проведения операции, состояние внутренних органов и систем, наличие латентных соматических и стоматологических заболеваний. Данный адаптационный ответ сопровождается перераспределением и мобилизацией пластических и энергетических резервов организма, необходимых для поддержки систем, принимающих на себя главную нагрузку в условиях стрессового воздействия среды. Учитывая, что печень, являясь центральным органом метаболизма и ключевым участником пластического и энергетического обмена, вовлекается в компенсаторно-приспособительные механизмы при любых экзогенных и эндогенных нагрузках, всестороннее исследование детей с ВРН и хронической патологией печени обретает высокий научно-практический приоритет. Это необходимо для своевременного выявления факторов риска интра- и послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Богородицкая, М.Е. Сарафанова, Е.Ю. Радциг, А.Г. Притыко.// Тактика ведения детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба: междисциплинарная проблема педиатрия/2015/том 94/№ 3. с. 78-80.
2. Ад.А.Мамедов, А.Ю.Ивойлов, О.В.Гончарова, Н.В.Обухова, Ю.В.Стебелева, В.В.Яновский, С.А.Паршикова // Вопросы практической педиатрии, 2022, том 17, №2, с. 47–54
3. Бессонова Е. Н. Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2011. № 4. 43–51.
4. Борисов И.В., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Ронкильо Замора В. Атипичные раны (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костючёнка. 2024;11(1):6-20.

5. Влияние врожденной расщелины верхней губы и нёба на общее развитие ребенка РА Амануллаев, ШН Курбанходжаев, МТ Шоюсупова, АА Акбаров Вестник Ташкенской медицинской академии, 2022. С 46-48.
6. Габина С. В., Коркоташвили Л. В., Переслегина И. А. и др. Детоксицирующая функция печени по данным фармакокинетики антипирина при заболеваниях органов пищеварения у детей // Эфферентная терапия. 2005. Т. 11. № 2. 14–17.
7. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия. Под ред. Михаэля Фукса; пер. с нем. под ред. А. О. Буеверова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
8. Гончаков, Г.В. Комплексная реабилитация детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба в НПЦ медицинской помощи детям / Г.В. Гончаков // Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения: материалы II Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2006. — С.48—49.
9. Инновационный подход к лечению и планированию в челюстно-лицевой области (Клиническое исследование) Ш.А. Боймурадов, Ш.Ф. Фармонов - Основы медицины, 2026
10. Клинико-диагностическая значимость передней активной риноманометрии у детей с врожденной расщелиной губы и неба МЗ Дусмухамедов, ЖА Ризаев, ДМ Дусмухамедов, АА Абдукаюмов, Вісник проблем біології і медицини, 2019. С. 193-198
11. Мазурина Л.А. Предхирургическая ортодонтическая подготовка пациентов с односторонней расщелиной губы и нёба Автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 2019
12. Матвеев К.А. Особенности патологических состояний ЛОР-органов у больных после уранопластики: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009.
13. Петров А.Н., Борисов М.Б., Денисенко В.В., Ганин Е.В., Семенов Е.А., Коскин В.С. и др. Профилактика острых тромбоэмболических осложнений у пострадавших с многоэтапным хирургическим лечением сочетанной скелетной травмы. // Скорая медицинская помощь. 2016;2: С.42-48.
14. Ранняя профилактика преди послеоперационных осложнений у детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба. СМ Муртазаев, РА Амануллаев, ММ Мирхайидов… - Клиническая и экспериментальная хирургия, №3. 2022. С.89-93.
15. Раны и раневая инфекция. М.И. Кузин, Б.М. Костюченок. / Медицина. 1990. 592 с.
16. Результаты краниометрического исследования детей узбекской национальности НА Каримкулов, ИИ Саттибоев, МЗ Дусмухамедов //-Молодой ученый, 2017. С. 101-104
17. Роль хронических очагов инфекции в носоглотке и легких на функциональное состояние тромбоцитов у детей с врожденной расщелиной неба М Дусмухамедов, А Юлдашев, Ш Дусмухамедов, И Худайбердиева //Library 2022 (1), 181-184
18. С.В. Дьякова, С.В. Яковлева, М.А. Першина // Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения: материалы II Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2006. — С.85—88.
19. Савенкова М.С., Притыко А.Г., Гончаков Г.В. и др. Антибактериальная терапия: выбор у детей с расщелиной твердого нёба в предоперационном и постоперационном периодах. Эффективная фармакотерапия. 2012; 1: 26–31.
20. Сарафанова М.Е. Состояние среднего уха у детей раннего возраста с врожденными расщелинами верхней губы и нёба: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 2013.

УДК: 613.314-089.23:616.007

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ПЛАНИРОВАНИЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ОККЛЮЗИИ У ДЕТЕЙ

Дусмухамедова Азизахон Фотих қизи *- PhD, ассистент кафедры ортодонтии и зубного протезирования.*
Нигматова Ирода Маратовна *- DSc, профессор кафедры ортодонтии и зубного протезирования.*
Дусмухамедов Дилшод Махмуджанович *- DSc, профессор кафедры Детской хирургической стоматологии, Ташкентского Государственного Медицинского Университета*

Аннотация. Сочетанные скелетные деформации лица у взрослых пациентов сочетаются с выраженными нарушениями зубных рядов, что требует применения комплексного подхода. Данная терапия включает предоперационный этап ортодонтической подготовки, хирургическую коррекцию и последующее ортодонтическое ведение. Изменения прикуса и дисфункции височно-нижнечелюстных суставов, возникающие в процессе лечения, трудности адаптации зубочелюстного аппарата к новым анатомо-физиологическим условиям, а также затяжной характер ортодонтических мероприятий и ретенционного периода подчеркивают актуальность проблемы и острую необходимость скрупулезного планирования комбинированного лечения с прогнозированием его итогов.

Ключевые слова: сочетанные аномалии окклюзии, гнатические формы аномалии окклюзии

Резюме. Для выработки оптимальной тактики ведения больных со скелетными формами нарушений прикуса и слаженной координации междисциплинарной команды специалистов рекомендуется активное внедрение цифровых программных модулей, обеспечивающих виртуальную визуализацию трансформации костных и мягкотканных эстетических ориентиров лица при ортодонтических и хирургических вмешательствах.

Annotation. Combined skeletal facial deformities in adult patients are associated with pronounced disorders of the dental arches, which requires a comprehensive approach. This therapy includes a preoperative stage of orthodontic preparation, surgical correction, and subsequent orthodontic management. Changes in the bite and dysfunction of the temporomandibular joints that occur during treatment, difficulties in adapting the dentomaxillary system to new anatomical and physiological conditions, as well as the protracted nature of orthodontic measures and the retention period, underscore the relevance of the problem and the urgent need for meticulous planning of combined treatment with forecasting of its outcomes.

Keywords: combined malocclusions, gnathic forms of malocclusion.

Resume. To develop optimal treatment strategies for patients with skeletal forms of malocclusion and to ensure coordinated work among an interdisciplinary team of specialists, it is recommended to actively implement digital software modules that provide virtual visualization of the transformation of bone and soft-tissue aesthetic landmarks of the face during orthodontic and surgical interventions.

Annotatsiya. Voyaga yetgan bemorlarda yuz skeletlari deformatsiyalari tish qatorlari anomaliyalari bilan birga kuzatiladi, bu esa kompleks yondashuvni talab qiladi. Ushbu terapiya operatsiyadan oldingi ortodontik tayyorgarlik bosqichini, jarrohlik davolash va keyingi

ortodontik davolanishni o'z ichiga oladi. Davolash jarayonida yuzaga keladigan bo'g'imlarning disfunktsiyasidagi o'zgarishlar, dentoalveolyar apparatni yangi anatomik va fiziologik sharoitlarga moslashishdagi qiyinchiliklar, shuningdek ortodontik choralar va ushlab turish davrining uzoq davom etishi muammoning dolzarbligini va uning natijalarini bashorat qilish bilan birgalikda davolanishni puxta rejalashtirish zarurligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: kombinatsiyalangan okklyuzion anomaliyalar, gnatik okklyuzion anomaliyalar

Xulosa. Tishlashning skelet shakllari bo'lgan bemorlarni boshqarishning maqbul taktikasini ishlab chiqish va fanlararo mutaxassislar guruhini muvofiqlashtirish uchun ortodontik va jarrohlik aralashuvlarda yuzning suyak va yumshoq to'qimali estetik ko'rsatmalarini o'zgartirishning virtual tasvirini ta'minlaydigan raqamli dasturiy modullarni faol joriy etish tavsiya etiladi.

Актуальность проблемы. Аномалии и деформации челюстно-лицевой области негативно отражаются на стоматологическом статусе населения, нанося значительный медицинский, социальный и экономический урон государству. Они служат предрасполагающим условием, а порой и первопричиной формирования широкого спектра патологий — не только стоматологических, но и соматических, ведущих к хронизации болезней и общему ухудшению здоровья.

Сочетанные скелетные деформации лица у взрослых пациентов сочетаются с выраженными нарушениями зубных рядов, что требует применения комплексного подхода. Данная терапия включает предоперационный этап ортодонтической подготовки, хирургическую коррекцию и последующее ортодонтическое ведение. Изменения прикуса и дисфункции височно-нижнечелюстных суставов, возникающие в процессе лечения, трудности адаптации зубочелюстного аппарата к новым анатомо-физиологическим условиям, а также затяжной характер ортодонтических мероприятий и ретенционного периода подчеркивают актуальность проблемы и острую необходимость скрупулезного планирования комбинированного лечения с прогнозированием его итогов.

Цель исследования: Научное обоснование и формирование алгоритма комплексной реабилитации пациентов, имеющих скелетные формы зубочелюстных аномалий, с использованием компьютерного прогнозирования результатов.

Материал и методы исследования: Оценку исходов лечения осуществили путем ретроспективного анализа историй болезни пациентов со скелетными аномалиями. Исследование охватывало больных без хирургического вмешательства (отделение ортодонтии) и оперированных пациентов клиники детской челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного медицинского университета за 2016–2026 годы.

Все пациенты сформировали две возрастные группы: 10–14 лет (86 пациентов) и 15–17 лет (54 пациента). Общее число наблюдений составило 140 человек (63 мужчин и 77 женщина).

Для решения поставленных задач пациенты были разделены на две группы: **первую группу** сформировали 95 пациентов с мезиальной окклюзией (III класс по Энглю), которым проводили консервативную ортодонтическую коррекцию; **во вторую группу** вошли 45 пациентов с той же формой аномалии, которым выполнялось комплексное лечение с привлечением хирургических методов.

Оценку антропометрических показателей проводили с использованием оригинальных запатентованных программ. Цефалометрический анализ челюстей выполнялся по боковым телерентгенограммам головы с привлечением программного

продукта «ChephaloPro» (собственная разработка кафедры), что позволяло в экспресс-режиме получать необходимые ТРГ-показатели.

Данные амбулаторных карт и протоколов обследования были унифицированы и подвергнуты анализу. Преимуществом программного обеспечения является наглядная визуализация вертикальных, горизонтальных, зубных и мягкотканных параметров зубочелюстной системы (ЗЧС).

В основу предложенной схемы легли результаты ретроспективного изучения пациентов с челюстно-лицевыми аномалиями скелетного генеза, подкрепленные многолетним опытом клинической и научной работы отделений ортодонтии и детской челюстно-лицевой хирургии ТГСИ.

Компьютерное моделирование позволило виртуально воссоздать предполагаемую эстетику лица и спрогнозировать изменения мягких и твердых тканей в ответ на ортодонтическое и хирургическое вмешательство.

В рамках работы были выполнены клинические исследования, биометрический анализ диагностических моделей челюстей, оценка цефалометрических параметров, а также статистическая обработка полученных данных.

Результаты собственных исследований. Антропометрический анализ диагностических моделей челюстей у больных со скелетными аномалиями III класса по Энглю выявил общий дисбаланс параметров ширины зубов и совокупной длины зубного ряда по методам Нанса и Болтона на обеих челюстях. Подобные анатомические изменения зарегистрированы у 86,5% обследованных лиц. При оценке трансверсальных параметров верхнего зубного ряда на уровне первой пары премоляров у пациентов первой когорты зафиксировано значение 31,7±0,1 мм (при $p > 0,05$), в то время как референтный возрастной показатель равен 36,1±0,66 мм (согласно изысканиям С.С. Муртазаева, 2018 г.). Во второй группе сокращение этой величины до 32,4±0,2 мм носило достоверный характер ($p > 0,01$).

Рассматривая нижнечелюстную дугу в зоне проекции первых постоянных моляров, исследователи отметили статистически подтвержденное увеличение ширины у представителей обеих групп.($p<0,001$). Между тем расстояние между верхними молярами продемонстрировало достоверное уменьшение: в первой группе оно составило 43,3±0,2 мм, во второй - 45,2±0,3мм ($p>0,001$).

Статистически подтвержденное расширение нижней челюсти в зоне проекции первых постоянных моляров ($p<0,001$) было зарегистрировано у представителей обеих возрастных когорт. Параллельно с этим анализ межмолярного расстояния на верхнем зубном ряду выявил его значимое сокращение ($p>0,001$): у пациентов первой группы этот параметр равнялся 43,3±0,2 мм, тогда как у больных второй группы составлял 45,2±0,3мм. Достоверное уменьшение на верхней, увеличение на нижней челюстях ($p<0,001$) по отношению к норме - признак сочетанной, чаще скелетной проблемы с вовлечением апикального базиса обеих челюстей.

По результатам анализа латеральных ТРГ головы и цефалометрических параметров пациенты с мезиальной окклюзией и проблемой, выраженной только на апикальном базисе одной челюсти отнесены нами в первую группу, а с сочетанием верхней микрогнатии и нижней макрогнатии составили вторые группы обеих возрастных категорий.

На этапе завершения смены зубов (возрастная категория 10–14 лет) верхнечелюстная микрогнатия относительно физиологических нормативов наблюдалась в обеих группах пациентов (Рисунок 1; $p<0,001$). В то же время в периоде постоянного прикуса (15–17 лет) у представителей первой группы широтные показатели и протяженность переднего отдела были снижены, однако различия характеризовались

низкой достоверностью. Напротив, у лиц второй группы длина тела верхней челюсти и широтные параметры уменьшались статистически значимо.

Рассматривая протяженность тела нижней челюсти по анатомическим точкам Go–Gn на фоне референтного стандарта 68,9±0,92мм, исследователи выявили дефицит этого параметра в подростковой когорте (10–14 лет). Примечательно, что подобное снижение относительно нормы регистрировалось исключительно у пациентов второй клинической группы (p<0,001). (Рисунок 1).

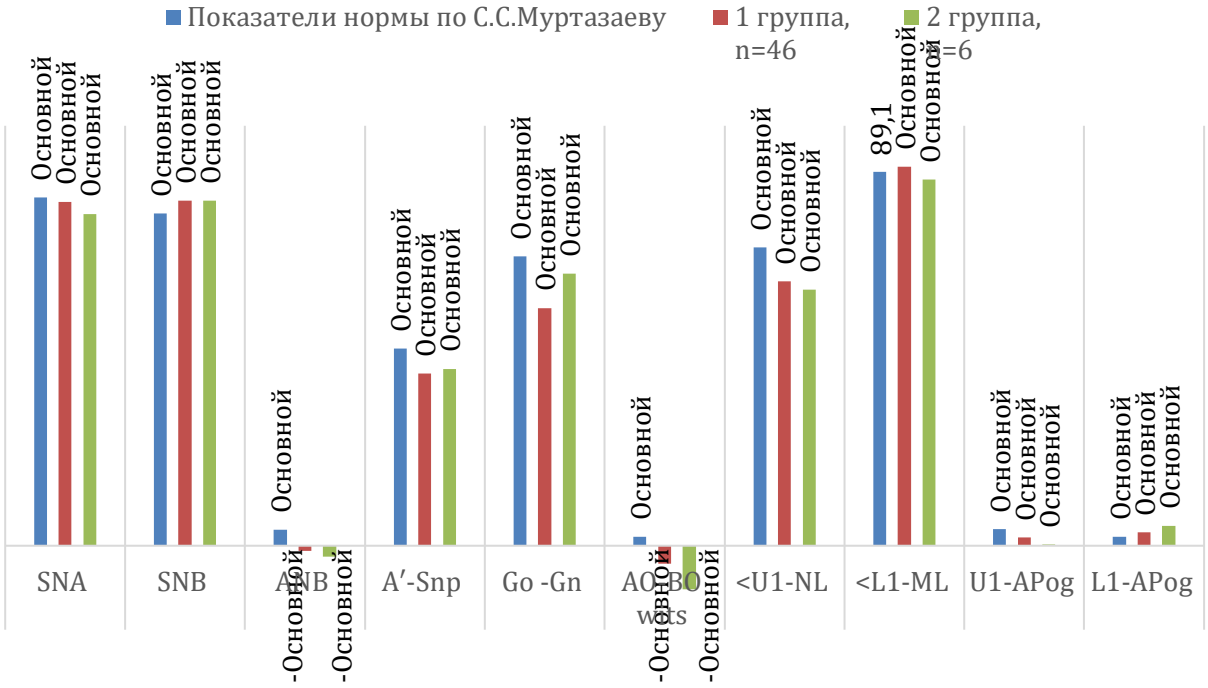


Рисунок 1. Параметры ТРГ 1 и 2 групп в возрастной группе 10-14 лет

Для обеих клинических групп в интервале 15–17 лет было характерно закономерное превышение стандартных параметров длины тела нижней челюсти (Go–Gn). В частности, у пациентов первой группы зафиксирована величина 71,1±1,3 мм (p < 0,01), в то время как во второй когорте отмечалось более существенное возрастание показателя — до 77,1±1,6 мм (p<0,01) (Рисунок 2).

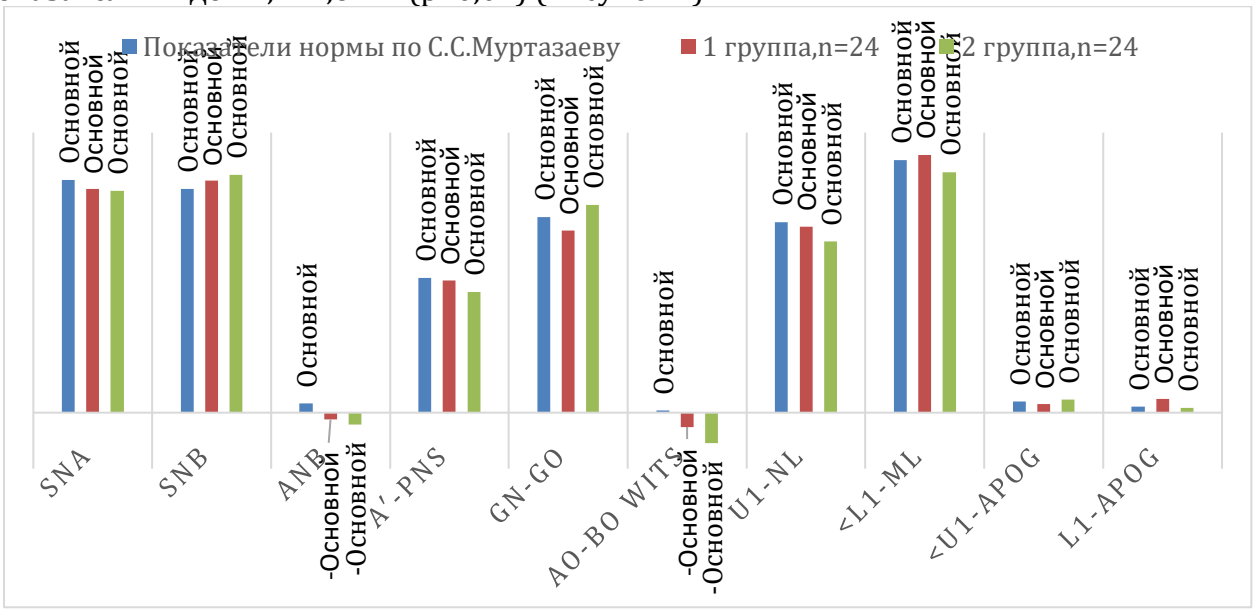


Рисунок 2. Параметры ТРГ 1 и 2 групп в возрастной группе 15-17 лет

Анализ краниофациальных соотношений по углу SNA продемонстрировал западение верхнечелюстного базиса относительно черепных структур во всех исследованных возрастных диапазонах (10–14 и 15–17 лет).

Согласно нормативным данным С.С. Муртазаева (2019 г.), физиологическая передняя высота лица (N-Me) в период смены зубов составляет 106,5±1,8 мм. При этом у представителей первой группы (10–14 лет) наблюдалось статистически значимое сокращение данного признака до 94,6±0,54 мм ($p < 0,001$), указывающее на горизонтальный вектор развития челюстей. В противоположность этому, у пациентов второй когорты (15–17 лет) величина возрастала до 128,1±4,26 мм ($p < 0,001$), что характерно для вертикального типа роста.

Выполненная цефалометрия выявила специфические архитектурные перестройки мозгового и лицевого черепа на фоне скелетных аномалий. Накопленный массив цифровых значений может выступать в роли надежных диагностических ориентиров, способствующих предсказанию исходов лечения и выбору оптимальной стратегии ортодонтической либо сочетанной реабилитации.

Для планирования необходимости и объёма предстоящих вмешательств, дифференциации потребности в хирургических вмешательствах при комплексной реабилитации пациентов со скелетальными аномалиями, оптимизации процесса диагностики использовали программный продукт, позволяющий определить в экспресс-режиме цефалометрические показатели.

Оценку скелетных особенностей развития челюстного аппарата на основе базовых цефалометрических метрик традиционно выполняли в строгом параллельном сопоставлении с результатами анализа диагностических моделей челюстей для оценки симметрии костей лицевого черепа.

Получены достоверные диагностические показатели, что подтвердилось сравнением данных, полученных нами компьютерной программой Vcheph и разработанной на нашей кафедре программой ChephaloPro.

Процесс компьютерного моделирования включал виртуальное воспроизведение будущих хирургических смещений сегментов верхнего и нижнего зубных рядов. По ходу симуляции программный комплекс вычислял такие метрики, как абсолютная протяженность верхней челюсти (PNS-ANS) и размер нижнечелюстного тела (Go-Pg), вертикальные параметры средней (N-ANS) и нижней (ANS-Gn) зон лица, а также краниофациальные угловые соотношения и межчелюстной дифференциал (SNA, SNB, ANB), а также прочие линейные и угловые величины, рассчитывались программным обеспечением с высокой точностью до ±0,01мм и ±0,01°.

Автоматизированный сбор данных и анимационное компьютерное моделирование оптимизируют эргономику работы специалистов смежных профилей (ортодонтов, челюстно-лицевых хирургов, стоматологов-ортопедов), обеспечивая наглядную визуализацию и прогнозирование итогов реабилитации.

Опираясь на результаты собственных исследований, мы сформировали схему дифференцированного подхода к коррекции скелетных зубочелюстных аномалий с учетом фото-, антропометрических и цефалометрических параметров.

Ортодонтическая подготовка к ортогнатическому вмешательству выполнялась с применением несъемных ортодонтических аппаратов для выравнивания положения зубов и конфигурации зубных дуг, что обеспечивало их правильное смыкание в ходе операции.

Реализация щадящей хирургической тактики стала возможной благодаря комплексной диагностике с анализом линейных и угловых величин, определяющих

степень вовлеченности челюстных костей и альвеолярных отростков в патологический процесс.

Наличие множественных окклюзионных контактов между зубами антагонистами во время операции и в ближайшие сроки послеоперационного лечения обеспечивали получение стойких результатов.

Хирургическое вмешательство на нижней челюсти выполнялось внутриротовым доступом по методике Обвегезера — Даль Понта (Obwegeser–Dal Pont), тогда как на верхнечелюстном отделе производилась остеотомия по Ле Фор (Le Fort).

Постоперационное ортодонтичекое лечение заключается в восстановлении параметров физиологической окклюзии с полноценными режуще-бугровыми и окклюзионными взаимоотношениями.

Залогом эффективности результатов комплексного лечения скелетных аномалий при вновь созданных условиях ЗЧС является адаптация функционирования височно-нижнечелюстных суставов.

Таким образом, грамотное планирование комплексного лечения скелетных Класс III аномалий позволяет снизить риск возникновения осложнений. Интеграция специалистов смежных профилей при планировании и комплексном их лечении, позволяет дифференцировать необходимость хирургического вмешательства и за счёт раннего проведения ортокоррецииминимизировать вероятность хирургического вмешательства.

Выводы. Проведенные исследования позволили обосновать дифференциальную тактику к подходу лечения пациентов с класс III аномалиями.

Расчеты цефалометрических и антропометрических данных позволяют определить и прогнозировать изменения при предполагаемых ортохирургических вмешательствах, виртуально моделируя картину будущего профиля лица. Но прогнозируемая картина -это не гарантируемый результат.

Корреляционная взаимосвязь между антропометрическими, цефалометрическими показателями при класс III аномалиях окклюзии позволили дифференциально подойти к тактике их ортодонтического (комплексного) лечения.

Своевременные превентивные меры и наблюдение за морфофункциональными изменениями, сохранение баланса на всех этапах роста челюстных костей позволит снизить вышеперечисленные проблемы, повысить эффективность и экономичность их лечения.

Применение специализированного программного обеспечения «ChephaloPro» (для диагностики и прогнозирования зубочелюстных аномалий) аряду с утилитами расчета параметров зубных дуг создала надежную базу для дифференцированного выбора хирургического пособия при лечении пациентов с аномалиями ЗЧС.

Проведенный анализ подтверждает, что алгоритмизированный расчет данных повысил точность диагностики за счет устранения субъективного фактора, оптимизировал эргономику труда ортодонтов и челюстно-лицевых хирургов, а также сократил время на проведение диагностических процедур.

Для выработки оптимальной тактики ведения больных со скелетными формами нарушений прикуса и слаженной координации междисциплинарной команды специалистов рекомендуется активное внедрение цифровых программных модулей, обеспечивающих виртуальную визуализацию трансформации костных и мягкотканных эстетических ориентиров лица при ортодонтических и хирургических вмешательствах.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Арсенина О.И., Шишкин К.М., Шишкин М.К., Попова Н.В. Эффективность цефалометрии в планировании ортодонтической коррекции: (часть I цефалометрические параметры и их возрастные изменения) // Стоматология. - 2017.- N 3.-С.45-48.
2. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Порфириадис М.П., Будайчиев Г.М.-А. Изменчивость кефалометрических показателей у мужчин и женщин с мезоцефалической формой головы и различными конституциональными типами лица (Часть I) // Институт стоматологии. - 2018.-N 1.-С.70-73.
3. ДусмухамедоваА.Ф. исоавт. Индивидуальное планирование лечения на основе компьютерного моделирования у пациентов с зубочелюстными аномалиями / Journalof Biomedicin eandPractice, 2023. – 273 с.
4. Дусмухамедова А.Ф. и соавт. Ортогнатическая хирургия без предоперационной ортодонтии./ ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ – 2022.-Вып. Спец. -С. 257.
5. Дыбов А.М., Денисова Е.А., Оспанова Г.Б., Мамедов А.А. Диагностика и планирование комплексной эстетико-функциональной реабилитации пациентов с асимметричными зубочелюстными аномалиями // Клиническая стоматология. - 2019.-N 1.-С.76-81.
6. Дусмухамедов, М. З., Юлдашев, А. А., Дусмухамедов, Д. М., & Худойбердиева, И. Т. (2022). ТАКТИКА ПЛАНИРОВАНИЯ УРАНОПЛАСТИКИ С УЧЕТОМ ФОРМЫ НЕБНО-ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ НЕБА. Журнал" Медицина и инновации", (3), 373-380.
7. Жулев Е.Н., Пестрикова В.Н. Особенности строения лицевого скелета при ортогнатическом прикусе у мужчин и женщин // Ортодент-инфо. -2000. -№ 1-2. -С 12-18.
8. Картон Е.А., Ленденгольц Ж.А., Персин Л.С. 3-D Цефалометрия. Диагностика XXI века // Ортодонтия. - 2010. - №3. – С.12-16.
9. Муртазаев С.С., Дусмухамедов М.З., Муртазаев С.С. Применение новых компьютерных технологий для антропометрического и рентгеноцефалометрического исследования в стоматологии // Stomatologiya. – 2016. – №2-3. – С. 116-121.
10. Муртазаев С.С., Арипова Г.Э., Рузметова И.М. Преимущества и возможности современных диагностических программ // Stomatologiya. – 2016. – №4. – С. 82-87.
11. .Мягкова Н.В. Гнатические формы мезиальной окклюзии: совершенствование методов диагностики и лечения пациентов различного возраста / Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Екатеринбург, 2017
12. Персин Л.С., Куликов Н.С., Косенко С.Э. Применение ЭВМ для расшифровки и анализа телерентгенограмм черепа // Стоматология. -1989. Т.68, N3. - С. 67-86.
13. Постников М.А., Степанов Г.В., Панкратова Н.В., Кирилин М.М., Малкина В.Д. Применение цефалометрического анализа в компьютерной программе «dolphin imaging» при планировании ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями // Ортодонтия. - 2017.-N 1.- С.16-27.
14. Трезубов В.Н., Булычева Е.А., Чикунов С.О., Трезубов В.В., Алпатьева Ю.В. Цефалометрическое изучение лицевого скелета при планировании устранения деформаций окклюзионной поверхности зубных рядов // Институт стоматологии. - 2015.-N 4.-С.102-104.
15. Al-Taee H.M.H. Dental arches dimensions, forms and its association to facial types in a sample of Iraqi adults with skeletal and dental class IIdivision 1 and class III malocclusion

(A cross sectional study) / H.M.H. Al-Taee, S.K. Al-Joubori // J. Bagh. Coll. Dentistry. - 2014. - Vol. 26, №2. - P.160-166.
16. Andreiko C. Increasing clinical performance with 3D interactive treatment planning and patient-specific appliances. Ormco (2014). Orange, CA. P.21-32.
17. Dusmukhamedov, M. Z., Rizaev, J. A., Dusmukhamedov, D. M., Khadjimetov A.A., & Yuldashev A.A. (2020). Compensator-adaptive reactions of patients' organism with gnathic form of dental occlusion anomalies. International Journal of Psychosocial Rehabilitation. 24 (02), 2142-2155.
18. Dusmukhamedov, D. M., Rizaev, J. A., Yuldashev, A. A., & Dusmukhamedov, M. Z. (2020). Characteristics of clinical-morphometric parameters and evaluation of results of surgical treatment of patients with gnathic forms of occlusion anomalies. International Journal of Psychosocial Rehabilitation, 24(4), 2156-2169.

УДК: 616-056.527:616.12-0081

МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ОҚИБАТИДА ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДА ЛЕПТИН РЕЦЕПТОРИ ГЕНИ (LEPR, Q223R, RS1137101) ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ

Қурбонов Абдуқодир Кенжаевич - DSc, профессор кафедры внутренних болезней Ташкентского государственного медицинского университета,
Абдуллаева Муаттар Илясовна - соискатель кафедры внутренних болезней Ташкентского государственного медицинского университета,
Джаббарова Дилдора Хайдаровна – соискатель кафедры акушерства и геникологии, детской геникологии Ташкентского государственного медицинского университета.

Тадқиқот мақсади. Метаболик синдромли беморларда кардиоваскуляр касалликлар ва ўткир қон томирга боғлиқ ҳодисалар юзага келиши хавфини прогнозлашда LEPR генининг Q223R полиморфизмини тутган ўрнини баҳолаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқотга метаболик синдром (МС) ли ўртача ёши 51,3 ± 0,6 бўлган 200 нафар аёл ва эркаклар жалб этилди. МС ташхиси ягона умумлаштирилган (Harmonized Criteria, 2009; IDF, AHA, NHLBI, WHF ва бошқалар) мезонлар асосида қуйилди. LEPR генининг Q223R полиморфизми реал вақт тартибида полимераз занжирли реакция орқали генотипланди. **Хулоса.** Ўзбек миллатига мансуб шахсларда LEPR гени Q223R полиморфизми R мутант аллели ва RR гомозигот генотипи семизлик, инсулинга резистентлик, артериал гипертензия чақириб, МС ва кардиокаскуляр касалликлар юзага келиши хавфини 3,2 баробарга оширади, Полиморфизмнинг Q ёввойи аллели ва QQ генотипи мазкур касалликлар юзасидан протектив самарага эга.

Калит сўзлар: метаболик синдром, кардиоваскуляр касалликлар, инсулин, HOMA-IR индекси, лептин рецептори гени, LEPR Q223R, генотип.

Цель исследования: Оценить роль полиморфизма Q223R гена *LEPR* в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и острых сосудистых событий у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы. В исследование были включены 200 мужчин и женщин с метаболическим синдромом (МС), средний возраст которых составил 51,3 ± 0,6 года. Диагноз МС выставлялся на основе единых гармонизированных критериев (Harmonized Criteria, 2009; IDF, AHA, NHLBI, WHF и др.). Генотипирование полиморфизма Q223R гена *LEPR* выполнялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Заключение. У лиц узбекской национальности мутантный аллель R и гомозиготный генотип RR гена *LEPR* Q223R вызывают ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию и повышают риск развития МС и сердечно-сосудистых заболеваний в 3,2 раза. Дикий аллель Q и генотип QQ данного полиморфизма обладают протективным (защитным) эффектом в отношении указанных патологий.

Ключевые слова: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, инсулин, индекс HOMA-IR, ген рецептора лептина, LEPR Q223R, генотип

Purpose of the study: To evaluate the role of the *LEPR* gene Q223R polymorphism in predicting the risk of cardiovascular diseases and acute vascular events in patients with metabolic syndrome.

Material and Methods. The study involved 200 men and women with metabolic syndrome (MS) with a mean age of 51.3 ± 0.6 years. The diagnosis of MS was established based on the Harmonized Criteria (2009; IDF, AHA, NHLBI, WHF, etc.). Genotyping of the *LEPR* gene Q223R polymorphism was performed using real-time polymerase chain reaction.

Conclusion. In individuals of Uzbek ethnicity, the mutant R allele and the homozygous RR genotype of the *LEPR* Q223R polymorphism induce obesity, insulin resistance, and arterial hypertension, increasing the risk of MS and cardiovascular diseases 3.2-fold. The wild-type Q allele and the QQ genotype of this polymorphism exhibit a protective effect against these disorders.

Keywords: metabolic syndrome, cardiovascular diseases, insulin, HOMA-IR index, leptin receptor gene, LEPR Q223R, genotype.

Дунё миқёсида бугунги кун тиббиётининг энг долзарб муаммоларидан бири - бу метаболик синдром (МС) ва унинг оқибатида келиб чиқадиган юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) ҳисобланади [1]. Маълумки, МС абдоминал семизлик, артериал гипертензия (АГ), инсулинга резистентлик ва дислипидемия каби таркибий қисмлардан иборат умумлашган мажмуа бўлиб, уларнинг иштирокида атеросклероз, юрак ишемик касаллиги, миокард инфаркти ва инсульт ривожланиш хавфи бир неча баробарга ошади [2].

Сўнгги йилларда олиб борилган молекуляр-генетик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, МС ва ЮҚТКнинг келиб чиқиш патогенетик механизмлари бир бири билан чамбарчас боғлиқ бўлиб, улар шаклланишида нафақат ташқи муҳит омиллари, хусусан рационал бўлмаган овқатланиш, камхаракатлилик (гиподинамия), балки наслий мойиллик ҳам муҳим ўрин тутади [3,4]. МСнинг патофизиологик негизини симиллаб кечаётган яллиғланиш жараёни ва эндотелий дисфункцияси ташкил этади [10]. Абдоминал (висцерал) семизликда ёғ тўқимасида кўплаб биологик фаол моддалар – яллиғланиш олди цитокинлари (альфа ўсма некроз омили, интерлейкин-6) ва адипокинлар (лептин) ишлаб чиқарилиб, уларнинг аксарияти организмда турли касалликлар ривожланишига сабаб бўлади [11]. МСнинг таркибий қисми бўлган инсулинга резистентлик шароитида жигарда паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП)

ва триглицеридлар синтези кучайиб, юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) миқдори камаяди [12]. Бундай атероген дислипидемия қон томир деворларида атеросклеротик бляшкалар шаклланишини тезлаштиради [12,13]. Бундан ташқари, МСда гипергликемия ва тизимли гипертензия қон томир эндотелийсини механик ва кимёвий шикастлаб, азот оксиди (NO) синтезини камайтиради ва вазоконстрикцияни кучайтиради. Оқибатда миокарднинг кислородга бўлган талаби ошиб, ишемик шикастланишлар учун замин яратилади [13,14].

Маълумки, лептин гормони организмда энергия гомеостази, иштаҳа ҳамда тана вазни мувозанатини назорат қилади [5]. У ўз таъсирини бош мия пўстлоқ ости тузилмалари, жумладан гипоталамусда жойлашган ёйсимон рецепторлар ва тўқималардаги лептин рецепторлари (LEPR) орқали амалга оширади [5,6]. Лептин рецепторининг оқсили синтезланишини LEPR гени бошқаради. У хромосоманинг 1p31.3 шаҳобчасида жойлашган бўлиб, унинг таркибидаги бир нуклеотидли полиморфизмлар (SNP), хусусан, 6 - экзонида жойлашган Q223R (rs1137101) полиморфизми рецепторнинг тузилиши ва функциясини ўзгартириши мумкинлиги тадқиқотларда аниқланган [4,7,19,20]. Мазкур полиморфизмда аденинниng (A) гуанинга (G) алмашиниши натижасида 223-позициядаги глютамин аминокислотаси (Q) аргининга (R) ўзгаради [7,8]. Бунда таркиби ўзгарган лептин рецепторининг оқсили лептин билан фаол боғланмайди ва пировард натижада организмда лептинга нисбатан резистентлик (чидамлилик) ҳолати юзага келади [8,9,20]. Шундай экан, МС шароитида лептин организмда ўзининг физиологик хусусиятларини тўлақонли бажа олмайди.

Тадқиқотнинг мақсади метаболик синдром ташхиси қуйилган беморларда юрак-қон томир касалликлари ва ҳодисалари юзага келиши хавфини прогнозлашда LEPR генининг Q223R (rs1137101) полиморфизмини тутган ўрнини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материал ва усуллари. Тадқиқотга семизлик ва МС аниқланган 200 нафар ўртача ёши 51,3 ± 0,6 бўлган 40-60 ёшли аёл ва эркаклар (шундан 107 нафари аёллар ва 93 нафар эркаклар) жалб этилди. Метаболик синдром ташхиси ягона умумлаштирилган (Harmonized Criteria, 2009; IDF, AHA, NHLBI, WHF ва бошқалар) МС мезонлари асосида қуйилди. Беморлар юрак-қон томир касалликлари ва ҳодисалари мавжуд/ёки йўқлигига қараб, 2 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳни 112 нафар МС ва сўнгги 2 йил давомида ЮҚТК (юрак ишемик касаллиги, аритмиялар ва бош мия қон айланишини ўткир бузилиши) ташхиси қуйилган ўртача ёши 52,1±0,7 бўлган беморлар ва 2-гуруҳни 88 нафар МС мавжуд ҳамда анамнези ҳамда тиббий кўрик давомида кардиваскуляр касалликлар (КВК) аниқланмаган ўртача ёши 50,3±0,5 бўлган беморлар ташкил этди. Беморларда дастлаб антропометрик кўрсаткичлар ўлчаниб, уларнинг клиник ҳолатлари баҳоланди. Шу билан бир қаторда стандарт лаборатор – асбобий текширишлар, иммунофермент тахлил усулида қоннинг липид профили, инсулин, яллиғланиш олди цитокинлари, гомоцистеин, лептин гормонлари миқдори текширилди. Инсулинга резистентлик HOMA-IR индекси орқали баҳоланди. Беморларнинг периферик веноз қонидан ДНК ажратиб олиниб, унда LEP гени G2548A полиморфизмини аниқлаш реал вақт тартибидаги полимераз занжирли реакция (Real-Time PCR) усулида амалга оширилди. Олинган натижалар SPSS 26.0 дастури ёрдамида статистик қайта ишланди. Аллел ва генотиплар учраш даражасининг Харди-Вайнберг мувозанатига мослиги χ^2 мезони ёрдамида текширилди. Кардиоваскуляр хавф омили нисбатини баҳолаш учун нисбий имконият (OR) ва 95%ли ишончлилик оралиғи (95% CI) ҳисобланди. Олинган натижалар $p<0,05$ бўлганда ишончли деб баҳоланди.

Тадқиқот натижалари ва мухокама.

Кузатувдаги МС ва КВК мавжуд гуруҳида LEPR генининг Q223R полиморфизми (Q бу ерда глутамин (Gln); R бу – аргинин (Arg)) ни QQ, QR ва RR генотиплари учраш сони

аниқланганда, уларни тарқалганлиги мос равишда 38,4; 35,7 ва 25,9% ни ташкил этди. Кардиоваскуляр касалликлар аниқланмаган МС гуруҳида ушбу нисбат мос равишда 40,9; 45,5 ва 13,6%га тенг бўлди. Назорат гуруҳида ушбу полиморфизмнинг генотиплари 57,5% - QQ; 32,5% - QR ва 10,0% - RR шаклида учради. МС ва КВК мавжуд гуруҳида полиморфизмнинг Q аллели 58,5%, R аллели 41,5% ҳолатларда учраган бўлса, МС гуруҳида Q аллели - 63,6%, R аллели - 36,4%, назорат гуруҳида Q аллели 73,8%, R аллели 26,2% ҳолларда аниқланди (1 - жадвал).

1-жадвал.

Тадқиқотга жалб этилган беморларда LEPR гени Q223R полиморфизмининг аллел ва генотипларини учраш даражаси

Аллел, генотип	МС + КВК		МС КВКсиз		Назорат гуруҳи	
	n=112	%	n=88	%	n=40	%
QQ	43	38,4	36	40,9	23	57,5
QR	40	35,7	40	45,5	13	32,5
RR	29	25,9	12	13,6	4	10,0
Q	126	58,5	112	63,6	59	73,8
R	98	41,5	64	36,4	21	26,2

QQ генотипи МС ва КВК гуруҳида ушбу касаллик ривожланишига нисбатан хавф омили сифатида учраши 0,623ни, назорат гуруҳида унинг учраши 1,353ни ташкил этди, яъни соғломлар шахсларда ушбу генотип МС ва КВК гуруҳига нисбатан 2,2 баробар кўп учради. Бу эса QQ генотипини МС ва КВК юзага келишига нисбатан протектив ҳусусиятга эгалигини кўрсатади (χ^2=4,4; OR=0.46; CI 95% - 0,221 - 0,959; p=0,037).

QR генотипини хавф омили сифатида учраши МС ва КВК гуруҳида 0,556, назорат гуруҳида 0,481ни ташкил этди. Мазкур генотип гарчанд МС ва КВК гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 1,15 баробар кўп учраган бўлсада, ушбу фарқ ишончли бўлмади (χ^2=0,13; OR=1,1; CI 95%-0,536-2,483; p=0,714).

RR генотипини МС ва КВК гуруҳида хавф омили сифатида учраши 0,349 ни, назорат гуруҳида 0,111 ни ташкил этиб, ушбу генотипни ташувчиларда МС ва КВК ривожланиш эҳтимоли 3,2 баробарга юқорилиги маълум бўлди (χ^2=4,9; OR=3,2; CI 95% - 1,030-9,601; p=0,027).

R аллелини МС ва КВК гуруҳида учраш хавфи 0,778ни, назорат гуруҳида 0,356 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел иштирокида касаллик ривожланиш хавфи 2,2 баробарга юқорилиги маълум бўлди (χ^2=7,9; OR=2,2; CI 95% - 1,244 - 3,840; p=0,006).

Q аллелини МС ва КВК гуруҳида учраш хавфи 1,286, назорат гуруҳида 2,810 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел назорат гуруҳида МС ва КВК гуруҳига нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа Q аллелини соғлом шахсларда кўпроқ учраши, касаллик ривожланишига нисбатан протектив ҳусусиятга эгалигини англатади (χ^2 = 7,8; OR=0,5; CI 95% - 0,260 - 0,804; p=0,006).

МС гуруҳида QQ генотипи назорат гуруҳига нисбатан 2 баробарга кам учради (χ^2=3,1; p=0,08). Ушбу гуруҳда QR генотипи назорат гуруҳига нисбатан 1,7 баробарга кўп учради (χ^2=1,9; p=0,165). Шунингдек, RR генотипи МС гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баробарга кўп учрасада, ушбу генотип ва касаллик ривожланиши ўртасида ишончли боғлиқлик топилмади (χ^2=0,34; p=0,558).

R аллелини МС гуруҳида учраш хавфи 0,571 ни, назорат гуруҳида 0,356 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел иштирокида касаллик ривожланиш хавфи 1,6 баробарга юқорилиги маълум бўлди (χ^2=2,6; OR=1,6; CI 95% - 0,894 - 2,882; p=0,112).

Q аллелини МС гуруҳида учраш хавфи 1,750, назорат гуруҳида 2,810 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел назорат гуруҳида МС гуруҳига нисбатан 1,6 баробар ишончли кўп

учради. Бу натижа Q аллелини МС ривожланишига нисбатан протектив ҳусусиятга эгалигини англатади (χ^2 = 2,6; OR=0,6; CI 95% - 0,347 – 1,118; p=0,108).

Демак, LEPR генининг Q223R полиморфизмини Q ёввойи аллели QQ генотипи МС ва унинг оқибатида юзага келадиган кардиоваскуляр касалликларга нисбатан протектив (ҳимоявий) ҳусусиятга эгалиги, R мутант аллели МС ва КВК касалликлар мавжуд беморларда назорат гуруҳидаги соғлом шахсларга кўп учрайди, шунингдек, RR генотипини ташувчиларда МС ва КВК ривожланиш эҳтимоли соғлом шахсларга нисбатан 3,2 баробар юқори эканлиги маълум бўлди.

Гуруҳларда LEPR гени Q223R полиморфизми генотипларини учрашига қараб, клиник - метаболик ва гормонал кўрсаткичлар ўзаро қиёсланганда қуйидагилар қайд этилди (2-жадвал).

2-жадвал.

Гуруҳларда LEPR гени Q223R полиморфизми генотипларини учрашига қараб, клиник-метаболик ва гормонал кўрсаткичларни қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар	RR, n=29	QR, n=40	QQ, n=43	Назорат гуруҳи, n=40
ТВИ, кг/м2	36,2±0,2***	32,3±0,3	27,6±0,5	25,4±0,3
Бел айланаси, см	104,2±1,2**	101,3±1,3	92,4±1,2	89,9±1,3
САБ	139,3±1,0**	121,5±1,2	115,5±0,9	110,1±1,1
ДАБ	94,5±1,2**	76,0±1,1	67,8±0,9	73,1±0,6
ВСИ, бирлик	4,4±0,1***	3,2±0,1	2,1±0,1	1,1±0,2
Перипрандиал қанд, ммоль/л	6,0±0,02*	5,8±0,1	5,2±0,1	4,3±0,05
Умумий холестерин, ммоль/л	6,4±0,1*	5,8±0,1	4,9±0,1	4,0±0,1
ТГ, ммоль/л	3,1±0,04*	2,7±0,1	2,0±0,06	0,9±0,02
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,05**	3,3±0,06	2,9±0,06	2,1±0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,01	1,1±0,01	1,2±0,02	1,5±0,01
Лептин, нг/мл	50,7±0,8***	41,0±0,9	31,7±0,8	11,9±0,7
Инсулин, mlu/l	21,2±0,3***	15,4±0,4	10,1±0,2	8,2±0,3
HOMA-IR	5,8±0,1***	4,3±0,1	2,6±0,1	2,4±0,1

*Изоҳ: Р - кўрсаткичлар фарқи ишончлилиги. * - p<0,05; p<0,01; p<0,001.*

МС ва КВК гуруҳида LEPR гени Q223R полиморфизмининг RR генотипини сақловчиларда тана вазни индекси QR ва QQ генотипларини ташувчиларга нисбатан мос равишда 1,12 ва 1,31 баробарга, назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан 1,42 баробарга юқорилиги қайд этилди (p<0,001). Мазкур генотип ташувчиларда бел айланаси кўрсаткичи QR ва QQ генотипларини сақловчиларга нисбатан 2,9 ва 12,7% га, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 15,9%га баландлиги аниқланди (p<0,01). RR генотипини сақловчиларда систолик ва диастолик артериал қон босими (АҚБ) кўрсаткичлари QR ва QQ генотипи аниқланган беморларга нисбатан ишончли юқорилиги, шунингдек, ушбу гуруҳда 27,6% ҳолларда АҚБнинг нон-диппер (Non-dipper) профили, 13,8% ҳолларда найт-пикер (Night-peaker) профили аниқланган бўлса, QR ва QQ генотипи ташувчиларда ушбу нисбат мос равишда 12,5; 7,5% ва 9,4; 4,7% ни ташкил этди (p<0,01). ВСИ RR генотипини ташувчиларда 4,4±0,1 ни ташкил этиб, QR ва QQ генотипини ташувчиларга нисбатан 1,4 ва 2,1 баробар, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 4

баробарга юқорилиги маълум бўлди(p<0,001). Худди шу каби перипрандиал глюкоза, умумий холестерин, триглицерид, паст зичликдаги липопротеинлар RR генотипини ташувчиларда QR ва QQ генотипини сақловчиларга нисбатан ишончли юқорилиги, зичлиги паст липопротеинлар эса пастлиги қайд этилди (p<0,05). Қон зардобидаги лептин миқдори RR генотипини ташувчиларда QR ва QQ генотипини сақловчиларга нисбатан мос равишда 23,6 ва 60,0%га (p<0,001), инсулин миқдори қиёсий гуруҳларга нисбатан мос равишда 5,8 ва 11,1 mlu/l га юқорилиги қайд этилди (p<0,001). Ушбу мутоносибликка ҳамоҳанг HOMA-IR индекси RR генотипини ташувчиларда назорат гуруҳи кўрсаткичидан 2,4 баробарга юқори бўлса, QQ генотипини сақловчиларда ушбу кўрсаткич меъёрида эканлиги маълум бўлди(p<0,001).

Демак, МС ва унинг негизида ривожланган кардиоваскуляр касалликлар мавжуд беморларда LEPR гени Q223R полиморфизми патогенетик аҳамиятга эгалиги, RR генотипи семизлик, АҚБни ошиши, метаболик бузилишлар, жумладан липид ва углеводлар алмашинувини бузилиши, қон зардобидаги лептин ва инсулин миқдорини ошиши негизида инсулинга резистентлик ҳолати билан, QQ генотипи эса МСни турғун кечиши билан ҳамоҳанглиги маълум бўлди.

Маълумки, лептин физиологик ҳолатларда гипоталамус ядроларидаги рецепторларга таъсир қилиб, анорексиген нейропептидлар синтезини кучайтиради ва орексиген омилларни қамал қилади. Шунингдек, лептин рецепторларининг турли изошакллари (LEPRb) ҳам гипоталамусда экспрессияланади [15,16]. Агар LEPR генида мутация ёки функционал полиморфизм мавжуд бўлса, лептин миқдори қонда жуда юқори бўлса-да, сигнал ҳужайра ичига тўлиқ узатилмайди. Бу ҳолат гиперлептинемия ва лептинга резистентликни келтириб чиқаради [16,17]. Бизнинг тадқиқотимизда LEPR гени Q223R полиморфизми генотипларига боғлиқ ҳолда МС ва унинг оқибатида юзага келган кардиоваскуляр касалликлар юзага келган беморларда касаллик кечиши бир биридан фарқланиши маълум бўлди ва илгари ўтказилган тадқиқотлар маълумотларини тўлдирди [3,12,13]. Дарвоқе, ўзбек миллатига мансуб аҳолининг генофонди ўзига хос бўлиб, этник ҳамда генетик жиҳатдан европеоид ва монголоид ирқлардаги генетик маркерларни ўчраши фарқланади. Бу эса МС ва КВК ривожланишида муҳим ҳисобланади [3,13]. Ўтказилган маҳаллий тадқиқотларда келтирилишича, ўзбек популяциясида LEPR гени Q223R полиморфизми (rs1137101) нинг Q (Gln) ёввойи аллелининг учраш сони 55-65% [3,6], R (Arg) мутант аллелининг учраши 25-45% ни ташкил этади [3]. Шунингдек, МС аниқланган шахсларда гомозигот мутант - RR ва гетерозигот - QR генотиплари назорат гуруҳидаги соғлом шахсларга нисбатан статистик ишончли даражада кўп учраши аниқланган [3,6,12,13]. Бизнинг тадқиқотимизда ушбу полиморфизмнинг RR генотипини ташувчиларда МС ва КВК ривожланиш хавфи 3,2 баробарга юқорилиги (χ^2=4,9; p=0,027) ва мазкур касалликлар ривожланишига нисбатан агрессив ҳусусиятга эгалиги, QR генотипи ушбу гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 1,15 баробар кўп учраган бўлсада оралиқ ҳолатни эгаллаганлиги (χ^2=0,13; p=0,714), QQ генотипи эса МС ва КВК ривожланишига нисбатан протектив самара кўрсатиши (χ^2=4,4; p=0,037) маълум бўлди. Бундан ташқари, бизнинг ўзбек популяциямизнинг дастурхони углевод ва ҳайвон ёғлари асосида тайёрланган таомларга бой бўлганлиги ва ёши кексаларимизда гиподинамия каби хавф омиллари LEPR гени мутациясининг салбий таъсирини янада кучайтириши мумкин [3,13]. Бинобарин, ўтказилган қатор тадқиқотларда LEPR гени Q223R полиморфизмини мутант R аллели ва гомозигот RR генотипларини ташувчиларда гиперлептинемия, инсулинга резистентлик негизида симпатик асаб тизимини фаоллашиши, буйрак найчаларида натрий резорбциясини кучайиши ва оксидатив стресс жараёнларини фаоллашиши ҳисобига юрак – қон томир касалликлари юзага келиши эҳтимоли ишонарли даражада ортиши асосланган бўлиб [4,6,7,15,16,18], бизнинг

тадқиқотимизда ушбу полиморфизмнинг RR генотипини ташувчиларда тана вазни индекси ва абдоминал семизлик даражасини юқорилиги, гиперлептинемия, инсулинга резистентлик, дислипидемиянинг хавфли типлари QR ва QQ генотип ташувчиларга нисбатан кўп учраганлиги яққол кўзга ташланди ва юқоридаги маълумотларни айрим жиҳатларини тасдиқлади. Маълумки, гиперлептинемия шароитида симпатик асаб тизими ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллашиб [19], эндотелий дисфункцияси, оксидатив стресс, кислороднинг фаол шаклларини ҳосил бўлиши тезлашиб, атерогенез кучаяди [11,20]. Бу жараёнлар мажмуаси пировард оқибатда миокард гипертрофияси, фибрози ва сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишига сабаб бўлади [18]. Дарҳақиқат, ўтказилган тадқиқотларда RR генотип ташувчиларда абдоминал семизлик негизида юракни патологик ремоделланиши, хусусан чап қоринча гипертрофияси QQ генотипли беморларга нисбатан вақтлироқ ривожланиши ва тезда нохуш кардиваскуляр касалликлар ривожланиши билан ҳамоҳанглиги қайд этилган бўлиб [12,13,19], бизнинг тадқиқотимизда ҳам ушбу мутант аллел ва гомозигот RR генотип ташувчиларда АҚБни QR ва QQ генотип ташувчиларга нисбатан баландлиги, унинг суткалик кўрсаткичларида нон-диппер ҳамда найт - пикер профиллари мос равишда 12,5 ва 7,5% ҳамда 9,4 ва 4,7% га кўп учраганлиги қайд этилиб, юқоридаги маълумотларни тўлдирди. Бу жараёнлар нафақат кардиоваскуляр касалликларни нохуш кечишини, балки ўткир юрак-қон томир ҳодисалар ривожланиш хавфини кескин оширади [25-30].

Хулоса қилиб айтганда, лептин рецептори генининг Q223R (rs1137101) полиморфизми метаболик синдром оқибатида юрак-қон томир касалликлари ривожланишида муҳим ва мустақил генетик хавф омили ҳисобланади. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда ушбу полиморфизмнинг мутант R аллели ва RR гомозигот генотипларини учраш сони тана вазни индексини юқорилиги, семизлик, гиперлептинемия ва лептинга резистентлик билан ҳамоҳанглиги, уларни ташувчи аҳоли орасида симпатик асаб тизими, эндотелиал дисфункция, тизимли яллиғланиш ва оксидатив стресс жараёнларини яққол фаоллиги оқибатида юрак-қон томир касалликлари ва ўткир юрак-қон томир ҳодисалари кўпроқ учраши маълум бўлди. Полиморфизмнинг QQ генотипи МС ва КВК юзага келиши ва кечишига нисбатан ҳимоявий ҳусусиятга эгалиги аниқланди. Шундай экан, ушбу генетик маркерни амалиётга тадбиқ этилиши МС мавжуд беморларда кардиоваскуляр хавфни персоналлаштирилган тарзда баҳолаш, касалликларни эрта ташхислаш ва нохуш кечишини прогнозлаш ҳамда даволаш самарадорлигини ошириш имконини беради.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР.

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheets. // WHO Genéve/ - 2024.

2. Smith J.A. et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Molecular Perspective. // Circulation Research. – 2023. – Vol.132(4). – P. 455-472.

3. Association of the Human Leptin Receptor Gene (rs1137101; Gln223Arg) Polymorphism and Circulating Leptin in Patients with Metabolic Syndrome. // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2022. – Vol.38(4). – P. 505 - 511.

4. Meta-analysis investigating the impact of the LEPR rs1137101 polymorphism on obesity risk. // ScienceDirect Heliyon. – 2024. – Vol.10(6). - e28440.

5. Leptin receptor rs1137101 polymorphism and altered leptin-sOb-R profile in cardiometabolic disorders. // Frontiers in Endocrinology. – 2026. – Vol.17. – e1693265.

6. Association of leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism with insulin resistance in Central Asian populations. // Archives of Medical Science. – 2023. – Vol.19(3). – P. 612-620.

7. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism in youth-onset Type 2 Diabetes. // PMC Diabetes Mellitus. – 2025. – Vol. 12(2). – P. 145-156.

8. LEP rs7799039 and LEPR rs1137101 gene variants and their association with clinical findings of Metabolic Syndrome. // Laboratory Medicine. – 2024. – Vol.56(1). – P.37-43.

9. Leptin receptor polymorphisms: Unravelling the genetic transition from metabolically healthy to unhealthy obesity. // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol.36(1). – P. 22-35.

10. Cardiovascular Risk and Diseases in Patients With Genetic Variants in the Leptin-Melanocortin Pathway. // Mayo Clinic Proceedings. – 2023. – Vol. 98(4). – P. 541-553.

11. Role of Leptin and Leptin Receptor Signaling in Cardiovascular Diseases. // PMC Cardiovascular Medicine. - 2023. – Vol.10. – e732592.

12. Leptin receptor gene expression and its association with conventional cardiovascular risk markers. // Genetics and Molecular Research. – 2026. – Vol.25(15). – P.102 -114.

13. Gene Polymorphisms of LEP, LEPR, and FTO in the Predisposition to Obesity and Cardiometabolic Risk. // MDPI Diagnostics. - 2024. – Vol.14(2). – P.188.

14. Evaluation of Adipokine Status and Leptin Receptor Gene Variants in Patients with Metabolic Dysfunction. // MDPI Diagnostics. - 2025. – Vol. 15(9). – P.1154.

15. The association of LEPR Q223R polymorphism with type 2 diabetes susceptibility and lipid profiling. // Journal of Diabetes and Its Complications. – 2022. – Vol. 36(8). – P.108211.

16. Exploring LEPR Gene rs1137100 and rs1137101 Polymorphisms in Cardiometabolic Risk Stratification. // ScienceDirect Metabolic Syndrome. – 2026. – Vol.18(3). – P. 201- 215.

17. Single nucleotide polymorphisms in leptin receptor gene and risk of coronary artery disease: A systematic review. // Journal of Human Hypertension. – 2023. – Vol.37(2). – P.89 - 98.

18. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms in heart failure with normal ejection fraction. // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43(1). – P.744 -752.

19. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism and risk of hypertension: An updated meta-analysis. // American Journal of Hypertension. - 2023. – Vol. 36(5). – P.291 - 303.

20. The leptin receptor Gln223Arg polymorphism (rs1137101) mediates postprandial lipaemia and endothelial function in males. // Atherosclerosis. – 2022. – Vol.315. – P.45 - 52.