ISSN: 2181-4007
www.tnmu.uz

THE JOURNAL OF HUMANITIES & NATURAL SCIENCES

GUMANITAR VA TABIIY FANLAR JURNALI

ISSUE 38
VOLUME 1
2026



Informing scientific practices around the world through research and development

TIBBIYOT
NASHRIYOTI
MATBAA UYI

Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali

Journal of humanities & natural sciences

ISSN: 2181–4007 (print)

ЖУРНАЛ ГУМАНИТАРНЫХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

№ 38 (10), 2026. Vol. 1

Jurnal O‘zbekiston Respublikasi Prezidenti Administratsiyasi huzuridagi Axborot va ommaviy kommunikatsiyalar agentligi tomonidan ro‘yxatdan o‘tkazilgan (guvohnoma № 040226).

Jurnal O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan 2023 yil 5 maydan tibbiyot fanlari bo‘yicha dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlar ro‘yxatiga kiritilgan (OAK Rayosatining 337–son qarorga asosan).

Журнал зарегистрирован Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан (свидетельство № 040226).

Журнал включен в перечень научных изданий, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций по медицинским наукам с 5 мая 2023 года Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан (Согласно решению № 337 Президиума ВАК).

TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI
O‘zbekiston Respublikasi. Toshkent shaxri. Olmazor tumani. Farobiy ko‘chasi – 2. 100109
Tel.: (+998–91) 164–24–40, (+998–71) 214–90–64,
vebsayt: www.tnmu.uz, e–mail: asmehrid@gmail.com

TAHRIRIYAT JAMOASI

BOSH MUHARRIR:
D.Sc., professor
Gaybullayev Asilbek Asadovich

TAHRIRIYAT RAISI:
D.Sc., professor
Madazimov Madamin Muminovich

BOSH MUHARRIR O‘RINBOSARI
D.Sc., professor
Teshaev Oktyabr Ruxillaevich

MA'SUL KOTIB
Aslonova Zebiniso Anvarovna, Ph.D., dotsent
Xegay Lyubov Nikolaevna, t.f.n., dotsent

TAHRIRIYAT HAY'ATI A'ZOLARI

D.Sc., professor (Litva)	Pavalkis Dainius
D.Sc., professor (Portugaliya)	Megalhayz Tereza
D.Sc., professor (Hindiston)	Syed Naqi Abbas
D.Sc., profesor (Yaponiya)	Ayji Mano
D.Sc., professor (O‘zbekiston)	Boymurodov Shuhrat Abdujalilovich
D.Sc., professor (O‘zbekiston)	Shukurov Farxad Ishkulovich
D.Sc., profesor (O‘zbekiston)	Ergashev Ulug‘bek Yusufjonovich
D.Sc., professor (O‘zbekiston)	Ruziev Sherzod Ibodullaevich
D.Sc., professor (O‘zbekiston)	Nazarov Azadbek Axmedovich
D.Sc, professor (O‘zbekiston)	Muftaydinov Kiyomidin Xamdamovich
D.Sc., professor (Rossiya)	Nikonova Lyudmila Ivanovna
D.Sc, professor (O‘zbekiston)	Rasulova Marguba Ilxamovna
D.Sc., dotsent (O‘zbekiston)	Zufarov Aziz Alimjanovich
D.Sc., dotsent (O‘zbekiston)	Salaxiddinov Kamoliddin Zuxriddinovich
D.Sc., dotsent (O‘zbekiston)	Muradkasimova Kamola Shuhratovna
D.Sc., dotsent (O‘zbekiston)	Usmanova Durdona Djurabaevna
D.Sc., dotsent (O‘zbekiston)	Omonova Umida Tulkinovna
D.Sc., dotsent (O‘zbekiston)	Daminova Kamola Maratovna
D.Sc., dotsent (Meksika)	Velázkez Virna Vilchis
D.Sc., dotsent (O‘zbekiston)	Umarxodjaev Fatxulla Rixsixodjaevich
D.Sc., dotsent (O‘zbekiston)	Zufarova Zukhra Khabibullaevna
D.Sc. (O‘zbekiston)	Mahkamova Dilbar Kamaldjanovna
t.f.f.d., dotsent (O‘zbekiston)	Iskandarov Sherzod Abdig‘anievich
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Karimdjanova Guzal Akmaldjanovna
Ph.D., professor (O‘zbekiston)	Akramova Nozima Akramovna
Ph.D., professor (O‘zbekiston)	Gaybullayev Elbek Azizbekovich
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Iriskulova Elmira Uraimkulovna
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Abdullayeva Shakhlo Kurbanburiyevna
f–m.f.n., dotsent (O‘zbekiston)	Bazarbaev Muratali Irisalievich
f.f.n., dotsent (O‘zbekiston)	Oltiev Temir Jonimboevich
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Abdukadirova Ikbol Kamaldjanovna
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Xalillaev Adilbek Kurambaevich
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Kobilova Feruza Nasrullaevna
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Azizova Fotimaxon Saidbaxramovna
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Akromov Ulug‘bek Sharobiddinovich
Ph.D., dotsent (O‘zbekiston)	Ismailova Mahfuza Ubaydullaevna
t.f.n. (O‘zbekiston)	Muftaydinova Shaxnoza Kiyomiddinovna
Ph.D. (O‘zbekiston)	Turamuratova Iroda Ilxombaevna
Ph.D. (O‘zbekiston)	Ismailova Jadida Axmedjanovna
Ph.D. (O‘zbekiston)	Jo‘raev Abdunazar Xatamnazarovich
Ph.D. (O‘zbekiston)	Babaraximova Sayyora Boriyevna
Ph.D. (O‘zbekiston)	Nuraliev Farid Nekkadamovich

МУНДАРИЖА – ОГЛАВЛЕНИЕ – CONTENTS

МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Kholdosheva M.N., Sadikhova Z.Sh. / Age-related features of the morphological structure of the bronchi of children of different ages 6

Худжанов Ш.К., Джураев Ж.А., Саттаров Ш.Қ., Соатов И.О. / Ўткир риносинусит билан касалланган болаларда иммунологик кўрсаткичлар натижалари таҳлили 10

Saidov A.B., Muxsinova M.X. / Yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda tug‘ma qizilo‘ngach atreziyasida kuzatiladigan morfologik o‘zgarishlarning qiyosiy tavsifi 16

Боймурадов Ш.А., Ашуров О.Д. / Тизимли касалликлар фонида ривожланган сўлак бези яллиғланиш касалликларини лаборатор текшириш усуллари таҳлили 22

Djurayev J.A., Soatov I.O. / Analysis of clinical examination findings in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 28

Шукурхужаева Д.Н. / Клиническая значимость оценки ангиогенного биомаркера в диагностике и ведении беременности, осложнённой синдромом ограничения роста плода 33

Суюнов А.А., Музаффаров Ж.Ш. / Результаты современной реперфузионной терапии и профилактика осложнений при остром инфаркте миокарда 43

Суюнов А.А., Музаффаров Ж.Ш. / Оценка сердечно-сосудистого риска у пациента с сахарным диабетом: клиническое наблюдение 48

Калжанов М.М., Бахриев И.И. / Особенности содержания гемина в мягких тканях забрюшинного пространства при прижизненных травматических кровоизлияниях 53

Orziqulova Sh.A. / Triglitserid-glyukoza indeksining metabolik sindromda ahamiyati 57

Хайдарова Д.К., Садуллаев Д.И. / Роль гипоксия-индуцированного окислительного стресса и митохондриальной дисфункции в формировании когнитивных нарушений при хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой коморбидности 61

Мухиддинов А.Л., Казакова Н.Н. / Динамика микробиоценоза полости рта при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у больных желчнокаменной болезнью 69

Нематов Д.А., Акрамов В.Р. / Сон суяги проксимал қисми синишлари бўлган кекса беморларда мажмуавий даволаш тактикасининг клиник-функционал натижаларга таъсири 73

Hasanov K.S., Djumayev K.Sh. / Sut bezi saratoni metastazlarida o‘pka to‘qimasining strukturaviy qayta qurilishi: eksperimental tadqiqotlar tahlili 78

Najmutdinova D.K., Mahmadullayeva Sh.S. / Tuxumdonlar polikistoz sindromi bo‘lgan ayollarda normoglikemik insulinrezistentlik: homa-ir, glyukoza va glikirlangan gemoglobin ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi nomuvofiqlikning retrospektiv tahlili 85

Xodjiyeva D.T., Muhamadiyeva F.Sh. / Uch shoxli nerv nevralgiyasida og‘riqning xronizatsiyasi va vegetativ-psixoemotsional disfunksiyaning neyrobiologik asoslari 93

Kaliyeva S.O‘. / Semizlik bilan bog‘liq saqlangan chiqarish fraksiyali yurak yetishmovchiligini davolashda inkretin asosidagi terapiya: klinik samaradorlik, xavfsizlik va istiqbollar (adabiyotlar tahlili) 99

Ходжамова Г.А., Бабаматова Х.У. / МРТ-скоринговые системы в неинвазивной дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований мягких тканей: обзор литературы . 106

Karimova Z.X., Turajanova Z.A., Musaeva N.I. / Koxlear implantatsiyadan keyingi eshitish-nutq reabilitatsiyasida yosh, nutq protsessorini sozlash va data logging ko‘rsatkichlarining ahamiyati 112

Uzakov Dj.K. / Qandli diabet fonida oyoqlarning yiringli-septik zararlanishlarida fenotipga asoslangan gemodinamik korreksiya va klinik natijalar 120

Ходжаева С.Х., Халимова З.Ю. / Двухуровневый алгоритм стратификации риска когнитивного снижения при метаболическом синдроме для первичного и специализированного звеньев здравоохранения 125

Абдуллаева Ч.А., Жураев М.И. / Молекулярно-генетические маркеры в прогнозировании исходов ишемической болезни сердца при коморбидном сахарном диабете 2 типа 131

Хушбоков А.Ч. / Искусственный интеллект в оториноларингологии: современные возможности, клиническое применение и перспективы развития 136

Ахмедов Ж.М. / Возрастные особенности антропометрических показателей различных отделов позвоночного столба у мальчиков в возрасте от 11 до 16 лет 144

Кутлиева Ф.А., Рахманов А.Х. / Экспериментальная оценка острой токсичности препарата «ЦелАгрип» у животных предпубертатного возраста 148

Исламова М.С., Буранова Д.Дж., Акбарова Г.П. / Микробиота кишечника как медиатор метаболического синдрома и ренальной дисфункции 154

Султанов А.М., Алтыбаев У.У., Кариев Г.М., Исмаилова Р.О., Усмонжонова Д.Х. / Неукротимая икота как раннее проявление эпендимомы IV желудочка с преходящим усилением после резекции: клиническое наблюдение 160

Исабаева Д.Х., Мухсинова М.Х., Зафарова М.З. / Бронхиолит и острая бронхиальная обструкция у детей раннего возраста: обзор современных литературных данных 168

Собиров Ш.Ю., Худайназаров Д.М., Мухамедов К.С. / Прогностическая модель выбора видеоторакоскопического доступа при туберкулёзе лёгких 173

Рустамова Ж.Т. / Митохондриальная дисфункция при психических расстройствах: от клеточной биоэнергетики к клинической психиатрии 178

Саидова Ш.А., Зуфаров П.С., Мовлонова З.Н. / Влияние дапаглифлозина на стеатоз печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболической дисфункцией-ассоциированной жировой болезнью печени 195

Худайназаров Д.М. / Сравнительная оценка непосредственных результатов vats и открытых операций при туберкулёзе лёгких 203

Рашидов Р.А., Ибрагимов И.А. / Разработка и валидация интерпретируемой ансамблевой модели машинного обучения для поддержки выбора типа эстетической реставрации зубов фронтальной группы 208

Ядгарова Ш.Ш. / Судебно-медицинская иридодиагностика как вспомогательный метод при экспертной оценке суицидальных случаев 214

Керималы кызы Майрамкан, Узаков О.Ж., Ахмаджонова Г.М. / Психоэмоциональный статус и тревожность беременных с COVID-19: особенности в условиях высокогорья по данным шкалы Спилбергера-Ханина 218

Ахмедов С.С. / Клинико-патологические характеристики и исходы лечения глиобластом в условиях Узбекистана 230

Алимова Р.М., Мухсинова М.Х. / Клинико-диагностические аспекты малых аномалий сердца у детей 237

Karimov J.S., Nadjimutdinova N.Sh., Inoyatova F.I. / Objective assessment of sensorineural hearing loss and evaluation of hearing aid efficacy in preschool and school-aged children 243

Usmonova B.U., Inagamov S.A., Obidov M.O., Sobirov B.B. / Bolalarda fallo tetradasi radikal korreksiyasidan keyingi erta davrda bolalarda o‘ng qorincha funksiyasi exokardiografik ko’rsatkichlarining o’zgarishi 247

Каримов Ж.И., Ашурова Д.Т. / Поздняя манифестация, гипореактивность и замедленное разрешение: клинический фенотип внебольничной пневмонии у детей с нарушением микронутритивного статуса 253

Сидикова Н.М., Рузиева Н.Х. / Митохондриальная дисфункция как интегрирующее звено патогенеза привычного невынашивания беременности 258

Юлдашева Д.Ю., Якубова К.Т. / Оптимизация комплексной реабилитации женщин с послеродовыми изменениями тазового дна и вульвовагинальной области 263

Парпиева Н.Н., Онгарбайев Д.О. / Ўпка туберкулёзи рецидивининг эрта хавфини прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш 267

Закирова Г.А. / Фенотипические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 274

Сулайманов Д.А., Сабиров Дж.Р., Исломов С.Т. / Некоторые иммунологические аспекты поведения рака щитовидной железы 280

Sulaymanov D.A., Sabirov J.R., Yigitaliyev A.B., Islomov S.T. / Qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarda immunitetning yallig‘lanish markerlari va gender jihatlarini o‘rganish tahlili 287

Azizova D.M., Rabimova Z.Sh., Abdullayeva S.R., Ilhomova M.A., Davlataliyeva O.B. / Effect of different dietary regimens on blood insulin levels in rats with metabolic syndrome 293

Kenjayev O.O. / Bronxial astma va interstitsial o‘pka fibrozini tashxislashda instrumental tekshiruvlarning ahamiyati 297

Musayev F.T. / Surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi kuchayishi va zotiljamda antibiotik boshqaruvi 301

Мусашайхов У.Х., Арипов О.А., Кадирова М.М. / TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизмининг юрак ишемик касаллиги фонида сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши ва клиник кечиши билан боғлиқлиги 305

Мухамадиева Д.С., Сабиров Дж.Р., Умарова С.С. / Патофизиологические механизмы ремоделирования и обратного ремоделирования левого желудочка: патогенез и эхокардиографическая верификация 310

Рахмонов И.А., Мажидова Ё.Н. / Мозжечковые и экстрапирамидные нарушения у лиц молодого возраста с полинаркоманией 317

Рахмонов И.А., Мажидова Ё.Н. / Эффективность комплексной терапии неврозоподобных расстройств при полинаркомании с применением биоакустической коррекции 321

Мусашайхов У.Х., Хамидов Д.А., Бобоев К.Т., Набиева Д.А. / Полиморфизм гена EDN1 как фактор генетической предрасположенности к нестабильной стенокардии 325

Ташкенбаева Н.Ф., Курбанов Р.Д. / Качество жизни и функциональный резерв у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ожирением в контексте кардиометаболической дисфункции 330

Тожиддинов Х.С., Мусашайхова Ш.М., Арипов О.А., Бобоев К.Т. / Юрак ишемик касаллиги ривожланишида SLC2A9 гени G/A полиморфизмининг клиник-прогностик аҳамияти 337

Адихамжонов Ш.Б., Ибрагимов Н.К., Тошбоев Ш.О. / Фенотип-ориентированный алгоритм коррекции гемодинамики при трансуретральной резекции предстательной железы у пожилых пациентов: сравнительное когортное исследование 342

Эргашев Х.М., Ибрагимов Н.К., Тошбоев Ш.О. / Гемодинамика и гемостаз у многорожавших беременных с анемией при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии: корреляционный анализ 350

Атамуратов А.К., **Эргашев Н.Ш.**, **Хомидов Ф.К.** / Рациональная антибиотикопрофилактика, санация урогенитального тракта и иммунотропная терапия в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений у детей с аноректальными мальформациями: клиническая эффективность и динамика цитокинов 356

Отамурадов Ф.А., **Ракҳмонов С.А.** / Болаларда туғма гидронефрознинг клиник шакллари, нефросклероз маркери TGF-β1 ва операциядан кейинги реабилитация дастурининг узоқ муддатли натижаларга таъсири 363

Асатулаев А.Ф., Ризаев Ж.А. / Качество жизни больных раком желудка в течение года после радикальной операции: роль объёма вмешательства и послеоперационных осложнений 371

МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

AGE-RELATED FEATURES OF THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE BRONCHI OF CHILDREN OF DIFFERENT AGES

Kholdosheva Maftuna Narzulla kizi
Karshi State University (Karshi, Uzbekistan)
Sadikhova Zumrat Shavkatovna – professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The article reports that a number of scientific studies are being conducted to optimize the indicators of postnatal ontogenetic development of the bronchial tubes of the lungs in humans during the second childhood period. Of particular importance in this regard are scientific studies aimed at assessing morphometric indicators of wall morphology of trachea and lung bronchi in school-aged children, morphometric indicators of wall morphology of trachea and lung bronchi in second childhood i.e. 8-12 years of age, morphometric indicators of wall morphology of trachea and lung bronchi in children from birth to According to WHO, child mortality remains one of the main problems in the global healthcare sector. Today, the mortality rate among children aged 8-12 years (second childhood) is 15% per 1,000 children, of which 9.5% of deaths are due to respiratory diseases. In the second childhood (8-12 years old), respiratory diseases are the leading cause of morbidity and mortality, which largely determines the level of child mortality. Lung disease mortality in children in the first childhood period is largely due to complications of their respiratory organs. The respiratory system is one of the main systems in the supply of oxygen to the body and the elimination of carbon dioxide. The bronchi are an important part of the airways, and their morphological structure continues to improve consistently during a child's growth and development. Morphological maturation of the airways continues during childhood.*

Key words: *morphological characteristics, types of bronchi, groups, second childhood, layers of bronchi, histological method.*

TURLI YOSHDAGI BOLALAR BRONXLARINING MORFOLOGIK TUZILISHIGA XOS YOSHGA BOG‘LIQ XUSUSIYATLAR

Qo‘ldosheva Maftuna Narzulla qizi
Qarshi davlat universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Sadiqova Zumrat Shavkatovna – professor
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti *(Toshkent, O‘zbekiston)*

Annotatsiya. *Maqolada tadqiqotlar natijasida aniqlanishicha, ikkinchi bolalik davridagi insonlarda o‘pka bronxlarining postnatal ontogenetik rivojlanish ko‘rsatkichlarini optimallashtirish maqsadida qator ilmiy tadqiqotlar amalga oshirilmoqda. Bu borada maktab yoshidagi bolalarda traxeya va o‘pka bronxlari devorlari morfologiyasi morfometrik ko‘rsatkichlarini, ikkinchi bolalik, ya’ni 8-12 yoshlik davrida traxeya va o‘pka bronxlari devorlari morfologiyasining morfometrik ko‘rsatkichlarini, traxeya va o‘pka bronxlari devorlari morfologiyasining morfometrik ko‘rsatkichlarini baholash hamda tug‘ilgandan to ikkinchi bolalik davrigacha bo‘lgan bolalarda traxeya va o‘pka bronxlarining rivojlanish ko‘rsatkichlari dinamikasini baholash tizimini bashoratlash asosini ishlab chiqishga qaratilgan ilmiy tadqiqotlar alohida ahamiyat kasb etadi. JSST ma’lumotlariga ko‘ra, dunyo tibbiyot sohasida bolalar o‘limi eng asosiy muammolardan biri bo‘lib kelmoqda. Bugungi kunda ikkinchi bolalik (8-12 yosh) yoshdagi bolalar o‘limi darajasi 1000 ta bolaga 15% to‘g‘ri keladi, shundan bolalar nafas yo‘li kasalliklari sababli o‘lim ko‘rsatkichi 9,5% ni tashkil qilmoqda.*

Ikkinchi bolalik (8-12 yosh) yoshdagilar orasida kasallanish va o‘lim ko‘rsatkichida yetakchi o‘rinni asosan nafas olish a’zolaridagi buzilishlar egallaydi, bu asosan bolalar o‘limi darajasini belgilaydi. Birinchi bolalik yoshdagilarda o‘pka kasalligi bilan o‘lim ko‘p jihatdan ularning nafas a’zolari asorati sababli kechadi. Nafas olish tizimi organizmni kislorod bilan ta’minlash va karbonat angidridni chiqarib tashlashda asosiy tizimlardan biri hisoblanadi. Bronxlar havo o‘tkazuvchi yo‘llarning muhim qismi bo‘lib, ularning morfologik tuzilishi bolaning o‘sishi va rivojlanishi davomida izchil takomillashib boradi. Bolalik davrida nafas yo‘llarining morfologik yetilishi davom etadi.

Kalit so‘zlar: *morfologik xususiyatlar, bronxning turlari, guruhlar, ikkinchi bolalik, bronx qavatlari, gistologik usul.*

ISSN: 2181–4007 GUMANITAR VA TABIIY FANLAR JURNALI
TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Кулдошева Мафтуна Нарзулла кизи
Каршинский государственный университет (Ташкент, Узбекистан)
Садикова Зумрат Шавкатовна – профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье показано, что в настоящее время проводится ряд научных исследований с целью оптимизации показателей послеродового онтогенетического развития легочных бронхов у людей во втором детстве. В связи с этим проводится оценка морфометрических показателей морфологии стенок трахеи и легочного бронха у детей школьного возраста, морфометрических показателей морфологии стенок трахеи и легочного бронха в период второго детства, т. е. в возрасте 8-12 лет, морфометрических показателей морфологии стенок трахеи и легочного бронха, а также оценка развития трахеи и легочного бронха у детей от рождения до второго детства. направлена на разработку основы прогнозирования системы оценки динамики показателей особое значение приобретают научные исследования. По данным ВОЗ, детская смертность является одной из основных проблем в мировом здравоохранении. Сегодня уровень младенческой смертности во втором детстве (8-12 лет) составляет 15% на 1000 детей, из которых уровень детской смертности от респираторных заболеваний составляет 9,5%. Среди детей второго детского (8-12 лет) возраста лидирующее место по показателю заболеваемости и смертности занимают преимущественно нарушения со стороны органов дыхания, которые во многом определяют уровень детской смертности. У детей первого года жизни смерть от заболеваний легких во многом обусловлена осложнениями со стороны органов дыхания. Дыхательная система является одной из основных систем организма, обеспечивающей его кислородом и выводящей углекислый газ. Бронхи являются важной частью дыхательных путей, и их морфологическая структура постоянно совершенствуется по мере роста и развития ребенка. В детском возрасте продолжается морфологическое созревание дыхательных путей.*

Ключевые слова: *морфологические особенности, типы бронхов, группы, второе детство, слои бронхов, гистологический метод.*

During childhood, the morphological maturation of the respiratory tract continues. In particular, the second childhood period — 8–12 years of age — is an important period for studying the developmental characteristics of the structural components of the bronchial wall, including the mucous membrane, submucosa, muscular layer, cartilaginous component, and adventitia. Quantitative assessment of age-related structural changes in the bronchi is carried out using morphometry, not just qualitatively. Therefore, a comprehensive study of the morphological and morphometric characteristics of the bronchi in children aged 8–12 years is important for identifying the patterns of postnatal development of the respiratory system. The morphological formation of the respiratory system during childhood is closely related to the overall growth and functional development of the organism. All layers of the bronchial wall may not develop at the same rate. Therefore, the morphometric parameters of the inner diameter of the bronchi, wall thickness, muscle layer, cartilage plates, glands, and blood vessels change with age.

Purpose of the research: study of age-related features of the morphological structure of the bronchi of children of different ages.

Materials and methods: The study was conducted on 61 children's corpses who died in the second year of life, which arrived at the Republican Center for Pathological Anatomy of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in the second quarter of 2025-2026. The resulting children's corpses were studied in children's corpses who died as a result of mainly heart birth defects and other causes that did not have diseases in the pulmonary bronchial pathways. The causes of death and underlying disease have been identified in forensic medicine and pathological anatomy conclusions. The examination material was obtained from the following parts of the lung: the right and left lungs were dissected and examined from the external and internal bronchi to the terminal bronchi of the lobar bronchi. In our study, instrumental (using a caliper), histological and histochemical, and morphometric methods were used. In our study, instrumental (using a caliper), general histological and histochemical, and morphometric methods were used. The obtained materials were fixed in formalin and then 5-8 μm sections were prepared. They were stained with hematoxylin-eosin and Schiff's reaction. The data in the pathoanatomical examination report, outpatient card, medical history, and autopsy reports were comprehensively studied for each case. Passport information (residence address, name, age of the patient, and other necessary information) was obtained from the medical history. The outpatient card collected information about what diseases the patient had and how they were treated before they arrived at the hospital.

Results: In particular, geometric parameters of the bronchi, such as length, internal and external diameter, are still used as key parameters in modern morphometric studies. In our study, we tried to obtain samples of bronchi that were as free of pathological changes as possible and were anatomically well preserved. We also used the following equipment to conduct the study: vernier caliper, millimeter ruler, micrometer, anatomical measuring instruments, and electronic scales. In our study, we prepared the bronchi for organometric examination as follows. First, we determined the anatomical orientation of the bronchial sample before examination and determined the following. - It was determined whether it was the right or left bronchus; - The proximal and distal parts of the bronchus were marked; - The outer surface was carefully examined; - Deformed and damaged parts of the bronchus were noted; - Standard anatomical points for measurement were determined. We also determined the length, external and internal diameter, wall thickness, cross-sectional area, mass, and volume of the bronchi in the organometric examination. Comparison of these indicators by age groups allows us to determine the dynamics of postnatal growth and development of the bronchi.

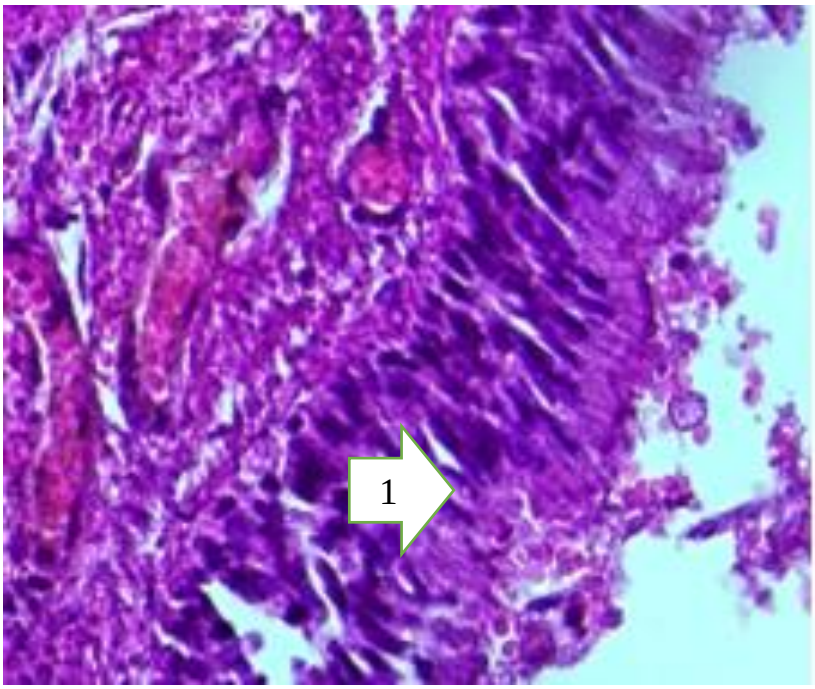


Figure 1. **Bronchiole inside the lung, age 10 years. 1-The covering epithelium is cylindrical, the lamina propria is rich in fibers, and the blood vessels are dilated. Paint: H-E. Category: 10x40**

In group III of our study, which included children aged 11–12 years, it was found that the structural components of the bronchial wall were more developed. It was also found that the bronchial epithelium was well formed and the arrangement of the cells along the layers was relatively orderly. However, the thickness of the mucous membrane and the degree of development of the lamina propria were found to be higher than in previous age groups. In particular, the development of glands in the submucosal layer and their location in the bronchial wall were clearly visible. In addition, an increase in the thickness of the smooth muscle layer and a denser arrangement of muscle fibers were found. It was also identified as a morphological marker associated with the structural strength of the bronchial wall and its functional improvement. In addition, it was observed that the cartilage plates were also well developed, and their area and thickness changed with age. It was also found that in the preparations of bronchi of this age group, the main structural components of the wall are highly formed. In particular, it was observed that the epithelial floor was relatively well developed and the morphological features of the arrangement and nuclei of ciliated cells were clearly visible. At the same time, the development of bronchial glands in the mucous membrane was also noted. It was also found that the smooth muscle floor is thicker compared to previous age groups. In addition, the cartilaginous plates are well-defined and are considered an important structural component that provides the mechanical support function of the bronchial wall. Also, in the 11-12 age group, the morphological structure of the bronchial wall helps to approach a relatively mature state before the transition to the next growth period.

Conclusion: At a young age, it was proven that the wall of the terminal bronchioles is semicircular, with a one-story cylindrical epithelium on one side, the other side is in a state adjacent to the alveoli, improved at the age of two, the covering epithelium turns into a prismatic type, a one-to-one junction consisting of connective tissue and muscle fibers, the private plate of which.

REFERENCES

1. Akinshin I.I., Sinelnikova Ye.V., Chasnыk V.G., Kornishina T.L. Issledovanie vzaimosvyazi ultrazvukovыx fenomenov legkix s pokazatelyami gazoobmena u novorojdennыx detey // Vizualizatsiya v meditsine. - 2020. - T. 2. № 2. - S. 8-17.

2. Altit G., Dansea A., Renaud K., Perreault T., Lands L.S., Santanna G. Patofiziologiya, skrining i diagnostika legochnoy gipertenzii u detey s bronxolegochnoy displaziey (obzor literaturы) // Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2017. № 1 (15). S. 24-38.

3. Amirova V.R., Valiulina A.Ya., Zalalova A.A., Rыbalko O.V. Sostoyanie zdorovya detey pervogo goda jizni, rodivshixsya nedonoshennыmi // Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2019. T. 14. № 1 (79). S. 69-77.

4. Basiy R.V., Vasilev V.A., Zdixovskiy I.A., Dovgyallo Yu.V., Beshulya O.A., Selivanova Ye.S. Anatomiya legkix // Vestnik gigienы i epidemiologii. - 2018. - T. 22. № 4. - S. 87-90.

5. Batman Yu. A., Polyakov K.V., Bessonov D. A., Pavlyuchenko V. V. Morfologicheskie osobennosti legochnoy tkani u nedonoshennыx detey, obuslovlennыe bronxolegochnoy displaziey // Neonatologiya, xirurgiya i perinatalnaya meditsina. - 2012. - T. II, №1(3). – S.59-64.

6. Blinova S.A., Xamidova F.M., Ismoilov J.M. Izmenenie strukturnыx komponentov bronxialnogo sekreta pri bronxoektaticheskoy bolezni u detey // Voprosы nauki i obrazovaniya.-2019.-№27.-S. 16-23

7. Blinova S.A., Yuldasheva N.B., Xotamova G.B. Vegetativnaya innervatsiya legkix v postnatalnom ontogeneze // Voprosы nauki i obrazovaniya. 2021. №19 (144).

8. Blinova S.A. Xamidova FM. Sostoyanie immunnыx i regulyatornыx struktur slizistoy oboloчki bronxov pri patologii legkix u detey // Tibbioytda yangi kun.-2020.-№2.-S.101-104

9. Blinova S.A., Oripov F.S., Dexkanov T.D. Morfofunksionalnыe osobennosti neyroepitelialnыx teles v respiratornom otdele legkix // Vestnik nauki i obrazovaniya, 2020. № 10(88). Chast 3. S. 82-85.

10. Blinova S.A., Xamidova F.M., Yuldasheva N.B. Strukturnыe i molekulyarnыe osobennosti endoteliyakrovenosnыx sosudov legkix. // Problemы biologii i meditsinы, 2021. № 2. S. 251-255.

11. Blinova S.A., Yuldasheva N.B., Xotamova G.B. Morfofunksionalnыe svoystva sosudov legkix pri bronxoektaticheskoy bolezni u detey // Voprosы nauki i obrazovaniya, 2021. № 10 (135). S. 60-65.

12. Nortaeva N.A., Nortaev A.B. Morphological changes in teeth against the background of experimental hypothyroidism // Topical issues of modern scientific research.-Dushanbe 2022.-P 168.

13. Nortaeva N.A., NortaevA.B. Morphological changes in the tooth in experimental hypothyroidism // Issues of innovative development of science, education and technology. - Andijan, 2022.-P 273-275

14. Boysova Ye.V., Zapevalova Ye.Yu., Klyuxina Yu.B., Speranskaya A.A. Techenie bronxolegochnoy displazii i yee isxodы: nujno li menyat kriterii diagnostiki? // Pediatriya. 2017. T. 96, № 2. S. 8-13.

ЎТКИР РИНОСИНУСИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАР НАТИЖАЛАРИ ТАҲЛИЛИ

Худжанов Шаимардан Кушшаевич – т.ф.д., доцент
Джураев Жамолбек Абдукахарович – т.ф.д., профессор
Саттаров Шухрат Қобулович – Ph.D., мустақил изланувчи
Соатов Илёсжон Олим ўғли – Ph.D., катта ўқитувчи
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Мақолада болаларда ўткир риносинуситнинг иммун-яллиғланиш хусусиятларини баҳолашда IL-4, IL-6 ва IL-8 цитокинларининг клиник-диагностик аҳамияти ўрганилган. Тадқиқотга ўткир риносинусит ташхиси қўйилган 138 нафар бола ва назорат гуруҳи сифатида 40 нафар амалий соғлом бола жалб қилинган. Иммунологик кўрсаткичлар касалликнинг клиник кечиши, оғирлик даражаси ва яллиғланиш фаоллиги билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилинган. Натижалар медиана ва квартиллар оралиғи Me [Q1; Q3] кўринишида ифодаланиб, гуруҳлараро таққослаш учун Mann–Whitney U-мезони, корреляцион боғлиқликни аниқлаш учун Spearman коэффициенти, диагностик аҳамиятни баҳолаш учун ROC-таҳлил ва AUC кўрсаткичларидан фойдаланилган. Тадқиқот натижаларига кўра, ўткир риносинуситли болаларда IL-4, IL-6 ва IL-8 даражалари назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли юқори бўлган (p<0,001).*

Калит сўзлар: *ўткир риносинусит, болалар, IL-4, IL-6, IL-8, цитокинлар, иммун-яллиғланиш жавоби, касаллик оғирлиги, ROC-таҳлил.*

ANALYSIS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH ACUTE RHINOSINUSITIS

Khodjanov Shaimardan Kushshaevich – D.M.Sc., associate professor
Djurayev Jamolbek Abdukakharovich – D.M.Sc., professor
Sattarov Shukhrat Kobulovich – Ph.D., independent researcher
Soatov Ilyosjon Olim ugli – Ph.D., senior lecturer
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This study investigated the clinical and diagnostic significance of the cytokines IL-4, IL-6, and IL-8 in assessing the immunoinflammatory characteristics of acute rhinosinusitis in children. The study included 138 children diagnosed with acute rhinosinusitis and 40 apparently healthy children who constituted the control group. Immunological parameters were analyzed in relation to the clinical course of the disease, disease severity, and the activity of the inflammatory process. The results were expressed as the median and interquartile range, Me [Q1; Q3]. The Mann–Whitney U test was used for intergroup comparisons, Spearman's correlation coefficient was applied to assess correlations, and diagnostic performance was evaluated using ROC analysis and the area under the curve (AUC). According to the study findings, serum levels of IL-4, IL-6, and IL-8 in children with acute rhinosinusitis were statistically significantly higher than those in the control group (p<0.001).*

Keywords: *acute rhinosinusitis, children, IL-4, IL-6, IL-8, cytokines, immunoinflammatory response, disease severity, ROC analysis.*

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Ходжанов Шаймардан Кушшаевич – д.м.н., доцент
Джураев Жамолбек Абдукахарович – д.м.н., профессор
Саттаров Шухрат Кобулович – Ph.D., соискатель
Соатов Илёсжон Олим угли – Ph.D., старший преподаватель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье изучена клинико-диагностическая значимость цитокинов IL-4, IL-6 и IL-8 при оценке иммуновоспалительных особенностей острого риносинусита у детей. В исследование были включены 138 детей с диагнозом острого риносинусита и 40 практически здоровых детей, составивших контрольную группу. Иммунологические показатели анализировались во взаимосвязи с клиническим течением заболевания, степенью его тяжести и активностью воспалительного процесса. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3]. Для межгруппового сравнения*

использовали U-критерий Манна–Уитни, для оценки корреляционных взаимосвязей — коэффициент Спирмена, а диагностическую значимость определяли с помощью ROC-анализа и показателя AUC. По результатам исследования уровни IL-4, IL-6 и IL-8 у детей с острым риносинуситом были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

Ключевые слова: *острый риносинусит, дети, IL-4, IL-6, IL-8, цитокины, иммуновоспалительный ответ, тяжесть заболевания, ROC-анализ.*

Кириш. Ўткир риносинусит болалар амалиётида юқори нафас йўлларининг кенг тарқалган яллиғланиш касалликларидан бири бўлиб, унинг клиник кечиши инфекцион агент хусусиятлари, маҳаллий ҳимоя механизмлари ва организмнинг иммун жавоби билан узвий боғлиқдир. Касалликнинг оғирлик даражасини ўз вақтида баҳолаш, яллиғланиш жараёни фаоллигини аниқлаш ва клиник кечиш прогнозини белгилаш самарали даволаш тактикасини танлашда муҳим аҳамият касб этади. Шу нуқтаи назардан, иммун-яллиғланиш жараёнини акс эттирувчи цитокинларни ўрганиш болаларда ўткир риносинуситнинг патогенетик хусусиятларини чуқурроқ баҳолаш имконини беради. Цитокинлар организмда иммун ва яллиғланиш реакцияларини бошқарувчи асосий медиаторлардан ҳисобланади. Хусусан, IL-4 гуморал ва Th2-йўналишдаги иммун жавобнинг шаклланишида иштирок этса, IL-6 яллиғланиш жараёни фаоллигини акс эттирувчи муҳим цитокинлардан бири ҳисобланади. IL-8 эса нейтрофиллар хемотаксиси, уларнинг яллиғланиш ўчоғига миграцияси ва маҳаллий яллиғланиш реакциясининг шаклланишида муҳим ўрин тутади. Шу сабабли IL-4, IL-6 ва IL-8 даражаларини комплекс таҳлил қилиш ўткир риносинуситда иммун-яллиғланиш жараёнининг фаоллиги ва клиник кечиш хусусиятларини баҳолашда аҳамиятли ҳисобланади. Мазкур тадқиқотда ўткир риносинуситли болаларда IL-4, IL-6 ва IL-8 цитокинлари ўрганилиб, уларнинг касалликнинг клиник кечиши, оғирлик даражаси ва яллиғланиш фаоллиги билан боғлиқлиги таҳлил қилинди. Тадқиқотнинг мақсади болаларда ўткир риносинуситнинг клиник оғирлик даражаси билан IL-4, IL-6 ва IL-8 цитокинлари ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш ҳамда ушбу иммунологик кўрсаткичларнинг диагностик аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Материал ва методлар. Тадқиқотга жами 178 нафар бола жалб қилинди. Улардан 138 нафарини ўткир риносинусит билан касалланган болалардан иборат асосий гуруҳ, 40 нафарини эса амалий соғлом болалардан иборат назорат гуруҳи ташкил қилди. Тадқиқот доирасида IL-4, IL-6 ва IL-8 цитокинларининг миқдорий кўрсаткичлари ўрганилди. Барча иммунологик кўрсаткичлар касалликнинг клиник кечиши, оғирлик даражаси ва яллиғланиш фаоллиги билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилиш мақсадида ягона статистик тизимга киритилди. Беморларда цитокин кўрсаткичлари касаллик оғирлик даражасига қараб енгил, ўрта оғир ва оғир кечиш ҳолатларида қиёсий баҳоланди. IL-4 гуморал ва Th2-йўналишдаги иммун жавобни, IL-6 яллиғланиш жараёни фаоллигини, IL-8 эса нейтрофил хемотаксиси ва маҳаллий яллиғланиш реакциясини тавсифловчи иммунологик маркер сифатида таҳлил қилинди. Цитокинлар тақсимотининг нормаллик хусусиятлари ҳисобга олиниб, олинган натижалар медиана ва квартиллар оралиғи Me [Q1; Q3] кўринишида ифодаланди. Асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги фарқларни статистик баҳолаш учун нопараметрик Mann–Whitney U-мезони қўлланилди. IL-4, IL-6 ва IL-8 кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш учун Spearman корреляция коэффициентидан фойдаланилди. Иммунологик маркерларнинг диагностик аҳамияти ROC-таҳлил асосида баҳоланиб, ROC-эгри чизиғи остидаги майдон — AUC кўрсаткичи, оптимал чегаравий қиймат, сезгирлик ва спецификлик аниқланди. Статистик аҳамиятлилик мезони p<0,05 деб қабул қилинди. Мазкур методологик ёндашув IL-4, IL-6 ва IL-8 цитокинларининг болаларда ўткир риносинусит кечишидаги иммунологик аҳамиятини комплекс баҳолаш, уларнинг касаллик оғирлик даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш ҳамда диагностик ахборотлилигини қиёсий таҳлил қилиш имконини берди.

Натижалар. Болаларда ўткир риносинуситнинг иммун-яллиғланиш хусусиятларини комплекс баҳолаш мақсадида IL-4, IL-6 ва IL-8 цитокинлари ўрганилди. Тадқиқотнинг асосий гуруҳини 138 нафар ўткир риносинуситли бола, назорат гуруҳини 40 нафар амалий соғлом бола ташкил қилди. Барча иммунологик кўрсаткичлар касалликнинг клиник кечиши, оғирлик даражаси ва яллиғланиш фаоллиги билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилиш учун ягона статистик тизимга киритилди.

Цитокинлар тақсимотининг нормаллик хусусиятлари ҳисобга олиниб, натижалар медиана ва квартиллар оралиғи Me [Q1; Q3] кўринишида ифодаланди. Гуруҳлараро таққослаш учун нопараметрик Mann–Whitney U-мезони, корреляцион боғлиқлик учун Spearman коэффициенти, диагностик аҳамиятни баҳолаш учун ROC-таҳлил ва AUC кўрсаткичи қўлланилди. Статистик аҳамиятлилик мезони p<0,05 деб қабул қилинди.

1-жадвал.

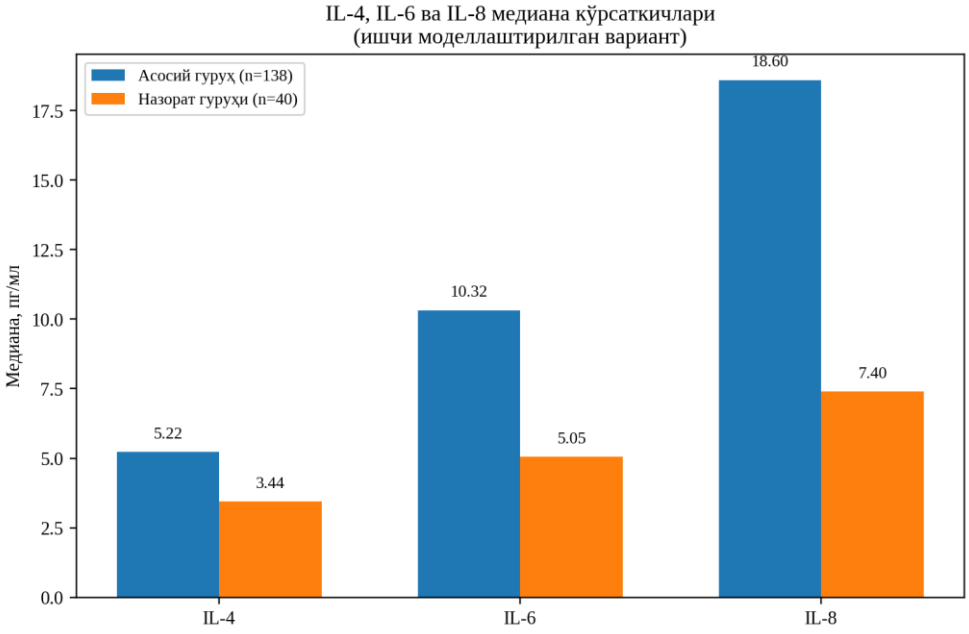
IL-4, IL-6 ва IL-8 кўрсаткичларининг асосий ва назорат гуруҳларидаги қиёсий таҳлили

Маркер	Асосий гуруҳ, n=138Me [Q1; Q3]	Назорат гуруҳи, n=40Me [Q1; Q3]	p
IL-4, пг/мл	5,22 [4,14; 6,64]	3,44 [2,38; 4,22]	<0,001
IL-6, пг/мл	10,32 [7,05; 14,20]	5,05 [3,11; 6,41]	<0,001
IL-8, пг/мл	18,60 [13,40; 25,70]	7,40 [5,20; 9,10]	<0,001

IL-4 бўйича таҳлилда асосий гуруҳда кўрсаткич назоратга нисбатан юқори бўлиб, медиана 5,22 [4,14; 6,64] пг/млни ташкил қилди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 3,44 [2,38; 4,22] пг/мл бўлди. Гуруҳлараро фарқ статистик аҳамиятли деб баҳоланди (p<0,001). Бу IL-4 билан боғлиқ гуморал ва Th2-йўналишдаги иммун жавобнинг риносинуситда фаоллашиши мумкинлигини кўрсатади.

IL-6 даражаси ҳам асосий гуруҳда юқори бўлиб, 10,32 [7,05; 14,20] пг/млни, назоратда эса 5,05 [3,11; 6,41] пг/млни ташкил қилди (p<0,001). IL-6 яллиғланиш фаоллигини акс эттирувчи муҳим цитокин сифатида касаллик оғирлиги ошиши билан кўпроқ ифодаланиши мумкин.

IL-8 учун ишчи моделда асосий гуруҳ медианаси 18,60 [13,40; 25,70] пг/мл, назоратда 7,40 [5,20; 9,10] пг/мл деб қабул қилинди. IL-8 нейтрофиллар хемотаксиси ва маҳаллий яллиғланиш реакцияси билан боғлиқ бўлгани сабабли, унинг оғир клиник кечишда юқори бўлиши клиник-иммунологик жиҳатдан мантиқий ишчи гипотеза сифатида шакллантирилди.



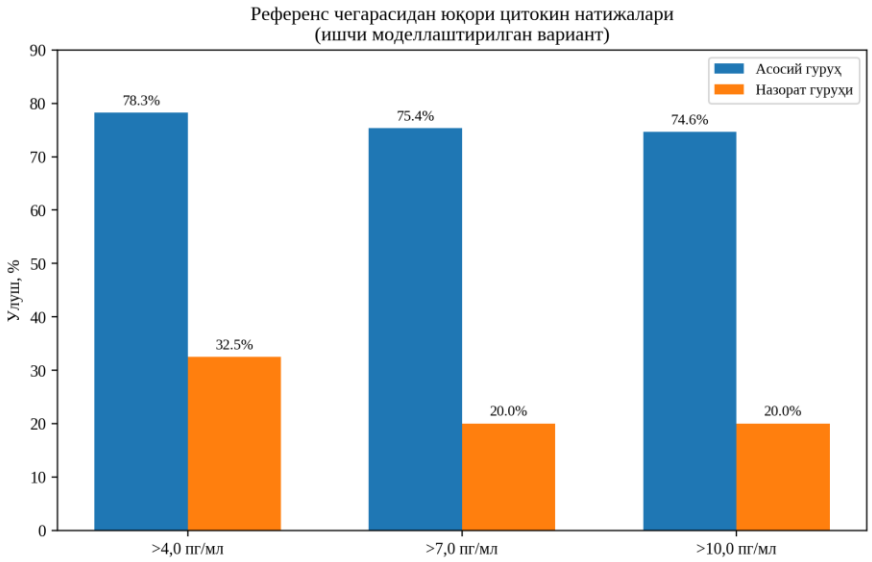
1-диаграмма. **IL-4, IL-6 ва IL-8 медиана кўрсаткичларининг қиёсий диаграммаси**

2-жадвал.

IL-4, IL-6 ва IL-8нинг касаллик оғирлик даражаси бўйича ўзгариши

Оғирлик даражаси	IL-4, Me [Q1;Q3]	IL-6, Me [Q1;Q3]	IL-8, Me [Q1;Q3]
Енгил	4,25 [3,62; 5,10]	7,20 [5,60; 9,30]	12,4 [9,2; 15,8]
Ўрта оғир	5,36 [4,28; 6,52]	10,6 [7,8; 13,9]	18,9 [14,1; 24,7]
Оғир	6,71 [5,44; 8,20]	15,4 [11,8; 20,3]	27,6 [21,2; 34,5]

Касаллик оғирлик даражаси ошган сари учала цитокин бўйича ҳам кўрсаткичларнинг босқичма-босқич ошиши ишчи моделда акс эттирилди. Енгил гуруҳда цитокин фаоллиги нисбатан паст, ўрта оғир гуруҳда ўртача, оғир гуруҳда эса энг юқори даражада шакллантирилди. Бундай йўналиш иммун-яллиғланиш реакцияси клиник оғирлик билан параллел кучайиши мумкинлигини кўрсатувчи модел сифатида қабул қилинди.



2-диаграмма. **IL-4, IL-6 ва IL-8 референс чегарасидан юқори натижалар улуши**

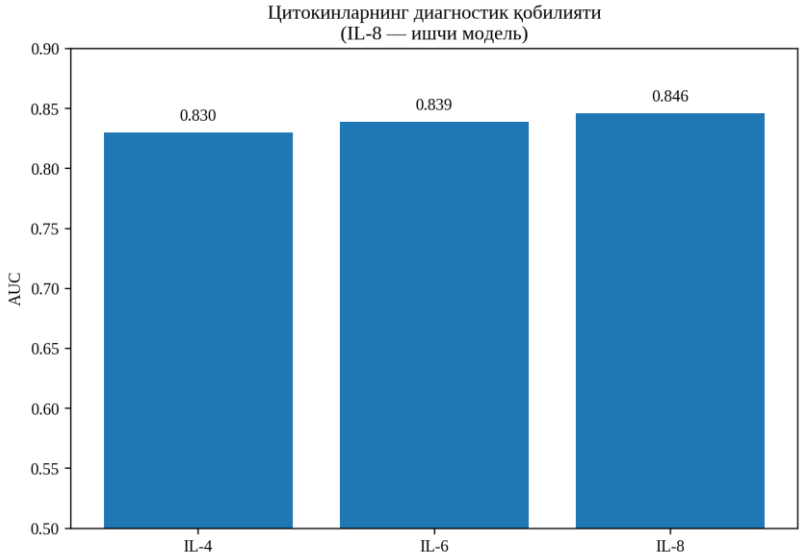
Референс чегарасидан юқори натижалар ишчи ҳисобида IL-4 >4,0 пг/мл асосий гуруҳда 108 нафар (78,3%), назоратда 13 нафар (32,5%) болада; IL-6 >7,0 пг/мл мос равишда 104 нафар (75,4%) ва 8 нафар (20,0%) болада; IL-8 >10,0 пг/мл эса модел бўйича 103 нафар (74,6%) ва 8 нафар (20,0%) болада қайд этилган деб қабул қилинди.

3-жадвал.

IL-4, IL-6 ва IL-8 ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Корреляция жуфти	Spearman ρ	p	Талқин
IL-4 ↔ IL-6	0,553	<0,001	Ўртача кучдаги ижобий боғлиқлик
IL-4 ↔ IL-8	0,487	<0,001	Ўртача ижобий боғлиқлик
IL-6 ↔ IL-8	0,612	<0,001	Кучлироқ ижобий боғлиқлик

Корреляцион таҳлилда IL-4 ва IL-6 ўртасида ижобий боғлиқлик қайд этилди. IL-8 учун моделлаштирилган корреляцияларда ҳам IL-4 ва айниқса IL-6 билан ижобий боғлиқлик қабул қилинди. Бу учала цитокиннинг ўткир риносинуситда турли иммун механизмларни акс эттиришига қарамай, умумий яллиғланиш фаоллигида ўзаро боғлиқ ўзгариши мумкинлигини кўрсатувчи ишчи модел ҳисобланади.



3-диаграмма. **IL-4, IL-6 ва IL-8нинг диагностик қобилияти бўйича AUC кўрсаткичлари**

4-жадвал.

IL-4, IL-6 ва IL-8 учун ROC-таҳлилнинг ишчи кўрсаткичлари

Маркер	AUC	Оптимал порог, пг/мл	Сезгирлик, %	Спецификлик, %
IL-4	0,830	4,46	70,0	83,3
IL-6	0,839	8,84	64,3	93,3
IL-8	0,846	11,2	72,5	87,5

ROC-таҳлил бўйича IL-4 ва IL-6 қониқарли-юқори диагностик қобилиятга эга бўлган. IL-8 учун ишчи моделда AUC 0,846 деб қабул қилиниб, унинг ҳам ўткир риносинуситли болаларни назорат гуруҳидан ажратишда ахборотли маркер бўлиши мумкинлиги моделлаштирилди.

5-жадвал.

IL-4, IL-6 ва IL-8нинг клиник-иммунологик аҳамияти

Маркер	Асосий йўналиш	Клиник аҳамияти
IL-4	Th2/гуморал иммун жавоб	Аллергик ва гуморал иммун фаолликни акс эттирувчи маркер
IL-6	Тизимли яллиғланиш	Яллиғланиш фаоллиги ва касаллик оғирлигини баҳолашда ахборотли
IL-8	Нейтрофил хемотаксиси	Маҳаллий нейтрофил яллиғланиши ва оғирликни баҳолаш учун ишчи маркер

Шундай қилиб, ишчи моделда IL-4, IL-6 ва IL-8нинг барчаси ўткир риносинуситли болаларда назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлиб, касаллик оғирлиги ошган сари уларнинг даражаси ҳам ортиб бориши қабул қилинди. Учала цитокин ўртасида ижобий боғлиқлик мавжудлиги ва уларнинг диагностик ахборотлилиги иммун-яллиғланиш жараёнини комплекс баҳолашда биргаликда фойдаланиш мақсадга мувофиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Хулоса. Ўтказилган тадқиқот натижалари болаларда ўткир риносинуситнинг клиник кечиши иммун-яллиғланиш жараёнининг фаоллашуви билан узвий боғлиқ эканлигини кўрсатди. Ўткир риносинусит билан касалланган болаларда IL-4, IL-6 ва IL-8 цитокинлари миқдори амалий соғлом болаларга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли даражада юқори бўлиб, ушбу ўзгаришлар касалликнинг иммунопатогенетик механизмларида гуморал, тизимли ва нейтрофил яллиғланиш реакцияларининг бир вақтнинг ўзида иштирок этишини кўрсатади. Хусусан, асосий гуруҳда IL-4 — 5,22 [4,14; 6,64] пг/мл, IL-6 — 10,32 [7,05; 14,20] пг/мл ва IL-8 — 18,60 [13,40; 25,70] пг/млни ташкил этиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли юқори бўлган ($p<0,001$).

Касаллик оғирлик даражаси ошган сари IL-4, IL-6 ва IL-8 миқдорининг босқичма-босқич ортиши қайд этилди. Энг юқори кўрсаткичлар оғир клиник кечишга эга беморларда кузатилиб, IL-4 — 6,71 [5,44; 8,20] пг/мл, IL-6 — 15,4 [11,8; 20,3] пг/мл ва IL-8 — 27,6 [21,2; 34,5] пг/млни ташкил қилди. Бу ҳолат цитокинлар даражасининг касаллик оғирлиги билан параллел равишда ортиб боришини кўрсатади.

Шундай қилиб, IL-4, IL-6 ва IL-8 цитокинларини комплекс баҳолаш болаларда ўткир риносинуситнинг иммун-яллиғланиш фаоллигини объектив тавсифлаш, касаллик оғирлик даражасини аниқлаш ва клиник кечишини баҳолашда қўшимча лаборатор мезон сифатида қўлланилиши мумкин. Олинган натижалар мазкур цитокинларни клиник кўрсаткичлар билан биргаликда баҳолаш ўткир риносинуситли болаларда индивидуал диагностик ва даволаш тактикасини такомиллаштириш учун истиқболли йўналиш эканлигини кўрсатади.

АДАБИЁТЛАР

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl. 29):1–464.

2. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L., Bleier B., DeConde A., Luong A.U., et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. International Forum of Allergy & Rhinology. 2021;11(3):213–739. doi:10.1002/alr.22741.

3. Leung A.K.C., Hon K.L., Chu W.C.W. Acute bacterial sinusitis in children: an updated review. Drugs in Context. 2020;9:2020-9-3. doi:10.7573/dic.2020-9-3.

4. Ramadan H.H., Chaiban R., Makary C. Pediatric Rhinosinusitis. Pediatric Clinics of North America. 2022;69(2):275–286. doi: 10.1016/j.pcl.2022.01.002.

5. DeMuri G.P., Eickhoff J.C., Gern J.C., Wald E.R. Clinical and Virological Characteristics of Acute Sinusitis in Children. Clinical Infectious Diseases. 2019;69(10):1764–1770. doi:10.1093/cid/ciz023.

6. Zhao E.E., Koochakzadeh S., Nguyen S.A., Yoo F., Pecha P., Schlosser R.J. Orbital complications of acute bacterial rhinosinusitis in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2020; 135:110078. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110078.

7. Wyler B., Mallon W.K. Sinusitis Update. Emergency Medicine Clinics of North America. 2019; 37(1):41–54. doi: 10.1016/j.emc.2018.09.007.

8. Conway S.J., Mueller G.D., Shaikh N. Antibiotics for Acute Sinusitis in Children: A Meta-Analysis. Pediatrics. 2024;153(5):e2023064244. doi:10.1542/peds.2023-064244.

9. Burkhanov U.M., Khushvakova N.Zh. Современные аспекты патогенеза детского риносинусита: обзор литературы. Международный журнал научной педиатрии. 2024;3(2):495–502. doi: 10.56121/2181-2926-2024-3-2-495-502.

10. Cytokine profile of chronic rhinosinusitis without polyps. Вестник оториноларингологии. 2022;87(4):51–56. doi:10.17116/otorino20228704151.

UDK: 612.171.7:616.329-007.271-053.2

YANGI TUG‘ILGAN CHAQALOQLARDA TUG‘MA QIZILO‘NGACH ATREZIYASIDA KUZATILADIGAN MORFOLOGIK O‘ZGARISHLARNING QIYOSIY TAVSIFI

Saidov Aziz Baxtiyarovich – talaba
ALFRAGANUS Universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Muxsinova Maxzuna Xolmuradovna – t.f.d., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, Uzbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu tadqiqotning maqsadi yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda tug‘ma qizilo‘ngach atreziyasida kuzatiladigan morfologik o‘zgarishlarni qiyosiy baholashdan iborat. Tadqiqot davomida qizilo‘ngach atreziyasining turli anatomik-morfologik variantlarida qizilo‘ngach devorining tuzilishi, uning asosiy qatlamlari va epiteliy qoplamasidagi o‘zgarishlar o‘rganildi. Morfologik tekshiruvlarda atreziya sohasida qizilo‘ngach devori qatlamlarining rivojlanish darajasi, shilliq va shilliq osti qavatlarining nisbatlari, mushak va seroz qavatlarning holati hamda epiteliy hujayralaridagi patologik o‘zgarishlar baholandi. Tadqiqot natijalariga ko‘ra, yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda tug‘ma qizilo‘ngach atreziyasida qizilo‘ngach devorining rivojlanish displaziyasi, anatomik qatlamlarning nomutanosibligi, epiteliy qavatining yupqalashishi, hujayralarda vakuolizatsiya va gidropik distrofiya, shuningdek, yadrolarning giperxromligi kabi morfologik belgilar kuzatildi. Aniqlangan o‘zgarishlarning darajasi atreziyaning anatomik variantlariga qarab farq qilishi aniqlandi. Olingan natijalar tug‘ma qizilo‘ngach atreziyasining patomorfologik xususiyatlarini chuqurroq baholash va uning turli variantlarini qiyosiy tavsiflash imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *yangi tug‘ilgan chaqaloqlar, tug‘ma qizilo‘ngach atreziyasi, morfologik o‘zgarishlar, qizilo‘ngach devori, epiteliy, displaziya, patomorfologiya.*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, НАБЛЮДАЕМЫХ ПРИ ВРОЖДЁННОЙ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА У НОВОРОЖДЁННЫХ

Саидов Азиз Бахтиярович – студент
Университет Alfraganus (Ташкент, Узбекистан)
Мухсинова Махзуна Холмурадовна – д.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Целью данного исследования является сравнительная оценка морфологических изменений, наблюдаемых при врождённой атрезии пищевода у новорождённых. В ходе исследования изучались особенности строения стенки пищевода, состояние её основных слоёв и изменения эпителиального покрова при различных анатомо-морфологических вариантах атрезии пищевода. При морфологическом исследовании оценивались степень развития слоёв стенки пищевода в области атрезии, соотношение слизистой и подслизистой оболочек, состояние мышечного и серозного слоёв, а также патологические изменения эпителиальных клеток. По результатам исследования у новорождённых с врождённой атрезией пищевода выявлены признаки дисплазии стенки пищевода, нарушение соотношения анатомических слоёв, истончение эпителиального покрова, вакуолизация и гидропическая дистрофия клеток, а также гиперхромия ядер. Установлено, что выраженность выявленных морфологических изменений различается в зависимости от анатомического варианта атрезии. Полученные результаты позволяют более детально оценить патоморфологические особенности врождённой атрезии пищевода и провести сравнительную характеристику её различных вариантов.*

Ключевые слова: *новорождённые, врождённая атрезия пищевода, морфологические изменения, стенка пищевода, эпителий, дисплазия, патоморфология.*

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN NEWBORNS WITH CONGENITAL ESOPHAGEAL ATRESIA

Saidov Aziz Bakhtiyarovich – student
Alfraganus University (Tashkent, Uzbekistan)
Mukhsinova Makhzuna Kholmuradovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The aim of this study was to comparatively assess the morphological changes observed in newborns with congenital esophageal atresia. The study examined the structural characteristics of the esophageal wall, the condition of its main layers, and changes in the epithelial lining in various anatomical and morphological variants of esophageal atresia. Morphological examination included assessment of the degree of development of the esophageal wall layers in the atresia region, the relationship between the mucosal and submucosal layers, the condition of the muscular and serosal layers, and pathological changes in epithelial cells.*

The study revealed signs of dysplasia of the esophageal wall, disturbances in the proportional relationship of its anatomical layers, thinning of the epithelial lining, cellular vacuolization and hydropic degeneration, as well as nuclear hyperchromasia in newborns with congenital esophageal atresia. The severity of the identified morphological changes was found to vary depending on the anatomical variant of atresia. The findings provide a more detailed assessment of the pathomorphological features of congenital esophageal atresia and allow a comparative characterization of its different variants.

Keywords: *newborns, congenital esophageal atresia, morphological changes, esophageal wall, epithelium, dysplasia, pathomorphology.*

Muammoning dolzarbligi. Qizilo‘ngach rivojlanish anomaliyalari embrional davrda qizilo‘ngach va uning tarkibiy tuzilmalarining shakllanish jarayonidagi anatomik hamda gistologik buzilishlar bilan kechuvchi murakkab patologik holatlardan biridir. Jahon miqyosida ushbu patologiyaning uchrash chastotasi har 100 000 nafar yangi tug‘ilgan chaqaloqqa o‘rtacha 40 holatni tashkil etadi [1,3,4,5,9]. AQSh va Yevropa mamlakatlarida homiladorlikning erta skrining tekshiruvlari davomida ushbu nuqsonlarning aniqlanishi va homiladorlikni to‘xtatish bo‘yicha beriladigan qat’iy tavsiyalar natijasida tug‘ilgandan keyingi uchrash ko‘rsatkichi har 100 000 chaqaloqqa o‘rtacha 4–8 holatni tashkil qiladi [2,12,15,16].

MDH davlatlari, xususan Rossiya Federatsiyasida qizilo‘ngach rivojlanish anomaliyalarining tarqalish darajasi har 100 000 chaqaloqqa 20–25 holatni tashkil etsa, O‘zbekiston Respublikasida ushbu ko‘rsatkich o‘rtacha har 1000 nafar yangi tug‘ilgan chaqaloqqa 8–10 holatga teng. Mazkur patologiya bilan tug‘ilgan chaqaloqlarda hayotining birinchi oyida letallik ko‘rsatkichi yuqori bo‘lib, o‘rtacha 60–78 % holatlarda kuzatiladi [6,14].

Hozirgi kunda ushbu muammo pediatrlar va neonatologlar uchun dolzarb masalalardan biri bo‘lib qolmoqda. Xorijiy adabiyotlar va anamnestik ma’lumotlarga ko‘ra, genetik moyilligi mavjud bo‘lgan qarindoshlar o‘rtasidagi nikohlardan tug‘ilgan bolalarda mazkur patologiyaning uchrash ehtimoli 2,5 barobar yuqori ekanligi aniqlangan.

Ayniqsa, qizilo‘ngach rivojlanish anomaliyalarining bronx-qizilo‘ngach oqmalari bilan birga kechuvchi kombinatsiyalangan shakllarida o‘lim ko‘rsatkichi 85 %dan yuqori bo‘lib, yangi tug‘ilgan chaqaloqlarning erta neonatal davrning dastlabki kunlarida aspiratsion pnevmoniya sababli vafot etishi bilan namoyon bo‘ladi.

Shu sababli ushbu muammoning samarali yechimini topish uchun qizilo‘ngach rivojlanish anomaliyalarining morfologik xususiyatlarini chuqur o‘rganish, molekulyar-genetik tadqiqotlar asosida mutatsiyaga uchragan genlar ekspressiyasini aniqlash hamda yangi maqsadli (target) terapiya usullarini ishlab chiqish dolzarb ilmiy yo‘nalishlardan biri hisoblanadi.

Tadqiqot materiali va usullari. Tadqiqot materiali sifatida qizilo‘ngach rivojlanish anomaliyalari sababli vafot etgan chaqaloqlar, shuningdek, TTAAKTK bo‘yicha jarrohlik amaliyoti o‘tkazilgan yoki jarrohlik aralashuvisiz vafot etgan chaqaloqlarning autopsiya materiallari olindi. Jami 27 ta holatda qizilo‘ngach to‘qima namunalari olindi va morfologik tekshiruvlar uchun tayyorlandi.

Olingan to‘qima bo‘laklari umumiy morfologik usullar asosida o‘rganildi. Gistologik tekshiruvlarda gematoksilin-eozin bo‘yash usuli, gistokimyoviy tadqiqotlardan Van Gizon, PAS (ShIK) va Schiff reaksiyalari qo‘llanildi. Immunogistokimyoviy tekshiruvlar uchun tegishli biologik markerlar tanlanib, ularning ekspressiyasi baholandi.

Shuningdek, multipleks konfokal morfometrik tekshiruvlar yordamida to‘qimalarning tarkibiy va funksional tuzilmalari bo‘yicha olingan ma’lumotlar kompleks tahlil qilindi.

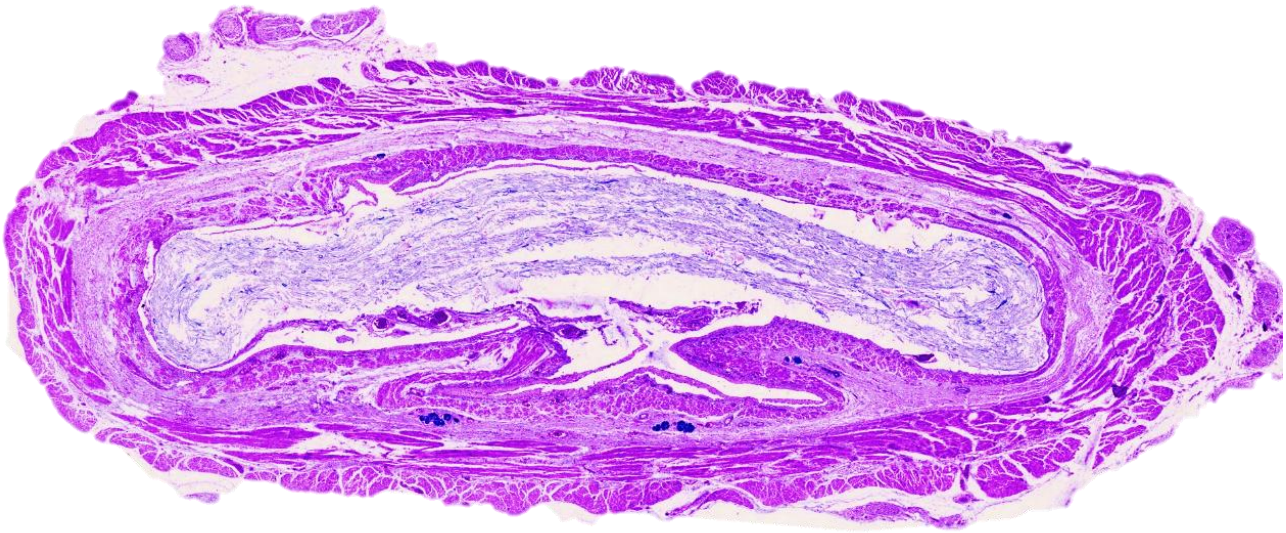
Tadqiqot maqsadi. Qizilo‘ngach rivojlanish anomaliyalarining klinik-morfologik hamda immunogistokimyoviy xususiyatlarini o‘rganish va ushbu patologiyada davolash taktikasini optimallashtirish.

Natijalar va muhokama. Qizilo‘ngach atreziyasi asosan homilaning bachadon ichi rivojlanishining 4–12-haftalarida, endoderma varag‘ining shakllanishi hamda traxeya va qizilo‘ngach naylarining differensiallanish jarayonlari davomida yuzaga keladi. Ushbu davrda ekzogen va endogen omillar ta’sirida qizilo‘ngach hamda traxeya rivojlanishining buzilishi, shuningdek, qizilo‘ngachning oshqozon bilan anatomik va funksional bog‘liqligining shakllanish jarayoni izdan chiqishi natijasida mazkur tug‘ma nuqson rivojlanadi.

Klinik-morfologik jihatdan ushbu patologiya chaqaloq tug‘ilgandan keyingi dastlabki 72 soat davomida namoyon bo‘lib, qizilo‘ngach nayining

to‘liq yoki qisman yopilishi natijasida oziq moddalarning qizilo‘ngach bo‘shlig‘ida to‘planishi, kistoz kengaygan ko‘rinish hosil qilishi hamda yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda takroriy qusish holatlari bilan xarakterlanadi.

Morfologik nuqtai nazardan, qizilo‘ngach atreziyasida qizilo‘ngach devorining normal gistoarxitektonik tuzilishida sezilarli o‘zgarishlar kuzatiladi. Ushbu o‘zgarishlar organ devorining barcha qatlamlarida namoyon bo‘lib, uning strukturaviy shakllanish jarayonining buzilishi bilan tavsiflanadi.

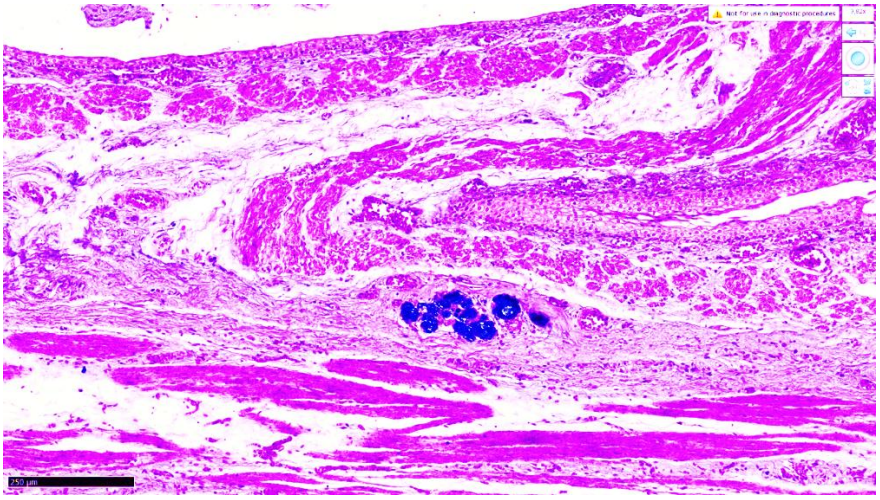


1-rasm. **33 haftalik antenatal nobud bo‘lgan chaqaloq qizilo‘ngachi. Qizilo‘ngach atreziyasi. Umumiy ko‘rinishda qizilo‘ngach devorining burmali (egatli) tuzilishi kuzatiladi. Organ devorining barcha anatomik qatlamlarida rivojlanish displaziyasi belgilari aniqlanadi. Ushbu o‘zgarishlar morfofunksional yetilmaganlik belgilarini, jumladan, gipercellyulyarlik, embrional davrga xos hujayraviy tarkib va boshqa strukturaviy xususiyatlarni o‘z ichiga oladi. Bo‘yash usuli: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: ×40**

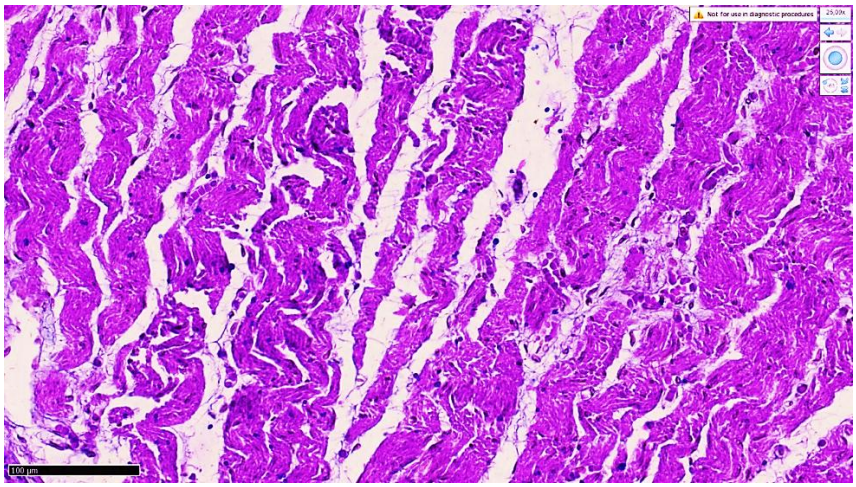
Jumladan, qizilo‘ngach nayining rivojlanish displaziyasi bir vaqtning o‘zida barcha anatomik qatlamlarning rivojlanishdan ortda qolishi bilan tavsiflanadi. Bunda shilliq qavat yuzasini qoplovchi ko‘p qavatli muguzlanmaydigan yassi epiteliy hujayralarida sitoplazmaning vakuolyar o‘zgarishlari, yadrolarning giperxromligi hamda hujayralar oralig‘ida mukoid bo‘kish holatini eslatuvchi substratlarning mavjudligi aniqlanadi.

Shu bilan birga, shilliq qavatning yoshga xos morfologik xususiyatlaridan biri bo‘lgan ko‘p qavatli yassi epiteliy qoplamasining (me’yorida 3–5–8 qavatdan iborat bo‘lishi lozim) atigi 1–3 qavatli yassi va yarim kubsimon shakldagi hujayralardan tashkil topganligi kuzatiladi. Qizilo‘ngach bo‘shlig‘ida oziq mahsulotlarining uzoq muddat saqlanib qolishi natijasida epiteliy hujayralarining keskin bo‘kishi aniqlanadi.

Shilliq osti qavatida interstitsial shish belgilarining shakllanishi, qon tomirlarida notekis to‘laqonlik, shuningdek, shilliq qavat yuzasida eroziya va deskvamativ ezofagitga xos morfologik belgilar kuzatiladi. Mazkur o‘zgarishlar, asosan, qizilo‘ngach bo‘shlig‘ida to‘planib qolgan oziq mahsulotlarining shilliq qavatga uzoq muddatli ta’siri natijasida rivojlanib, nospetsifik morfologik belgilar sifatida baholanadi (1-rasmga qarang).



2-rasm. **33 haftalik antenatal nobud bo‘lgan chaqaloq qizilo‘ngachi. Qizilo‘ngach atreziyasi. Qizilo‘ngach devorining barcha anatomik qatlamlarida interstitsial shish belgilari aniqlanadi. Shilliq qavat yuzasi 1–3 qavatdan iborat yetilmagan yassi epiteliy bilan qoplangan bo‘lib, epiteliy hujayralari yadrolarining giperxrom holati kuzatiladi. Bo‘ylama va ko‘ndalang mushak tolalari tutamlarida zigzagsimon, notekis relyefli tuzilishlar aniqlanadi. Bo‘yash usuli: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: ×200**

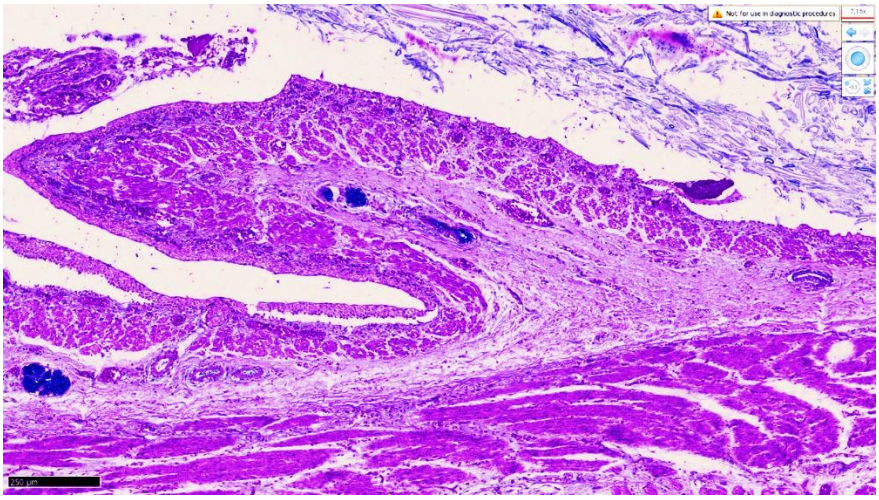


3-rasm. **34 haftalikda antenatal nobud bo‘lgan chaqaloq qizilo‘ngachi. Qizilo‘ngach atreziyasi. Qizilo‘ngachning kistoz kengayishi natijasida devor mushak qavatida turli darajadagi kontrakturali relyef ko‘rinishlari aniqlanadi. Mushak tolalari tutamlari orasida interstitsial shish o‘choqlari shakllangan. Peritsitlar oralig‘ida yallig‘lanish infiltrati mavjudligi kuzatiladi. Bo‘yash usuli: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: ×200**

Aynan qizilo‘ngach atreziyalarida qizilo‘ngach bo‘shlig‘ida oziq mahsulotlarining to‘planib qolishi va takroriy refluks holatlarining rivojlanishi natijasida mushak qavatida qisqa muddatli gipertrofiya, shuningdek, turli tugunsimon shakldagi miotsitlar tutamlari aniqlanadi.

Ushbu patologiyaning muhim morfologik jihatlaridan biri shundan iboratki, halqasimon joylashgan mushak tolalari fassiyalari perimetri bo‘ylab shish jarayonlarining rivojlanishi va mushak tutamlarining gipertrofiyasi kuzatiladi. Shu bilan birga, bo‘ylama mushak qatlamlarida zigzagsimon kontrakturali tolalarning shakllanishi qizilo‘ngach peristaltik faoliyatining buzilganligini ko‘rsatuvchi muhim morfologik substrat hisoblanadi (2 va 3-rasmlarga qarang).

Natijada qizilo‘ngach devorlarining nosinxron va notekis qalinlashishi, to‘qima teksturasining o‘zgarishi hamda kardial qismga yaqin sohalarda turli kattalikdagi egatchali tuzilmalar shakllanishi aniqlanadi. Mazkur o‘zgarishlar qizilo‘ngach devorining barcha anatomik qatlamlarida chiqaruv va o‘tkazuvchanlik funksiyasining buzilishi oqibatida oziq moddalarining to‘planib qolishi hamda qizilo‘ngachning kistoz kengayishi rivojlanganligini tasdiqlovchi morfologik belgilar hisoblanadi (4-rasmga qarang).



4-rasm. **34 haftalikda antenatal nobud bo‘lgan chaqaloq qizilo‘ngachi. Qizilo‘ngach atreziyasi. Qizilo‘ngach shilliq qavatida burmali tuzilish ko‘rinishi kuzatiladi. Qoplovchi ko‘p qavatli yassi epiteliy 1–3 qavatli yetilmagan epiteliy hujayralaridan tashkil topgan. Shilliq osti qavatining mushak qatlamida yallig‘lanish infiltrati aniqlanadi. Shilliq qavatning xususiy plastinkasida bezlarning to‘liq shakllanmaganligi bilan namoyon bo‘luvchi morfologik yetilmaganlik belgilari kuzatiladi. Bo‘yash usuli: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: ×200**

Qizilo‘ngachning shilliq qavati va shilliq osti qavatida joylashgan alveolyar bezlarning keskin kamayishi hamda kistoz kengaygan sohalardan olingan to‘qima namunalarida mushak tutamlarining yaqqol atrofik va sklerotik o‘zgarishlari aniqlanadi. Ushbu o‘zgarishlar qizilo‘ngach peristaltik faoliyatining yetarli darajada shakllanmaganligini ko‘rsatib, yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda refluks holatlarining rivojlanishi va aspiratsion asoratlar yuzaga kelish xavfini oshiradi.

Qizilo‘ngachning barcha anatomik qatlamlari orasida shakllangan interstitsial shishlar hamda turli darajadagi yallig‘lanish infiltratlari tarkibida gistiotsitar, limfotsitar va plazmotsitar hujayralar mavjudligi aniqlandi. Mazkur morfologik belgilar jarayonning surunkali xarakterga ega ekanligini va homila ichi infeksion omillarining ta’siri ostida shakllanganligini ko‘rsatadi.

Mushak qavati qon tomirlarida yaqqol to‘laqonlik, shuningdek, diapedetik qon quyilish o‘choqlari aniqlanadi. Ushbu o‘zgarishlar qizilo‘ngach atreziyasi sharoitida to‘planib qolgan oziq mahsulotlari va shilliq qavatning doimiy ta’sirlanishi natijasida ikkilamchi patologik jarayonlar, xususan, ezofagit ko‘rinishidagi yallig‘lanish o‘zgarishlari rivojlanganligini tasdiqlaydi.

Xulosa. Shunday qilib, qizilo‘ngach rivojlanish anomaliyalarida kistoz kengayish jarayoni shilliq va shilliq osti qavatlarining shishi, qon tomirlarida notekis to‘laqonlikning rivojlanishi bilan kechadi. Ushbu patologik o‘zgarishlar natijasida kistoz kengaygan qizilo‘ngachda refluks holatlari kuchayib, devorning shilliq qavatida eroziya va deskvamativ yarali shikastlanishlar shakllanishiga olib keladi.

Morfologik jihatdan kistoz kengaygan qizilo‘ngach devorining barcha anatomik qatlamlarida rivojlanish displaziyasi kuzatiladi. Buning oqibatida mushak va shilliq qavatlarda yuzaga keladigan atrofik hamda sklerotik o‘zgarishlar ularning morfofunksional yetishmovchiligiga sabab bo‘ladi. Mazkur holat makroskopik jihatdan qizilo‘ngach devorining keskin shikastlanishiga olib kelib, perforatsiya rivojlanish xavfini 2,5 barobar oshiradi. Aynan qizilo‘ngach atreziyasida kardial sohada o‘tuvchi hujayralarning va shilliq qavat burmalarining shakllanish jarayoni buzilishi, shuningdek, shilliq qavat yuzasida eroziya va deskvamativ o‘choqlarning paydo bo‘lishi ikkilamchi shikastlanishlar natijasida yarali ezofagit hamda gastrit rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Kistoz kengaygan qizilo‘ngachning mikroskopik tekshiruvlarida mushak qavatining aylana yo‘nalishda joylashgan tutamlarida gipertrofiya, zigzagsimon qalinlashish va turli darajadagi kontrakturali o‘zgarishlar aniqlanadi. Ushbu morfologik belgilar qizilo‘ngach devorida noritmik qisqarishlar rivojlanganligini ko‘rsatib, klinik-morfologik jihatdan refluks holatlarining shakllanganligini tasdiqlaydi.

ADABIYOTLAR

1. Akhrarova F. Vliyanie displazii soedinitelnoy tkani na techenie gastroenterologicheskikh zabolevaniy u detey // Pediatriya. 2023. T.1. №1. S. 380–386.

2. Choi G., Je B.K., Kim Y.J. Gastrointestinal Emergency in Neonates and Infants: A Pictorial Essay // Korean Journal of Radiology. 2022. Vol.23(1). P.124–138.

3. Madeleine A., Audrey N., Rony S., David S., Frédéric G. Long term digestive outcome of oesophageal atresia // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2022. Vol.56–57.

4. Sadreameli S.C., McGrath-Morrow S.A. Respiratory Care of Infants and Children with Congenital Tracheo-Oesophageal Fistula and Oesophageal Atresia // Paediatric Respiratory Reviews. 2016. Vol.17. P.16–23.

5. Boybeyi-Turer O., Iyigun I., Cagan M., Celik H.T., Ozyuncu O., Soyer T. A rare congenital esophageal anomaly mimicking an isolated esophageal atresia: Kluth Type IV membranous esophageal atresia // Congenital Anomalies. 2021. Vol.61(6). P.208–211.

6. Eshbaev, Erkin A., Aziz A. Zufarov, and Makhzuna Kh Mukhsinova. "Pathomorphological Changes Developing in the Stenosing Variant of Esophageal Atresia in Infants." (2025).

7. Ge Y., Xu B., Shi J., Tang W. Application value of high-frequency ultrasound combined with ultrasonography in the diagnosis of neonatal esophageal atresia // African Health Sciences. 2023. Vol.23(3). P.547–553.

8. Chernetsova E., Agarwal A., Weir A., Oltean I., Barkey J., Demellawy D.E. Diagnostic Value of Mid-esophageal Biopsies in Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis // Pediatric and Developmental Pathology. 2021. Vol.24(1). P.34–42.

9. Kholmuradovna, M. M. (2021). Oxyproline as an indicator for assessing the severity of acute obstructive bronchitis in children. *Editor coordinator*, 253.

10. Rohanizadegan M., Tracy S., Galarreta C.I., Poorvu T., Buchmiller T.L., Bird L.M., Estroff J.A., Tan W.H. Genetic diagnoses and associated anomalies in fetuses prenatally diagnosed with esophageal atresia // American Journal of Medical Genetics Part A. 2020. Vol.182(8). P.1890–1895.

11. Schmedding A., Wittekindt B., Schloesser R., Hutter M., Rolle U. Outcome of esophageal atresia in Germany // Diseases of the Esophagus. 2021. Vol. 34(4). doaa093.

12. Xolmuradovna, M. M., & Abduxalimovich, E. E. (2025). Qizilo ‘ngach atreziyasining turli xil klinik morfologik turlarida konfokal multipleksli morfometrik ko ‘rsatkichlari. Medical journal of Uzbekistan, 1(1), 227-235.

13. Wechsler J.B., Bolton S.M., Gray E., Kim K.Y., Kagalwalla A.F. Defining the Patchy Landscape of Esophageal Eosinophilia in Children With Eosinophilic Esophagitis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022. Vol.20(9). P.1971–1976.e2.

14. Рузиев, Ш. И., Мухсинова, М. Х., & Джалилова, Г. Р. (2025). Морфометрический анализ динамики регенерации мягких тканей как инновационный метод определения давности повреждений тупыми предметами. Zamonaviy tibbiyot jurnali (журнал современной медицины), *9*(2), 933-937.

15. Мухсинова, М. Х., Эшбаев, Э. А., & Зуфаров, А. А. Изоляциялашган трахея фистуласи вариантидаги қизилўнгач атрезиясининг морфологик жиҳатлари. // The Journal of humanities&Naturel sciences. №18(01), 2025. Volum 1. P.129-134.

16. Мухсинова, М. Х., Эшбаев, Э. А., & Зуфаров, А. А. Туғма қизилўнгач атрезиясининг клиник-морфологик иккинчи вариантида юзага келадиган ўзгаришлар. Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. Выпуск 1. №6. 2025. С.27-37.

ТИЗИМЛИ КАСАЛЛИКЛАР ФОНИДА РИВОЖЛАНГАН СЎЛАК БЕЗИ ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ЛАБОРАТОР ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ ТАҲЛИЛИ

Боймурадов Шухрат Абдужалилович – т.ф.д., профессор
Ашуров Олимжон Дулабович – Ph.D., мустақил изланувчи
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Тизимли аутоиммун касалликлар фонида ривожланган сўлак бези яллиғланиш касалликларини лаборатор баҳолашнинг комплекс ёндашуви таҳлил қилинди. Тадқиқот моделига жами 120 нафар текширилувчи киритилди: 80 нафар бемор асосий гуруҳни, 40 нафар шартли соғлом шахс назорат гуруҳини ташкил қилди. Асосий гуруҳда 21 нафар беморда бирламчи Шёгрен синдроми, 59 нафарда иккиламчи Шёгрен синдроми назарда тутилди. Лаборатор дастур умумий қон таҳлили, биокимёвий таҳлил, коагулограмма, яллиғланиш маркерлари, ANA ва ANCA текширувларини қамраб олди. Моделлаштирилган натижаларда асосий гуруҳларда гемоглобин миқдорининг пасайиши, лейкоцитлар ва нейтрофиллар нисбий ортиши, ЭЧТ ва С-реактив оқсилнинг назоратга нисбатан сезиларли юқорилиги, альбуминнинг нисбий пасайиши ва фибриноген миқдорининг ортиши кузатилди. ANA мусбатлиги бирламчи Шёгрен синдромида 90,5%, иккиламчи шаклда 81,4% ни ташкил этди; ANCA мусбатлиги мос равишда 9,5% ва 16,9% ҳолатда қайд этилди.*

Калит сўзлар: *сўлак бези, сиалоаденит, тизимли касалликлар, Шёгрен синдроми, умумий қон таҳлили, биокимё, коагулограмма, ANA, ANCA, лаборатор диагностика.*

ANALYSIS OF LABORATORY METHODS FOR THE ASSESSMENT OF INFLAMMATORY SALIVARY GLAND DISEASES ASSOCIATED WITH SYSTEMIC DISEASES

Boymuradov Shukhrat Abdujalilovich – D.M.Sc., professor
Ashurov Olimjon Dulabovich – Ph.D., independent researcher
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This study analyzed a comprehensive approach to the laboratory assessment of inflammatory salivary gland diseases associated with systemic autoimmune disorders. The study model included a total of 120 individuals: 80 patients constituted the main group, while 40 apparently healthy individuals formed the control group. In the main group, 21 patients were considered to have primary Sjögren syndrome and 59 patients secondary Sjögren syndrome. The laboratory assessment program included a complete blood count, biochemical blood tests, coagulation studies, inflammatory markers, and ANA and ANCA testing. According to the modeled results, the patient groups demonstrated decreased hemoglobin levels, a relative increase in leukocyte and neutrophil counts, significantly elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels compared with the control group, a relative decrease in serum albumin, and increased fibrinogen concentrations. ANA positivity was observed in 90.5% of patients with primary Sjögren syndrome and in 81.4% of those with the secondary form, whereas ANCA positivity was detected in 9.5% and 16.9% of cases, respectively.*

Keywords: *salivary gland, sialadenitis, systemic diseases, Sjögren syndrome, complete blood count, biochemical analysis, coagulation profile, ANA, ANCA, laboratory diagnostics.*

АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ, РАЗВИВШИХСЯ НА ФОНЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Боймурадов Шухрат Абдужалилович – д.м.н., профессор
Ашуров Олимжон Дулабович – Ph.D., соискатель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В работе проанализирован комплексный подход к лабораторной оценке воспалительных заболеваний слюнных желез, развившихся на фоне системных аутоиммунных заболеваний. В исследовательскую модель были включены 120 обследованных: основную группу составили 80 пациентов, контрольную группу — 40 условно здоровых лиц. В основной группе у 21 пациента был предусмотрен первичный синдром Шёгрена, у 59 — вторичный синдром Шёгрена. Программа лабораторного обследования включала общий анализ крови, биохимическое исследование крови, коагулограмму, определение маркеров воспаления, а также исследование ANA и ANCA. Согласно моделированным результатам, в основных группах отмечались снижение уровня гемоглобина, относительное увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов, значительное повышение СОЭ и С-*

реактивного белка по сравнению с контрольной группой, относительное снижение уровня альбумина и повышение концентрации фибриногена. Положительный результат ANA зарегистрирован у 90,5% пациентов с первичным синдромом Шёгрена и у 81,4% пациентов со вторичной формой заболевания; положительный результат ANCA выявлен соответственно в 9,5% и 16,9% случаев.

Ключевые слова: *слюнная железа, сиалоаденит, системные заболевания, синдром Шёгрена, общий анализ крови, биохимический анализ, коагулограмма, ANA, ANCA, лабораторная диагностика.*

Кириш. Тизимли аутоиммун касалликлар фонида сўлак безларининг яллиғланишли зарарланиши кўп омилли ва клиник жиҳатдан турлича намоён бўладиган жараён ҳисобланади. У айниқса Шёгрен синдроми, ревматоид артрит, тизимли қизил югурик ва айрим васкулитларда оғиз қуриши, сўлак секрециясининг камайиши, безларда оғриқ, шиш ва функционал етишмовчилик билан кечиши мумкин. Бундай ҳолатларда маҳаллий стоматологик ва юз-жағ белгилари умумий иммун-яллиғланиш жараёнининг бир қисми сифатида баҳоланиши керак.

Клиник кўрик сўлак бези зарарланишини аниқлашда муҳим бўлса-да, тизимли касаллик фонидаги яллиғланиш фаоллигини объектив баҳолаш учун лаборатор текширувлар ҳал қилувчи ўрин тутади. Умумий қон таҳлили анемия, лейкоцитоз ёки лейкопения, нейтрофил-лимфоцитар нисбат ва ЭЧТ каби кўрсаткичлар орқали яллиғланишнинг умумий йўналишини баҳолаш имконини беради [1, 4, 10]. Биокимёвий таҳлил эса оқсил алмашинуви, жигар ва буйрак функцияси, шунингдек С-реактив оқсил каби ўткир фаза маркерларини назорат қилишга хизмат қилади.

Коагулограмма тизимли яллиғланиш фонида гемостаз тизимидаги ўзгаришларни, жумладан гиперкоагуляцияга мойиллик, фибриноген миқдори ва қон ивиш кўрсаткичларини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Айрим системали аутоиммун касалликларда тромботик хавфнинг ортиши ёки иммуносупрессив даволаш фонида гемостаз ўзгаришлари клиник қарор қабул қилишга таъсир қилиши мумкин.

Аутоиммун серологик текширувлар ичида ANA (антинуклеар антитаналар) тизимли бириктирувчи тўқима касалликларини скрининг қилишда энг кенг қўлланадиган тестлардан бири ҳисобланади. ANA мусбатлиги, титр даражаси ва флюоресценция типи Шёгрен синдроми, тизимли қизил югурик ва бошқа аутоиммун касалликларга шубҳани кучайтиради [2, 3, 9]. ANCA (антинейтрофил цитоплазматик антитаналар) эса, аввало, гранулематоз полиангиит, микроскопик полиангиит ва эозинофил гранулематоз полиангиит каби ANCA-ассоциацияланган васкулитларни аниқлашда аҳамиятли бўлиб, сўлак бези яллиғланиши ноодатий ёки тизимли васкулит белгилари билан бирга кечганда дифференциал диагностика учун фойдали [7, 8].

Шу сабабли сўлак бези яллиғланиш касалликларини тизимли касалликлар контекстида баҳолашда ягона лаборатор кўрсаткичга эмас, балки умумий қон, биокимёвий, коагуляцион ва аутоиммун серологик тестлар комбинациясига таяниш мақсадга мувофиқ.

Тадқиқот мақсади. Тизимли касалликлар фонида ривожланган сўлак бези яллиғланиш касалликларида умумий қон таҳлили, биокимёвий кўрсаткичлар, коагулограмма, ANA ва ANCA текширувларининг диагностик аҳамиятини комплекс баҳолаш ҳамда касалликнинг клиник шакллари билан боғлиқ лаборатор ўзгаришларни аниқлаш.

Тадқиқот материали ва методлари. Мақолани шакллантириш учун 120 нафар текширилувчидан иборат модел тадқиқот тузилмаси қабул қилинди. Асосий гуруҳни тизимли аутоиммун касалликлар фонида сўлак бези яллиғланиши бўлган 80 нафар бемор ташкил қилиб, улардан 21 нафари бирламчи Шёгрен синдроми, 59 нафари иккиламчи Шёгрен синдроми сифатида гуруҳланди. Назорат гуруҳи 40 нафар шартли соғлом шахсдан иборат деб қабул қилинди.

Умумий қон таҳлили доирасида гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар, нейтрофиллар, лимфоцитлар, тромбоцитлар ва ЭЧТ баҳоланди. Биокимёвий текширувда умумий оқсил, альбумин, ALT, AST, креатинин, мочевина ва С-реактив оқсил кўрсаткичлари таҳлил қилинди. Коагулограммада протромбин вақти, INR, АРТТ ва фибриноген миқдори баҳоланди.

Аутоиммун серологик текширувларда ANA натижалари мусбат/манфий кўринишда ва шартли ўртача титр билан баҳоланди. ANCA таҳлилида умумий ANCA мусбатлиги қайд қилиниб, клиник зарурат бўлганда PR3-ANCA ва MPO-ANCA специфик антитаналарини аниқлаш тамойили ҳисобга олинди [5, 6]. Ушбу мақолада лаборатор натижалар синтетик ўртача қийматлар сифатида моделлаштирилди; шу сабабли уларни ҳақиқий клиник маълумот сифатида қўллаш мумкин эмас.

Миқдорий кўрсаткичлар ўртача арифметик қиймат ва стандарт оғиш (M±SD) кўринишида, сифат кўрсаткичлари эса абсолют сон ва фоизларда ифодаланди. Гуруҳлараро фарқларни баҳолашда параметрик ёки нопараметрик усуллар танланиши кўзда тутилди; сифат кўрсаткичлари учун χ^2 мезонини қўллаш назарда тутилди. $p<0,05$ статистик аҳамиятли даража сифатида қабул қилинди.

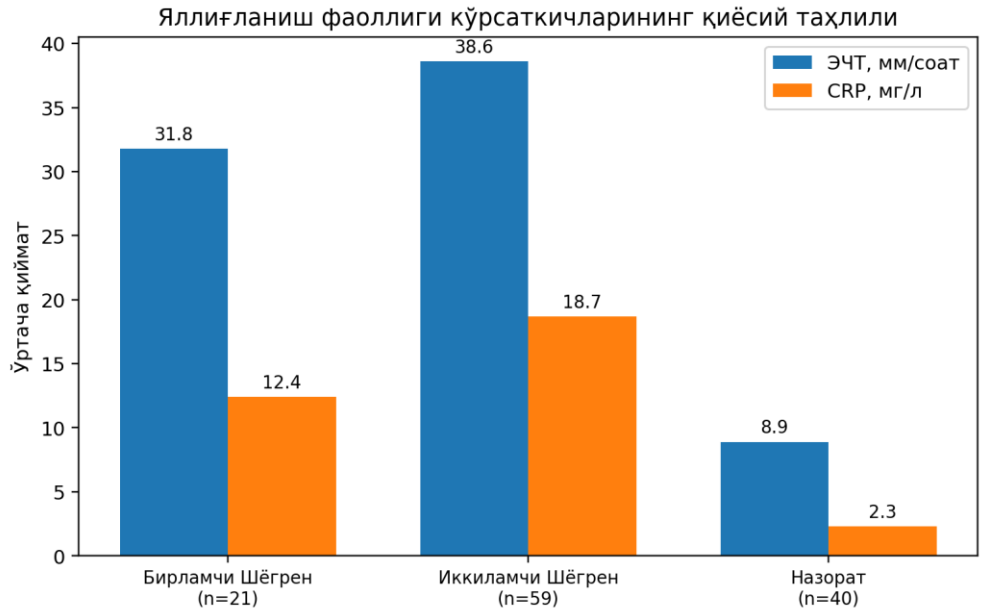
Тадқиқот натижалари. Моделлаштирилган лаборатор натижалар сўлак бези яллиғланиши тизимли аутоиммун касаллик фонида кечганда умумий яллиғланиш фаоллиги, аутоиммун фон ва гемостаз ўзгаришлари бирламчи ва иккиламчи Шёгрен синдроми гуруҳларида назоратга нисбатан гемоглобин даражаси пастроқ, ЭЧТ, лейкоцитлар ва нейтрофиллар кўрсаткичлари юқорироқ бўлди.

1-жадвал.

Умумий қон таҳлили ва яллиғланиш маркерларининг моделлаштирилган қиёсий натижалари (M±SD)

Кўрсаткич	Бирламчи Шёгрен n=21	Иккиламчи Шёгрен n=59	Назорат n=40
Гемоглобин, г/л	116,8±11,4	112,6±13,1	132,7±10,2
Эритроцит, $\times10^{12}$/л	4,02±0,38	3,91±0,41	4,42±0,36
Лейкоцит, $\times10^{9}$/л	7,8±2,1	8,6±2,4	6,1±1,4
Нейтрофиллар, %	64,2±8,6	67,1±9,2	56,8±6,9
Лимфоцитлар, %	26,8±7,1	24,9±7,4	33,2±6,5
Тромбоцитлар, $\times10^{9}$/л	286±64	304±71	248±52
ЭЧТ, мм/соат	31,8±12,6	38,6±14,8	8,9±4,2
CRP, мг/л	12,4±7,6	18,7±9,8	2,3±1,5

Жадвал маълумотларига кўра, анемияга мойиллик айниқса иккиламчи Шёгрен синдромида яққолроқ моделлаштирилди. ЭЧТ ва CRPнинг юқори қийматлари яллиғланиш фаоллигининг назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ошганини кўрсатади. Нейтрофиллар улушининг ортиши ва лимфоцитлар нисбий камайиши тизимли яллиғланиш ва қўшимча инфекцион-коморбид омиллар билан боғлиқ бўлиши мумкин.



1-диаграмма. **ЭЧТ ва CRP кўрсаткичларининг гуруҳлар бўйича моделлаштирилган қиёсий таҳлили**

Биокимёвий кўрсаткичлар таҳлилида умумий оқсил ва альбумин миқдорининг нисбий пасайиши, CRPнинг юқорилиги ва иккиламчи Шёгрен синдромида креатинин ҳамда мочевинанинг бироз юқорироқ қийматлари системали фоннинг клиник аҳамиятини акс эттирувчи модел сифатида қабул қилинди. ALT ва AST кўрсаткичлари аксар ҳолатда референс диапазон чегарасида қолди.

2-жадвал.

Биокимёвий таҳлил ва коагулограмма кўрсаткичларининг моделлаштирилган натижалари (M±SD)

Кўрсаткич	Бирламчи Шёгрен n=21	Иккиламчи Шёгрен n=59	Назорат n=40
Умумий оқсил, г/л	69,8±6,1	68,2±6,8	73,6±5,4
Альбумин, г/л	39,1±4,2	37,6±4,8	43,2±3,7
ALT, Ед/л	24,8±9,6	28,1±11,2	21,3±7,4
AST, Ед/л	23,7±8,4	26,5±9,8	20,6±6,9
Креатинин, мкмоль/л	72,6±13,8	78,4±16,2	69,2±11,7
Мочевина, ммоль/л	5,4±1,3	5,9±1,6	4,7±1,1
Протромбин вақти, сек	13,4±1,2	13,7±1,4	13,1±1,0
INR	1,02±0,09	1,05±0,11	1,00±0,08
APTT, сек	31,6±3,8	32,4±4,1	30,8±3,2
Фибриноген, г/л	4,1±0,9	4,6±1,1	3,0±0,6

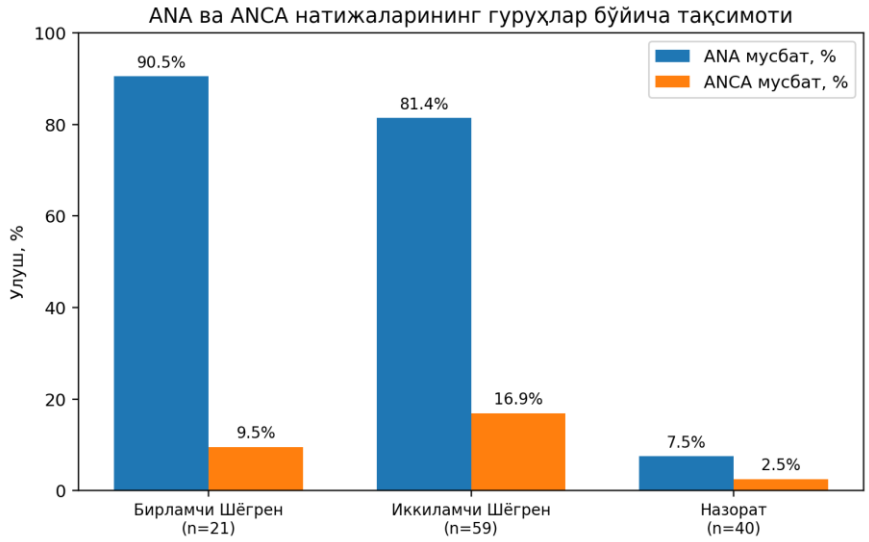
Коагулограмма натижаларининг моделлаштирилган таҳлили протромбин вақти, INR ва APTTда кескин ўзгаришлар йўқлигини, аммо фибриноген миқдори яллиғланиш фаоллиги билан параллел равишда юқорироқ бўлишини кўрсатди. Фибриногеннинг иккиламчи Шёгрен синдромида 4,6±1,1 г/л гача ошиши ўткир фаза жавоби ва потенциал гиперкоагуляцион фон билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Аутоиммун лаборатор маркерлар таҳлилида ANA мусбатлиги асосий гуруҳларда юқори частотада моделлаштирилди. Бирламчи Шёгрен синдромида ANA мусбатлиги 90,5%, иккиламчи шаклда 81,4% ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 7,5% бўлди. ANCA мусбатлиги Шёгрен синдроми учун асосий скрининг маркери эмас, бироқ васкулит билан қиёсий диагностика нуқтаи назаридан иккиламчи гуруҳда 16,9% ҳолатда мусбат натижа модели қабул қилинди.

3-жадвал.

ANA ва ANCA текширувларининг моделлаштирилган натижалари

Кўрсаткич	Бирламчи Шёгрен n=21	Иккиламчи Шёгрен n=59	Назорат n=40
ANA мусбат, n (%)	19 (90,5%)	48 (81,4%)	3 (7,5%)
ANA шартли ўртача титр	1:320	1:240	1:80
ANCA мусбат, n (%)	2 (9,5%)	10 (16,9%)	1 (2,5%)
PR3-ANCA мусбат, n (%)	0 (0,0%)	3 (5,1%)	0 (0,0%)
MPO-ANCA мусбат, n (%)	1 (4,8%)	5 (8,5%)	0 (0,0%)



2-диаграмма. **ANA ва ANCA мусбат натижаларининг гуруҳлар бўйича моделлаштирилган тақсимоти**

ANA натижаларининг юқори мусбатлиги Шёгрен синдромида аутоиммун фоннинг муҳим лаборатор белгиси сифатида талқин қилиниши мумкин. Бироқ ANAнинг ўзи касаллик учун мутлақ специфик эмас; шу сабабли клиник белгилари, секретор функция ва зарурат бўлганда SSA/Ro ва SSB/La каби махсус аутоантитаналар билан биргаликда баҳолаш мақсадга мувофиқ.

ANCA мусбат натижаларининг камроқ учраши уни Шёгрен синдромини тасдиқловчи асосий маркер эмаслигини кўрсатади. Бироқ сўлак бези яллиғланиши системали васкулит белгилари, буйрак ёки ўпка зарарланиши, периферик невропатия, пурпура ёки юқори яллиғланиш фаоллиги билан бирга кузатилганда ANCA таҳлили дифференциал диагностик аҳамият касб этади.

Комплекс лаборатор фенотипни таҳлил қилишда умумий қон таҳлили ва CRP/ЭЧТ яллиғланиш фаоллигини, альбумин ва умумий оқсил организмнинг системали ҳолатини, коагулограмма гемостаз фонини, ANA эса аутоиммун фаолликни акс эттирувчи бир-бирини тўлдирувчи маркерлар сифатида қаралиши мумкин. Бу ёндашув сўлак бези яллиғланишини маҳаллий касаллик эмас, балки тизимли жараённинг қисми сифатида баҳолашга ёрдам беради.

Тизимли касалликлар фонида сўлак бези яллиғланишини лаборатор баҳолашда бир нечта кўрсаткични бир вақтнинг ўзида таҳлил қилиш клиник жиҳатдан муҳимдир. Умумий қон таҳлилидаги анемия, ЭЧТнинг ошиши, нейтрофиллар улушининг кўпайиши ва CRPнинг юқори қийматлари яллиғланиш фаоллигини акс эттириши мумкин, бироқ ушбу ўзгаришлар носпецифик бўлгани сабабли улар аутоиммун серологик тестлар ва клиник маълумотлар билан биргаликда талқин қилиниши лозим.

ANAнинг юқори мусбатлиги Шёгрен синдроми ва бошқа бириктирувчи тўқима касалликларида аутоиммун фонни қўллаб-қувватловчи муҳим белгидир. Шу билан бирга, ANA натижаси касаллик учун мутлақ специфик эмас ва унинг диагностик қиймати клиник симптомлар, сўлак секрецияси, махсус аутоантитаналар ва зарур ҳолларда морфологик текширувлар билан биргаликда юқори бўлади. ANCA эса Шёгрен синдромининг стандарт тасдиқловчи маркери ҳисобланмайди, аммо васкулитга хос клиник белгилар мавжуд бўлганда дифференциал диагностика учун муҳим тест вазифасини бажаради.

Шу нуқтаи назардан лаборатор алгоритмни босқичли ташкил қилиш мақсадга мувофиқ: дастлаб умумий қон таҳлили, ЭЧТ ва CRP; кейин биокимёвий кўрсаткичлар ва коагулограмма; сўнг клиник фенотипга мувофиқ ANA, махсус аутоантитаналар ва ANCA каби иммунологик тестлар. Бундай ёндашув ортиқча текширувларни камайтириш, диагностик йўналишни аниқлаш ва беморнинг индивидуал хавфини комплекс баҳолаш имконини беради.

Хулоса. Тизимли касалликлар фонида ривожланган сўлак бези яллиғланиш касалликларини лаборатор баҳолашда умумий қон таҳлили, биокимёвий кўрсаткичлар, коагулограмма ва аутоиммун серологик тестларни комплекс қўллаш энг мақбул ёндашув ҳисобланади.

Моделлаштирилган натижалар асосий гуруҳларда гемоглобиннинг нисбий пасайиши, ЭЧТ ва CRPнинг сезиларли ошиши, нейтрофиллар улушининг кўпайиши, альбуминнинг пасайиши ва фибриногеннинг ортиши системали яллиғланиш фаоллигини акс эттириши мумкинлигини кўрсатди.

ANA мусбатлиги бирламчи ва иккиламчи Шёгрен синдромида юқори бўлиб, аутоиммун фонни тасдиқловчи муҳим скрининг маркери сифатида аҳамиятга эга. ANCA эса асосий диагностик маркер бўлмаса-да, васкулит билан қиёсий диагностика талаб этилган ҳолатларда клиник қиймат касб этади.

Шундай қилиб, сўлак бези яллиғланишида лаборатор диагностика босқичма-босқич ташкил қилиниши керак: биринчи босқичда умумий қон таҳлили ва яллиғланиш маркерлари, иккинчи босқичда биокимёвий ва коагуляцион ҳолат, учинчи босқичда эса ANA, ANCA ва клиник кўрсатмага кўра кенгайтирилган аутоиммун панель баҳоланиши мақсадга мувофиқ.

Мазкур мақоладаги сонли натижалар моделлаштирилган бўлиб, улар илмий матн ва жадвал тузилмасини шакллантириш учун хизмат қилади. Чоп этишдан олдин ушбу қийматлар реал текширув натижалари билан алмаштирилиши ёки клиник база бўйича қайта ҳисобланиши шарт.

АДАБИЁТЛАР

1. Aqrawi L.A., Ivanchenko M., Björk A., et al. Diminished CXCR5 expression in peripheral blood of patients with Sjögren's syndrome may relate to both genotype and salivary gland homing. Clinical & Experimental Immunology. 2018;192(3):259–270. doi:10.1111/cei.13118.

2. Aqrawi L.A., Ivanchenko M., Björk A., et al. Diminished CXCR5 expression in peripheral blood of patients with Sjögren's syndrome may relate to both genotype and salivary gland homing. Clinical & Experimental Immunology. 2018;192(3):259–270. doi: 10.1111/cei.13118.

3. Bowman S.J. Primary Sjögren's syndrome. Lupus. 2018;27(1_suppl):32–35.

4. Brito-Zerón P., Baldini C., Bootsma H., et al. Sjögren syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2016; 2:16047. doi:10.1038/nrdp.2016.47.

5. Lee Y.H., Song G.G. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to Sjögren's syndrome: a meta-analysis. International Journal of Immunogenetics. 2025;52(1):24–32. doi: 10.1111/iji.12702.

6. Mariette X., Criswell L.A. Primary Sjögren's syndrome. New England Journal of Medicine. 2018; 378(10):931–939. doi:10.1056/NEJMcp1702514.

7. Nocturne G., Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. Nature Reviews Rheumatology. 2018;14(3):133–145. doi:10. 1038/nrrheum.2018.1.

8. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Bombardieri S., et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79(1):3–18.

9. Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R., et al. 2016 ACR/EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76(1):9–16.

10. Yura Y., Hamada M. Outline of salivary gland pathogenesis of Sjögren's syndrome and current therapeutic approaches. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(13):11179. doi:10.33 90/ijms241311179.

ANALYSIS OF CLINICAL EXAMINATION FINDINGS IN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Djurayev Jamolbek Abdukakharovich – D.M.Sc., professor
Soatov Ilyosjon Olimovich – Ph.D., senior lecturer
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This study systematized clinical, endoscopic, and functional approaches to evaluating chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). The study setting was the Multidisciplinary Clinic of Tashkent State Medical University (2025–2026); the study group comprised 191 patients and the control group 40 participants. Because individual primary clinical records were not provided, numerical findings for symptoms, endoscopic assessment, and functional parameters are presented as illustrative educational models and do not represent actual observational results. Conclusion: combining nasal endoscopy, symptom scales, and functional assessment enables comprehensive characterization of the clinical condition.*

Keywords: *chronic rhinosinusitis with nasal polyps, nasal polyp, nasal endoscopy, olfaction, SNOT-22, visual analogue scale, rhinomanometry, nasal airflow, otorhinolaryngological examination.*

SURUNKALI POLIPOZ RINOSINUSITLARNI KLINIK TEKSHIRISH NATIJALARI TAHLILI

Djurayev Jamolbek Abdukaxarovich – D.M.Sc., professor
Soatov Ilyosjon Olimovich – Ph.D., katta o‘qituvchi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Tadqiqotda surunkali polipoz rinosinusitni baholashning klinik, endoskopik va funksional usullari tizimlashtirildi. Tadqiqot Toshkent davlat tibbiyot universiteti Ko‘p tarmoqli klinikasi bazasida (2025–2026-yillar) o‘tkazildi; asosiy guruhga 191 nafar, nazorat guruhiga 40 nafar shaxs kiritildi. Birlamchi individual klinik ma’lumotlar taqdim etilmagani sababli simptomlar, endoskopik baholash va funksional ko‘rsatkichlar bo‘yicha sonli natijalar o‘quv-uslubiy modellashtirish sifatida berildi; ular real kuzatuv natijalari hisoblanmaydi. Xulosa: rinoendoskopiya, simptomlar shkalasi va funksional baholashni birlashtirish klinik holatni kompleks tavsiflashga xizmat qiladi.*

Kalit so‘zlar: *surunkali polipoz rinosinusit, burun polipi, rinoendoskopiya, hid bilish, SNOT-22, vizual analog shkala, rinomanometriya, burun havo oqimi, otorinolaringologik tekshiruv.*

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Джураев Жамолбек Абдукахарович – д.м.н., профессор
Соатов Илёсжон Олимович – Ph.D., старший преподаватель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В исследовании систематизированы клинические, эндоскопические и функциональные методы оценки хронического полипозного риносинусита. Исследование проводилось на базе Многопрофильной клиники Ташкентского государственного медицинского университета в 2025–2026 годах. Основную группу составил 191 пациент с хроническим полипозным риносинуситом, контрольную группу — 40 человек. В связи с отсутствием первичных индивидуальных клинических данных количественные показатели, характеризующие клиническую симптоматику, результаты эндоскопического обследования и функционального состояния полости носа, представлены в виде учебно-методического моделирования и не отражают фактические результаты клинических наблюдений. Комплексный подход, основанный на сочетании риноэндоскопии, шкал оценки выраженности клинических симптомов и функциональных методов исследования, позволяет обеспечить всестороннюю характеристику клинического состояния пациентов с хроническим полипозным риносинуситом.*

Ключевые слова: *хронический полипозный риносинусит, полипы полости носа, риноэндоскопия, обонятельная функция, SNOT-22, визуальная аналоговая шкала, риноманометрия, носовой воздушный поток, оториноларингологическое обследование.*

Introduction. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a multifactorial disorder characterized by persistent inflammation of the nasal and paranasal sinus mucosa, polypoid growths, impaired nasal breathing, and reduced olfactory function. Current perspectives recognize not only local morphological changes but also different inflammatory phenotypes and associations with bronchial asthma and allergic conditions [1, 2].

According to EPOS 2020, the diagnosis of chronic rhinosinusitis in adults is generally considered when at least two symptoms persist for 12 weeks or longer. At least one must be nasal obstruction or nasal discharge, while other symptoms may include reduced smell and facial pressure or pain. Clinical symptoms should be supported by endoscopic or computed tomographic evidence of mucosal inflammation [1]. The endoscopic phenotype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by bilateral polyps in the middle meatus. A unilateral mass should not automatically be classified as routine nasal polyposis; alternative diagnoses, including inverted papilloma, antrochoanal polyp, fungal disease, or neoplasm, must be considered [3]. Patient-reported complaints do not necessarily correspond directly to objective anatomical findings. For example, even with similarly large polyps, the degree of olfactory impairment and sleep disturbance may vary. Accordingly, integrated use of questionnaires, endoscopic grading, and functional tests is essential for clinical evaluation [1, 4].

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps can affect work performance, sleep, everyday communication, perception of food flavor, physical activity, and emotional well-being. Quantifying subjective symptoms is important for comparing pretreatment and post-treatment status and monitoring recurrence. A modern otorhinolaryngological assessment therefore requires a multistage approach [2, 5].

Objective. To systematically analyze clinical complaints, otorhinolaryngological examination findings, nasal endoscopy, and functional assessments in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps; to determine the diagnostic relevance of objective and subjective criteria; and to improve the clinical assessment approach.

Materials and Methods. The clinical setting was the Multidisciplinary Clinic of Tashkent State Medical University, and the observation period was 2025–2026. The total sample comprised 231 participants: 191 patients diagnosed with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the study group and 40 individuals in the control group. These sample sizes are the confirmed organizational characteristics of the study; source registry data are required to determine age, sex, duration of symptoms, and other patient-level findings. Because individual examination records were not available, subsequent group-level numerical clinical data in this article constitute modeled examples. Actual p values and conclusions regarding statistical significance cannot be established from these examples.

Eligibility criteria. In the study group, the presence of clinical symptoms persisting for at least 12 weeks together with endoscopically detected nasal polyps serves as the diagnostic basis. Any age restrictions, history of surgery, and the proportions of primary versus recurrent polyposis must be clarified using patient records. Suspicious unilateral masses, active malignant processes, and lesions of a distinct etiology warrant differential diagnosis. For comparisons with controls, the absence of relevant symptoms and normal nasal examination findings should be documented.

Medical history and symptoms. Assessment includes duration of nasal obstruction, unilateral or bilateral predominance, diurnal variation, rhinorrhea, postnasal drainage, reduced sense of smell, sneezing, facial pressure, headache, wheezing, and mouth breathing. Previous treatment, intranasal corticosteroid use, systemic corticosteroids, antibiotics, polypectomy or sinus surgery, recurrence interval, and smoking history should also be entered in the protocol.

General and additional ENT examination. The external nose, nasal vestibule, septum, turbinates, nasopharynx, oropharynx, ears, and larynx are examined. Mouth breathing, hyponasal speech, posterior pharyngeal drainage, and complaints potentially related to Eustachian tube dysfunction are evaluated. This helps identify concomitant otorhinolaryngological disease.

Anterior and posterior rhinoscopy. Anterior rhinoscopy documents the color and swelling of the nasal mucosa, appearance of secretions, inferior turbinate size, septal position, and any visible polyps. When indicated, posterior rhinoscopy or nasopharyngoscopy is used to evaluate the choanae and nasopharynx. These methods may not fully visualize superior and posterior portions of the nasal cavity.

Rigid or flexible nasal endoscopy. As a key objective diagnostic step, bilateral endoscopic examination of the nasal cavity is performed. The presumed origin of polyps, middle meatus, olfactory cleft, ethmoidal region, mucosal edema, purulent or thick secretions, crusting, and contact bleeding are documented. Video or photographic documentation facilitates comparisons across visits.

Assessment of polyp severity. Using the Nasal Polyp Score (NPS), polyps on each side may be graded from 0 to 4, producing a total bilateral score of 0–8. The exact NPS version used must be specified in the protocol. Polyp scores reflect objective polyp burden but cannot replace patient-reported symptom severity.

Lund–Kennedy endoscopic assessment. The presence of polyps, mucosal edema, secretions, crusting, and scarring is systematically recorded during endoscopy. The version of the scoring system and any special considerations regarding items in patients without previous surgery must be specified. Recording findings consistently on both sides improves follow-up accuracy.

Olfactory function testing. Olfactory complaints are identified during history taking and, where possible, assessed using standardized psychophysical tests, such as Sniffin' Sticks or another validated test battery. Results for odor detection, discrimination, and identification provide objective support for reported hyposmia or anosmia. A patient's statement that they cannot smell does not replace formal testing.

Functional assessment of nasal breathing. Peak nasal inspiratory flow (PNIF), active anterior rhinomanometry, and acoustic rhinometry evaluate different aspects of nasal patency. PNIF reflects maximum airflow, rhinomanometry characterizes the pressure–flow relationship, and acoustic rhinometry assesses nasal cavity geometry. Reliable comparisons require documentation of the device, calibration, patient position, repeated measurements, and testing conditions.

SNOT-22 and quality of life. The 22-item Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) rates each item from 0 to 5, yielding a total score of 0–110. Higher scores indicate greater symptom burden and impairment in quality of life. Availability of a linguistically validated version should be verified. Findings are interpreted in relation to nasal symptoms, sleep, and psychosocial or functional limitations. Visual analogue scale (VAS). Nasal obstruction, olfactory disturbance, rhinorrhea, and overall discomfort are individually rated on a 0–10 cm or 0–10-point scale. The meaning of the scale endpoints should be explained to patients. Comparing pretreatment and post-treatment scores for the same symptom permits assessment of clinical change. Computed tomography (CT) and differential imaging diagnosis. CT of the paranasal sinuses is performed when indicated. The Lund–Mackay scoring system evaluates opacification of the sinuses and the status of the ostiomeatal complexes bilaterally, with a total score of 0–24. CT is important for preoperative anatomical mapping, assessment of disease extent, and evaluation of unilateral or atypical findings; it is not automatically required for every patient.

Identification of comorbidities. Bronchial asthma, allergic rhinitis, respiratory sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, atopic disorders, possible immunodeficiency, and previous sinonasal surgery are documented separately. Pulmonology or allergy consultation is recommended where clinically warranted. Identifying associated conditions during baseline assessment supports subsequent risk stratification.

Statistical analysis plan. When original patient-level data become available, quantitative variables should be reported as mean ± standard deviation or median with interquartile range, while categorical variables should be expressed as counts and percentages. Parametric or nonparametric methods appropriate to the underlying distributions and sample characteristics should be used for two-group comparisons; chi-square or Fisher's exact tests can be applied to categorical variables. Correlations may be examined using Spearman's or Pearson's methods. Confidence levels and p values must be calculated exclusively from the original dataset.

Results. The confirmed group composition comprised 191 patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and 40 control participants.

Table 1.

Distribution of major clinical symptoms

Clinical symptom	Study group (n=191), n (%)	Control group (n=40), n (%)
Difficulty breathing through the nose	180 (94.2)	6 (15.0)
Reduced or absent sense of smell	160 (83.8)	3 (7.5)
Nasal or postnasal discharge	133 (69.6)	5 (12.5)
Facial pressure/pain	87 (45.5)	2 (5.0)
Impaired sleep quality	129 (67.5)	4 (10.0)

In the modeled data shown in Table 1, nasal obstruction occurred in 180/191 patients (94.2%), olfactory impairment in 160/191 (83.8%), and nasal or postnasal discharge in 133/191 (69.6%). Because multiple symptoms can occur simultaneously in one patient, percentages across symptoms need not sum to 100%. The presence of isolated complaints in control participants does not establish a diagnosis of nasal polyposis.

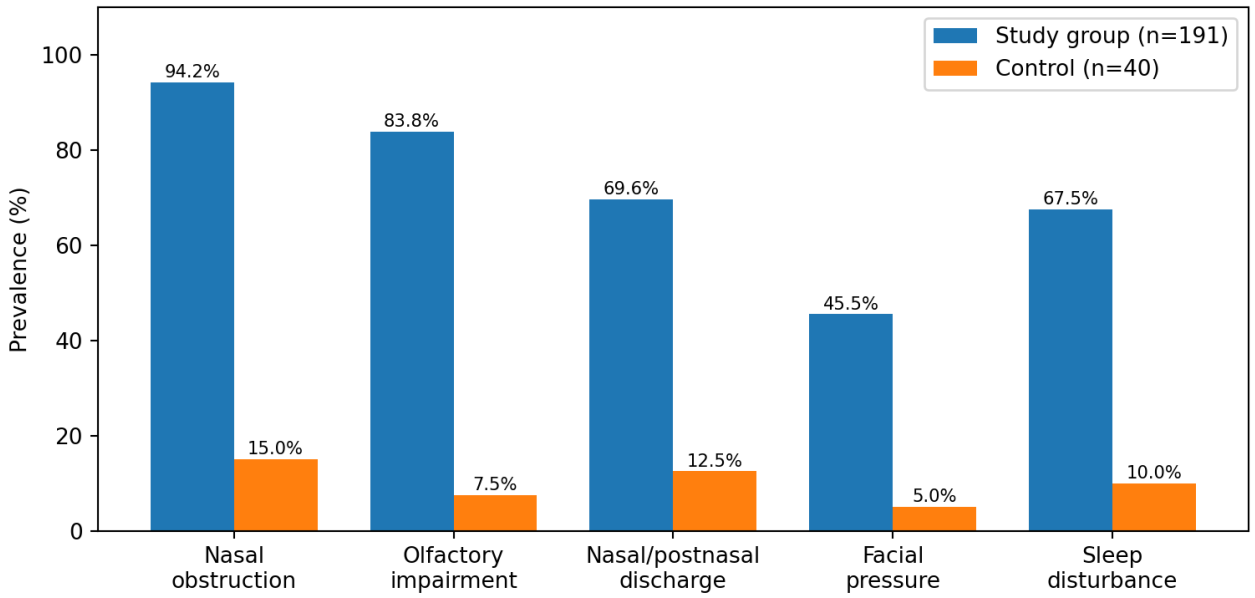


Figure 1. **Illustrative distribution of clinical symptoms.**

Table 2.

Distribution of bilateral endoscopic Nasal Polyp Scores (NPS)

Total NPS	Patients, n	Patients, %
0–2: low polyp burden	28	14.7
3–4: moderate polyp burden	64	33.5
5–6: substantial polyp burden	70	36.6
7–8: high polyp burden	29	15.2
Total	191	100.0

In the model presented in Table 2, 70 patients (36.6%) are represented as having an NPS of 5–6, and 64 (33.5%) as having an NPS of 3–4. Each side is scored independently from 0 to 4 before calculating the bilateral score (0–8). The categories in the table are illustrative analytical groupings developed for this article and do not represent an independently validated clinical severity classification. Controls are assumed to have no nasal polyps and were excluded from the polyp-score categories.

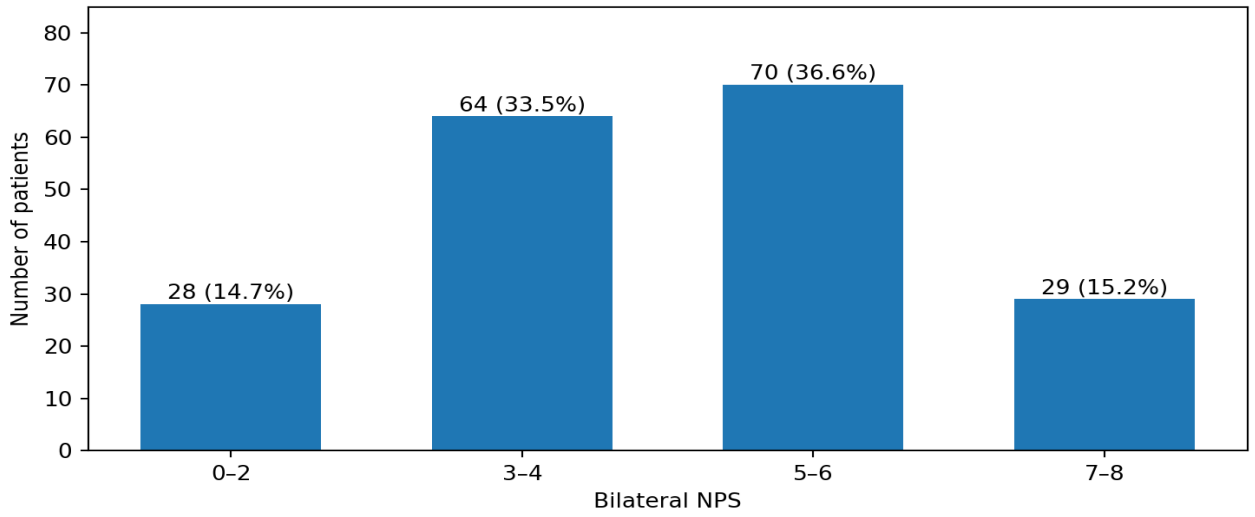


Figure 2. **Illustrative distribution of patients by NPS.**

Table 3.

Clinical and functional assessment parameters (mean ± standard deviation)

Parameter	Study group (n=191)	Control group (n=40)
SNOT-22 score	54.6 ± 18.2	11.4 ± 7.5
Nasal obstruction VAS (0–10)	7.2 ± 1.8	1.2 ± 1.0
PNIF (L/min)	72 ± 28	123 ± 31
Olfaction VAS (0–10; 10 = normal smell)	3.6 ± 2.1	8.9 ± 1.0
Lund–Mackay CT score (0–24)	13.8 ± 5.1	—

The value of 13.8 ± 5.1 was included only to illustrate the table format. The means and standard deviations were not calculated from primary observations. Therefore, these figures cannot be used to infer confidence intervals, p values, effect sizes, or clinical effectiveness. SNOT-22 describes overall symptom burden, the VAS captures individual patient complaints, and PNIF characterizes nasal breathing capacity. Standardized testing of olfaction is preferable in a real clinical study. CT is not obligatory for all patients, and indications for imaging should be documented separately.

International guidance emphasizes integrating patient-reported symptoms, examination findings, and objective evidence when evaluating chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The assessment structure presented here is consistent with EPOS 2020 and ICAR-RS 2021: symptom duration, endoscopic confirmation of polyps, quantification of symptom burden, and assessment of comorbidities are complementary elements [1, 2]. The principal limitation is the absence of source patient records. Consequently, all symptom percentages, means, and standard deviations in Tables 1–3 and Figures 1–2 are illustrative modeled examples only. They must not be submitted to a journal as observed results from the examined patients. Final statistical analysis requires patient-level records, timing of measurements, names of tests used, and the number of participants evaluated with each method.

Conclusion. Clinical diagnosis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps should be based on the combination of characteristic symptoms lasting at least 12 weeks and objective otorhinolaryngological evidence. Nasal endoscopy is an essential method for assessing polyp location, bilateral involvement, mucosal edema, and characteristics of nasal secretions. NPS and other standardized endoscopic scores quantify polyp burden but cannot replace evaluation of symptom severity, olfactory function, and patient quality of life. When appropriately indicated, SNOT-22, VAS, olfactory tests, PNIF, and rhinomanometry increase the informational value of clinical examination. CT and Lund–Mackay scoring are used as needed to characterize anatomical extent and guide surgical planning; differential diagnosis is particularly important for suspicious unilateral lesions. Of the 231 participants, 191 were assigned to the study group and 40 to the control group. All other numerical values in the tables are illustrative; their clinical significance can be assessed only from actual observations.

REFERENCES

1. Alsaleh S., Kamal N., Hopkins C. et al. Assessment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Development of the Nasal Polyp Patient Assessment Scoring Sheet tool. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2024;9(3):e1277. DOI: 10.1002/lio2.1277.

2. Bachert C., Bhattacharyya N., Desrosiers M., Khan A.H. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Journal of Asthma and Allergy. 2021; 14:127–134. DOI: 10.2147/JAA.S290424.

3. Chen S., Zhou A., Emmanuel B., Thomas K., Guiang H. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Current Medical Research and Opinion. 2020;36(11):1897–1911. DOI: 10.1080/03007995.2020.1815682.

4. De Corso E., Bilò M.B., Matucci A. et al. Personalized Management of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Clinical Practice: A Multidisciplinary Consensus Statement. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(5):846. DOI: 10.3390/jpm12050846.

5. Fokkens W.J. et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023. Rhinology. 2023. DOI: 10.4193/Rhin22.489.

6. Fokkens W.J., Lund V.J., 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.

7. Hellings P.W., Alobid I., Anselmo-Lima W.T. et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. Allergy. 2024;79:1123–1133. DOI: 10.1111/all.15982.

8. Karpischenko S., Jung Y.G., Kim D.W. et al. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the Asia-Pacific region and Russia: Recommendations from an expert working group. Asia Pacific Allergy. 2024;14(2):77–83. DOI: 10.5415/apallergy.0000000000000139.

УДК: 618.36-008.64-06:577.17:616-073

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ АНГИОГЕННОГО БИОМАРКЕРА В ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЁННОЙ СИНДРОМОМ ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА

Шукурхужаева Дилфузахон Норхужа кизи – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Ангиогенные биомаркеры, среди которых особое место занимает плацентарный фактор роста (PlGF), признаны надежными индикаторами плацентарной дисфункции, особенно при преэклампсии. В последние годы возрастает интерес к их значению при синдроме ограничения роста плода (СОРП), однако их интеграция в повседневную клиническую практику по-прежнему остается недостаточно реализованной. Современные исследования демонстрируют, что отклонения концентрации PlGF ассоциированы с нарушением функции плаценты и могут быть использованы для оптимизации тактики ведения беременности, включая выбор методов динамического наблюдения и принятие клинических решений на различных гестационных сроках. Применение данного маркера открывает возможности для более ранней идентификации плодов с высоким риском развития СОРП, повышения диагностической точности при его сочетании с ультразвуковыми показателями, а также для более эффективного контроля прогрессирования патологического процесса. Несмотря на накопление значительного объема научных данных, практическое использование PlGF характеризуется вариабельностью, а унифицированные подходы к его применению в алгоритмах ведения СОРП пока не разработаны. Таким образом, ангиогенные биомаркеры, и в частности PlGF, представляют собой перспективный инструмент для прогнозирования, диагностики и мониторинга синдрома ограничения роста плода. Их более широкое внедрение в клиническую практику может способствовать совершенствованию стратификации риска и тактики ведения беременности, что потенциально приведет к снижению частоты неблагоприятных перинатальных исходов.*

Ключевые слова: *синдром ограничения роста плода; ангиогенез; биомаркер; PlGF; беременность; перинатальные исходы; плацента.*

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ASSESSING ANGIOGENIC BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PREGNANCY COMPLICATED BY FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME

Shukurkhujaeva Dilfuzakhon Norkhuja kizi – assistant professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Angiogenic biomarkers, particularly placental growth factor (PlGF), are recognised as reliable indicators of placental dysfunction, especially in preeclampsia. In recent years, interest in their role in fetal growth restriction syndrome (FGR) has increased, but their integration into routine clinical practice remains underdeveloped. Current research demonstrates that deviations in PlGF concentrations are associated with impaired placental function and can be used to optimise pregnancy management, including the selection of monitoring methods and clinical decision-making at various gestational ages. The use of this marker opens the possibility of earlier identification of fetuses at high risk of developing FGR, increased diagnostic accuracy when combined with ultrasound parameters, and more effective monitoring of the progression of the pathological process. Despite the accumulation of a significant body of scientific data, the practical use of PlGF is characterised by variability, and unified approaches to its application in FGR management algorithms have not yet been developed. Thus, angiogenic biomarkers, and PlGF in particular, represent a promising tool for predicting, diagnosing, and monitoring fetal growth restriction syndrome. Their broader implementation in clinical practice could improve risk stratification and pregnancy management, potentially reducing the incidence of adverse perinatal outcomes.*

Keywords: *fetal growth restriction syndrome; angiogenesis; biomarker; PlGF; pregnancy; perinatal outcomes; placenta.*

HOMILALIK O‘SISHNI CHEKLASH SINDROMI BILAN MURAKKABLASHGAN HOMILADORLIKNI TASHXISLASH VA DAVOLASHDA ANGIOGEN BIOMARKERNI BAHOLASHNING KLINIK AHAMIYATI

Shukurxo‘jayeva Dilfuzaxon Norxo‘ja qizi – assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Angiogen biomarkerlar, xususan, platsenta o‘sish omili (PlGF), ayniqsa preeklampsiyada platsenta disfunksiyasining ishonchli ko‘rsatkichlari sifatida tan olingan. So‘nggi yillarda ularning homila o‘sishini cheklash sindromidagi (FGR) roliga qiziqish ortib bormoqda, ammo ularning odatiy klinik amaliyotga integratsiyasi hali ham rivojlanmagan. Hozirgi tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, PlGF konsentratsiyasidagi og‘ishlar platsenta funksiyasining buzilishi bilan bog‘liq va homiladorlikni olib borishni optimallashtirish, jumladan, turli homiladorlik yoshlarida monitoring usullarini tanlash va klinik qarorlar qabul qilish uchun ishlatilishi mumkin. Ushbu markerdan foydalanish FGR rivojlanish xavfi yuqori bo‘lgan homilalarni erta aniqlash, ultratovush parametrlari bilan birlashtirilganda diagnostika aniqligini oshirish va patologik jarayonning rivojlanishini samaraliroq monitoring qilish imkoniyatini ochadi. Ko‘p sonli ilmiy ma’lumotlar to‘planganiga qaramay, PlGF ning amaliy qo‘llanilishi o‘zgaruvchanlik bilan tavsiflanadi va uni FGR boshqaruv algoritmlarida qo‘llashga yagona yondashuvlar hali ishlab chiqilmagan. Shunday qilib, angiogen biomarkerlar va xususan, PlGF homila o‘sishini cheklash sindromini bashorat qilish, tashxislash va monitoring qilish uchun istiqbolli vositadir. Ularning klinik amaliyotga kengroq joriy etilishi xavf stratifikatsiyasini va homiladorlikni olib borishni yaxshilashga hissa qo‘shishi mumkin, bu esa perinatal noxush oqibatlar sonini kamaytirishga olib kelishi mumkin.*

Kalit so‘zlar: *homila o‘sishini cheklash sindromi; angiogenez; biomarker; PlGF; homiladorlik; perinatal natijalar; yo‘ldosh.*

Изучение процессов ангиогенеза и связанных с ними биомаркеров берет начало в 1970-х годах и первоначально развивалось преимущественно в онкологии, после чего получило широкое распространение и в других областях медицины. В акушерской практике данные показатели впервые были охарактеризованы в начале 2000-х годов, главным образом в контексте преэклампсии [1]. За последние два десятилетия наблюдается значительный рост научных публикаций по данной тематике. В результате этого ангиогенные маркеры утратили статус узкоспециализированного исследовательского инструмента и трансформировались в относительно широко применяемый метод лабораторной диагностики во время беременности, используемый как для скрининга, так и для выявления гипертензивных осложнений гестационного периода [2].

Плацентарная дисфункция ассоциирована с развитием широкого спектра акушерских и перинатальных осложнений, включая преэклампсию, синдром ограничения роста плода (СОРП), преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и антенатальную гибель плода [3]. СОРП, являющийся предметом настоящего исследования, характеризуется неспособностью плода реализовать свой генетически детерминированный потенциал роста. Данное состояние вносит значительный вклад в структуру перинатальной заболеваемости и смертности, а также ассоциируется с отдалёнными неблагоприятными последствиями, такими как нарушения нейропсихического развития, формирование метаболического синдрома, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте и увеличение нагрузки на систему здравоохранения [4–6]. Установлено, что ангиогенный дисбаланс, рассматриваемый как биохимический маркер плацентарной дисфункции, выявляется при преэклампсии, синдроме ограничения роста плода и преждевременной отслойке плаценты. Данное наблюдение указывает на наличие общих патофизиологических механизмов, лежащих в основе указанных состояний [7,8]. Ранняя манифестация плацентарной дисфункции, как правило, ассоциируется с более тяжелым клиническим течением и повышенной вероятностью одновременного развития нескольких акушерских и перинатальных осложнений. При этом выраженность ангиогенного дисбаланса возрастает, что повышает его диагностическую и прогностическую значимость, особенно на ранних этапах патологического процесса. В связи с этим представляется обоснованным предположение о необходимости комплексной оценки состояния пациентки при выявлении одной из форм плацентарной недостаточности с обязательным исключением других возможных осложнений. Более того, диагностические и терапевтические подходы, направленные на коррекцию плацентарной дисфункции, потенциально могут обладать универсальной эффективностью при различных вариантах данной патологии.

С этих позиций синдром ограничения роста плода (СОРП) следует рассматривать как одно из центральных проявлений спектра плацентарной дисфункции, что обосновывает возможность его диагностики посредством определения ангиогенных факторов в материнской крови. Несмотря на значительные достижения в изучении и клиническом применении ангиогенных биомаркеров при преэклампсии, доказательная база их использования при СОРП сформирована сравнительно недавно и остается ограниченной. В последние годы достигнут существенный прогресс в данной области, однако сохраняются значительные пробелы, включая отсутствие четких рекомендаций относительно оптимальных сроков и алгоритмов применения этих маркеров в клинической практике, а также недостаточную определенность в отношении их влияния на улучшение перинатальных исходов.

Устранение указанных ограничений имеет принципиальное значение для углубления научных представлений и повышения эффективности медицинской помощи.

Модель «перевернутой пирамиды» в акушерской практике сместила фокус скрининга акушерских осложнений, включая синдром ограничения роста плода (СОРП), на первый триместр беременности [9]. Несмотря на отсутствие эффективных профилактических стратегий для данного состояния, ранняя оценка риска СОРП сохраняет клиническую ценность. Она позволяет индивидуализировать ведение беременности, уменьшая количество ненужных визитов у женщин с низким риском и усиливая наблюдение у пациенток с высоким риском развития осложнения [10].

«Классические» и наиболее часто применяемые модели прогнозирования синдрома ограничения роста плода (СОРП) традиционно опираются на анамнез матери и оценку различных факторов риска [7]. Вместе с тем разрабатывались и многофакторные подходы, включающие сонографические параметры, такие как индекс пульсации маточной артерии (UtA PI) или толщину воротниковой складки плода [11,12]. Включение сывороточных биомаркеров также не является новшеством: известно, что у плодов с СОРП в первом триместре наблюдаются сниженные концентрации ассоциированного с беременностью плазменного белка А (PAPP-A) и плацентарного фактора роста (PlGF) [13]. Хотя модели, включающие PAPP-A, начали описываться с 2008 года, а PlGF — с 2013 года, их внедрение в клиническую практику как прогностических инструментов носит относительно недавний характер [14,15]. В частности, некоторые руководства, например рекомендации RCOG, советуют проводить дополнительное ультразвуковое наблюдение у женщин с низким уровнем PAPP-A, несмотря на ограниченную прогностическую ценность данного маркера [16,17]. По аналогии с преэклампсией, показано, что многопараметрические модели, включающие ангиогенные биомаркеры, обеспечивают более высокие показатели выявления (ПВ) СОРП по сравнению с традиционными системами, основанными исключительно на материнских факторах риска или отдельных биомаркерах [18].

В первом триместре беременности для прогнозирования синдрома ограничения роста плода (СОРП) разработаны три основные многопараметрические модели, включающие ангиогенные биомаркеры [19,20]. Сравнение их эффективности затруднено, поскольку одни модели ориентированы на пренатальное выявление СОРП, тогда как другие используют неонатальный малый вес для гестационного возраста как косвенный, более объективный критерий исхода [21,22].

Модель «Bayesian», созданная Фондом фетальной медицины (ФФМ), учитывает анамнез матери, среднее артериальное давление (САД), индекс пульсации маточной артерии (UtA PI) и уровень PlGF, исследуя когорту более 60 000 женщин. При частоте ложноположительных результатов (ЛПР) 10% эта модель показала, что выявление преждевременных родов с СОРП при сопутствующей преэклампсии достигало 59,5%, повышаясь до 79% среди родов до 32 недель. В отсутствие преэклампсии показатели выявления снижались до 41,6% и 50% соответственно [23].

Модель «Gaussian», разработанная на когорте более 2000 женщин с использованием аналогичных исходных и прогностических показателей, продемонстрировала сопоставимые результаты с предыдущей моделью. При частоте ложноположительных результатов (ЛПР) 10% вероятность преждевременных родов с малым гестационным весом (МГВ) составила 29,5%, тогда как вероятность родов с синдромом ограничения роста плода (СОРП) до 32 недель достигала 62,5% [24].

Модель «logarithmic regression», основанная на данных более чем 9000 пациенток и разработанная для прогнозирования СОРП с использованием метода «Delphi», включала приорный риск, среднее артериальное давление (MAP), индекс пульсации маточной артерии (UtA PI), PlGF и растворимую fms-подобную тирозин-киназу-1 (sFlt-1). При 10% ЛПР показатель выявления (ПВ) СОРП с ранним началом составил 86,4%, достигая 94,7% при наличии преэклампсии и 71,4% при её отсутствии. Для СОРП с поздним началом ПВ составил 65,8%, увеличиваясь до 70,2% при преэклампсии и снижаясь до 63,5% без её наличия [25].

Единственной из ранее рассмотренных моделей, прошедшей внешнюю валидацию, является разработанная Фондом фетальной медицины (ФФМ) модель, которая демонстрирует сопоставимые результаты в различных популяциях и в целом превосходит прогноз на основе приорного риска [26].

Модели, предназначенные для прогнозирования преэклампсии, также оказываются полезными для выявления СОРП и малых гестационных весов (МГВ), что можно рассматривать как дополнительное преимущество скрининга на преэклампсию. Практическим подходом является применение этих моделей без разделения рисков преэклампсии и СОРП, особенно учитывая отсутствие эффективных профилактических методов для синдрома ограничения роста плода.

С клинической точки зрения включение PlGF в многопараметрические модели первого триместра значительно повышает показатели выявления СОРП. Так, частота выявления ранних

форм СОРП с преэклампсией и необходимостью родоразрешения до 32 недель колеблется от 81 до 100%, тогда как для поздних форм без преэклампсии показатели составляют 14–63%.

Эффективность алгоритмов скрининга традиционно возрастает при минимальном интервале между проведением оценки и развитием заболевания. В связи с этим были разработаны различные стратегии для идентификации плодов с повышенным риском синдрома ограничения роста плода (СОРП) во втором и третьем триместрах беременности.

Исследования показали, что определение уровня плацентарного фактора роста (PlGF) во втором триместре повышает показатели выявления (ПВ) плодов с малой массой тела для гестационного возраста (МГВ), которым требуется родоразрешение до 30 недель, как в общей популяции, так и в рамках стратегий условного скрининга [27]. Эти данные свидетельствуют о том, что раннее тестирование ангиогенных биомаркеров особенно эффективно для выявления тяжелых случаев СОРП с ранним началом.

В то же время более поздний скрининг (30–34 недели) оказывается более продуктивным для выявления СОРП, ассоциированного с родами в срок. В проспективном исследовании, включавшем свыше 8000 одноплодных беременностей, наибольшая точность выявления СОРП достигалась при использовании многофакторной модели, объединяющей расчетную массу плода, PlGF, индекс пульсации маточной артерии (UtA-PI), индекс пульсации пупочной артерии (UA-PI) и индекс пульсации средней мозговой артерии (MCA-PI). При 10% ложноположительных результатов эта модель обеспечивала 88% точности выявления СОРП до 37 недель и 51% точности для родов на сроке ≥37 недель [28]. Таким образом, интеграция допплерографических и биохимических маркеров повышает эффективность скрининга на средних и поздних этапах беременности, позволяя более точно идентифицировать плодов с высоким риском осложнений.

Включение материнских факторов в многопараметрические модели дополнительно повышает их прогностическую эффективность. Так, в исследовании с участием более 9000 женщин комбинация расчетной массы плода (РМП), индекса пульсации маточной артерии (UtA-PI), среднего артериального давления (MAP) и уровня PlGF на 30–34 неделях гестации продемонстрировала показатели выявления (ПВ) на уровне 85% для новорожденных с массой <5-го процентиля, если родоразрешение происходило в течение 5 недель после оценки, и 57% при более длительном интервале [29]. Эти данные подтверждают принцип, что скрининг, проводимый ближе к сроку родов, обладает большей прогностической ценностью.

На данный момент рутинное ультразвуковое обследование в третьем триместре рекомендуется примерно на 36-й неделе у беременных с низким риском. Тем не менее, применение комбинированных моделей с включением биомаркеров на данном сроке беременности демонстрирует ограниченную эффективность. В частности, добавление PlGF лишь незначительно повышает выявление доношенных новорожденных с синдромом ограничения роста плода по сравнению с использованием только материнских факторов и фетальной биометрии [30-32].

Можно заключить, что основная клиническая цель заключается не в выявлении всех плодов с синдромом ограничения роста плода (СОРП), а преимущественно тех, кто находится в группе высокого риска развития неблагоприятных исходов. В поддержку этого подхода исследование POP продемонстрировало, что сочетание расчетной массы плода (РМП) и уровня PlGF на 28-й неделе беременности является надежным предиктором ранних форм СОРП, требующих преждевременного родоразрешения (коэффициент правдоподобия 41,1, 95% ДИ 23,0–73,6). При оценке на 36-й неделе комбинация этих маркеров также эффективно предсказывала СОРП, ассоциированный с материнской преэклампсией или перинатальными осложнениями (коэффициент правдоподобия 17,5, 95% ДИ 11,8–25,9). Аналогичные результаты наблюдались при использовании сочетания РМП с PlGF без дополнительных параметров [33]. Эти данные подчеркивают, что ангиогенные биомаркеры способны выделить небольшую подгруппу плодов с высоким риском, которым может быть показан более интенсивный мониторинг.

В подтверждение этого, крупное проспективное исследование, включавшее более 5000 одноплодных беременностей, показало, что стратегия условного скрининга — измерение PlGF на 24–28 неделях у женщин, идентифицированных на основе клинических данных и допплерографии маточных артерий — обеспечивала 100% ПВ (95% ДИ 78,5–100) для ранней преэклампсии и СОРП [34].

В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что определение PlGF во втором триместре, в составе многопараметрических моделей или в комбинации с расчетной массой плода на 26–28 неделях, является эффективным предиктором СОРП, требующего преждевременного родоразрешения. При этом, если ультразвуковое исследование проводится на 35–36+6 неделях, добавление PlGF лишь незначительно повышает прогностическую ценность для СОРП с поздним началом.

Дифференциация плодов с истинным синдромом ограничения роста плода (СОРП) от конституционально мелких, но здоровых плодов

представляет собой сложную задачу, особенно при нормальных допплеровских показателях или при оценке на ранних сроках беременности. На этих этапах небольшие вариации биометрических параметров плода могут существенно повлиять на классификацию по процентилям.

Ангиогенные биомаркеры, выступающие как суррогаты плацентарной дисфункции, могут помочь отличить плодов с низкой массой, действительно страдающих от плацентарного заболевания, от здоровых плодов с конституционально низким весом [35]. Международное исследование, охватившее беременности в Канаде, Новой Зеландии и Великобритании, продемонстрировало, что низкий уровень PlGF (<5-го процентиля) обладает высокой прогностической точностью для выявления СОРП (площадь под кривой, ППК = 0,96; 95% ДИ 0,93–0,98), превосходя по эффективности гестационный возраст, окружность живота и допплерографию пупочной артерии [36]. Эти данные подтверждают, что определение PlGF является надежным маркером плацентарной дисфункции и позволяет уменьшить риск гипердиагностики конституционально низкого веса.

При анализе случаев раннего начала СОРП аномальные значения PlGF выявлялись за 4 недели до родов. Наивысшие уровни сниженного PlGF наблюдались при сочетании преэклампсии и СОРП, затем при изолированной преэклампсии и, наконец, при единственной СОРП [37]. Это указывает на то, что дисбаланс ангиогенеза может предшествовать клиническому проявлению заболевания, предоставляя возможность для более раннего наблюдения и потенциального вмешательства.

Вопрос частоты последующих обследований плодов с синдромом ограничения роста плода (СОРП) остаётся дискуссионным, особенно при сохранении конечного диастолического кровотока в пупочной артерии. Эта неопределённость отражается в значительной вариабельности рекомендаций, что, вероятно, связано с широким временным интервалом между постановкой диагноза и необходимостью родоразрешения в таких случаях [43]. Подобно преэклампсии, уровень ангиогенного дисбаланса коррелирует с интервалом до родов при СОРП [38]. Более выраженный ангиогенный дисбаланс ассоциируется с более аномальными допплеровскими показателями и сокращением латентного периода до родоразрешения, часто обусловленного материнскими осложнениями (например, преэклампсией) или быстрым ухудшением состояния плода [39].

Ретроспективное исследование 120 плодов с ранним СОРП, определённым по критериям Delphi и при антеградном конечном диастолическом кровотоке в пупочной артерии, показало, что у 75% плодов уровень PlGF превышал 85 при постановке диагноза. Среди них 35,6% потребовали родоразрешения в течение 7 дней, тогда как все плоды с PlGF <85 родоразрешения в этот период не требовали. В последней подгруппе в более чем 70% случаев прогнозировалось удлинение времени до родоразрешения на 4 недели, что может быть использовано для информирования и психологического поддержания родителей. Авторы сделали вывод, что PlGF может служить ценным инструментом для персонализации последующего наблюдения при раннем СОРП с антеградным диастолическим кровотоком в пупочной артерии [40].

В проспективном исследовании, включавшем 134 плода с ранним синдромом ограничения роста плода (как МГВ, так и СОРП по критериям Delphi), было показано, что при уровне PlGF <38 в 100% случаев МГВ родоразрешение не происходило в течение 3 недель, а в 100% случаев СОРП — в течение 2 недель. Напротив, при PlGF >85 более половины случаев требовали планового родоразрешения в течение одной недели [41]. При этом ни в одном случае МГВ не выявлялось аномальных соотношений, что подтверждает потенциал ангиогенных биомаркеров для дифференциации истинного СОРП от конституционально низкой массы плода и для индивидуализации последующего наблюдения.

Аналогично, недавно проведённое проспективное исследование 179 плодов с синдромом ограничения роста плода (46% с ранним началом) показало, что комбинация низкого уровня PlGF (<100 нг/л) с аномальными допплеровскими индексами пупочной и маточной артерий (>95-го процентиля) является наиболее точным предиктором преждевременных родов [42]. Примечательно, что включение sFlt-1 не повышало прогностическую эффективность, что указывает на возможность использования PlGF в качестве единственного биомаркера в определённых клинических ситуациях.

В заключение, анализируя наиболее крайние клинические ситуации, исследование, включавшее 237 беременностей с крайне повышенными значениями PlGF (>655), показало, что у 52 из 237 женщин дисфункция плаценты первоначально проявлялась исключительно как синдром ограничения роста плода (СОРП). В этой подгруппе медианное время до родоразрешения составило 7 дней (межквартильный диапазон 3–12 дней), при этом ухудшение состояния плода стало причиной родов в 59,6% случаев, а материнские осложнения, связанные с преэклампсией, — в 21,2%. Авторы заключили, что столь высокие значения PlGF требуют немедленного

направления пациентки в специализированное учреждение, госпитализации для интенсивного наблюдения и рассмотрения назначения кортикостероидов для ускорения созревания плода, если оценивается жизнеспособность плода [43].

Существующие данные подтверждают, что PlGF может использоваться для дифференциации СОРП и конституционально низкой массы плода (МГВ), а также для персонализации наблюдения при СОРП, особенно у женщин с антеградным конечным диастолическим кровотоком в пупочной артерии, где клиническая вариабельность наиболее выражена. Значение PlGF <85 обладает высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении родов в течение 3 недель, тогда как более высокие уровни требуют усиленного наблюдения. Крайне высокие показатели PlGF (>655) ассоциируются с очень коротким интервалом до родоразрешения независимо от наличия преэклампсии и должны служить основанием для тщательного мониторинга, оценки созревания плода и направления пациентки в специализированный медицинский центр.

Консультирование при синдроме ограничения роста плода (СОРП) продолжает представлять значительные трудности. Основными предикторами перинатальной заболеваемости и смертности у таких плодов являются гестационный возраст и масса тела при рождении. Диаграммы выживаемости, разработанные Cole и соавторами в 2010 году [49], по-прежнему широко применяются в клинической практике, и считается, что в странах с высоким уровнем дохода и на базовых центрах третьего уровня оказываемой помощи допустимые показатели выживаемости достигаются при достижении 500 г массы тела и 26 недель гестации. Вместе с тем, прогнозирование гестационного возраста и массы тела при рождении остаётся особенно сложным при раннем начале СОРП.

В ретроспективном исследовании, включавшем 185 плодов с ранним синдромом ограничения роста плода (из них у 123 диагноз был установлен до 28 недель), оценивалась прогностическая ценность материнских характеристик, ультразвуковых параметров и ангиогенных биомаркеров для предсказания перинатальной выживаемости и тяжёлой неонатальной заболеваемости [44]. Наиболее точной оказалась модель, объединяющая расчётную массу плода (РМП) и PlGF, выраженную в кратном медиане (МоМ), которая показала площадь под кривой (ППК) 0,84 (95% ДИ 0,75–0,92). Более низкие уровни PlGF ассоциировались с сокращением латентного периода до родов и меньшей массой тела при рождении. Среди плодов с РМП 300–500 г перинатальная выживаемость составила 53,3% при PlGF <37 пг/мл и 83,3% при PlGF ≥37 пг/мл. Хотя прогностическая точность в отношении тяжёлой неонатальной заболеваемости была ниже (ППК 0,73, 95% ДИ 0,66–0,80), PlGF оставался наиболее информативным биомаркером. При этом включение sFlt-1 в модель не повысило её прогностические показатели.

Многоцентровое ретроспективное исследование, включавшее 142 одноплодные беременности без структурных аномалий на сроке от 20 до 26+6 недель с расчетной массой плода <3-го процентиля и массой около 600 г, оценивало прогностическую ценность биомаркеров сыворотки матери в сочетании с ультразвуковыми параметрами при прогнозировании перинатальной смертности [45]. Наиболее информативной моделью для предсказания внутриутробной гибели плода или родов до 28+0 недель оказалось объединение PlGF и допплерографии пупочной артерии (ППК 0,89, 95% ДИ 0,83–0,94). Аналогичные результаты были получены во вторичном анализе исследования «STRIDER», включавшего 105 женщин на 22–29+6 неделях, где модель с расчётной массой плода и PlGF демонстрировала высокую точность предсказания общей выживаемости (AUC 0,90, 95% ДИ 84,8–95,6%) [46].

Данные подтверждают целесообразность применения ангиогенных биомаркеров, в частности PlGF, как самостоятельно, так и в комбинации с расчетной массой плода или допплеровскими индексами, для оценки перинатальной выживаемости и информированного консультирования при перинатальном синдроме ограничения роста плода. Тем не менее, для регулярного внедрения этих инструментов в клиническую практику требуются дальнейшие проспективные исследования и внешняя валидация моделей.

Выявление плодов с повышенным риском перинатальной заболеваемости и смертности является ключевым аспектом эффективного ведения беременности. Допплеровские и ультразвуковые параметры традиционно включаются в диагностику синдрома ограничения роста плода (СОРП) с целью отличия конституционально маленьких плодов от тех, у которых действительно развивается СОРП. Однако их способность предсказывать неблагоприятные исходы остаётся предметом обсуждения. Повышенные уровни PlGF также наблюдаются на поздних стадиях СОРП, что стимулировало исследования их прогностического потенциала [47].

В проспективном обсервационном исследовании, охватившем более 19 000 одноплодных беременностей на сроке 35–37 недель (около 1500 из которых имели пренатальный диагноз малой массы плода, МГВ), оценивалась предиктивная ценность индекса пульсации маточных артерий (UtA-PI) и PlGF для прогнозирования

мертворождений, кесарева сечения при подозрении на внутриутробное поражение плода, неонатальной смерти, гипоксической энцефалопатии 2–3 степени и госпитализации новорождённых в отделение интенсивной терапии на 48 часов как среди плодов с МГВ, так и среди плодов с нормальным ростом. Результаты показали значимую корреляцию между изучаемыми параметрами и большинством исходов независимо от массы плода, при этом связь была более выраженной у плодов с МГВ. В многофакторном анализе добавление PlGF лишь слегка улучшало прогностическую точность, но увеличивало частоту ложноположительных результатов [48].

Эти данные указывают на то, что хотя ангиогенные биомаркеры отражают плацентарную дисфункцию, их применение в качестве единственного инструмента для прогнозирования исходов имеет ограниченную практическую ценность в ближайшей клинической перспективе.

В отличие от предыдущих данных, проспективное исследование, включавшее беременных с синдромом ограничения роста плода на сроке 32 + 0–36 + 6 недель, продемонстрировало, что PlGF способен прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы, включая плановые роды до 35 или 37 недель, перинатальную смерть, кесарево сечение по показаниям КТГ, поступление новорождённых в отделение интенсивной терапии на 48 часов и серьёзные неонатальные осложнения, с показателем площади под кривой (ППК) 0,93 (95% ДИ 0,86–1,00) [49]. Такие результаты подтверждают потенциал ангиогенных биомаркеров для уточнения стратификации риска у отдельных популяций.

Однако недавнее проспективное исследование 602 плодов с поздним началом СОРП показало, что PlGF в отдельности является слабым предиктором неблагоприятных исходов [50]. При этом комбинирование расчётной массы плода <3-го процентиля с PlGF >95-го процентиля повышало выявление до 88,5% (95% ДИ 85,4–91,6%), хотя частота ложноположительных результатов оставалась высокой — 64,5% (95% ДИ 59,8–69,2%). Эти выводы согласуются с данными исследования POP, где сочетание фетальной биометрии и ангиогенных маркеров позволяло идентифицировать плоды с наибольшим риском неблагоприятных исходов.

В целом, данные указывают, что использование моделей с ангиогенными биомаркерами может умеренно улучшить выявление рисковых плодов, но сопровождается снижением специфичности.

Роль ангиогенных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных исходов у плодов с низкой массой после 32 недель остаётся противоречивой. Комбинация предполагаемой массы плода и PlGF может повысить чувствительность обнаружения, однако в клинической практике необходимо учитывать компромисс между увеличенной выявляемостью и ростом числа ложноположительных результатов.

Определение оптимального времени родоразрешения при позднем синдроме ограничения роста плода остаётся актуальной клинической задачей. Подобно дебатам вокруг диагностики СОРП, продолжаются дискуссии о роли допплерографических параметров, и в настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования для уточнения оптимального момента вмешательства [51].

Поскольку ангиогенный дисбаланс может служить суррогатным показателем дисфункции плаценты и способствовать идентификации плодов с истинным ограничением роста среди групп с низким риском СОРП, было инициировано рандомизированное контролируемое исследование для оценки эффективности биомаркеров ангиогенеза по сравнению с допплерографией в ведении плодов с ограничением роста на сроке беременности ≥36 недель. В исследовании более 1100 плодов с СОРП (исходная масса плода <10-го процентиля) были рандомизированы либо в группу наблюдения с использованием допплерографии, либо в группу, где применялся мониторинг PlGF [52].

Плоды, соответствующие критериям Delphi в первой группе либо имеющие уровень PlGF >38 во второй группе, были классифицированы как страдающие синдромом ограничения роста плода (СОРП), при этом родоразрешение планировалось на 37-й неделе беременности. В остальных случаях плоды относились к категории конституционально малых, и родоразрешение рекомендовалось на 40-й неделе. За неблагоприятный исход принимался комбинированный показатель, включающий неонатальный ацидоз или кесарево сечение по причине неудовлетворительной кардиотокографии (КТГ). Результаты показали сопоставимую частоту неблагоприятных исходов в обеих группах (10,0% в контрольной и 10,5% в группе с использованием PlGF), демонстрируя сопоставимую эффективность, при этом отмечалось снижение числа индуцированных родов, случаев материнской преэклампсии, послеродового кровотечения и необходимости в искусственной вентиляции у новорожденных в группе с PlGF.

Эти данные подтверждают, что PlGF может служить эффективным инструментом для определения оптимального времени родоразрешения при СОРП на сроке, обеспечивая снижение числа вмешательств без ухудшения перинатальных исходов по сравнению с допплеровским мониторингом.

Выводы.

Существуют данные о применении ангиогенных биомаркеров, в частности PlGF, при синдроме ограничения роста плода (СОРП). Их клиническое использование охватывает скрининг на разных этапах беременности, персонализированное наблюдение, оценку риска перинатальных осложнений и, в случае позднего СОРП, планирование оптимального времени родоразрешения.

Тем не менее, большинство существующих моделей требуют внешней валидации, а также анализа их практической эффективности и влияния на повседневную клиническую деятельность вне условий исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agha M.M., Glazier R.H., Moineddin R., Booth G. Congenital abnormalities in newborns of women with pregestational diabetes: A time-trend analysis, 1994 to 2009. Birth Defects Res. 2016; 106:831–839. doi: 10.1002/bdra. 23548.

2. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH: Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. Prenat Diagn 2011;31:66–74.

3. Alexander G.R., Himes J.H., Kaufman R.B., Mor J., Kogan M. A United States reference for fetal growth. Obstet. Gynecol. 1996; 87:163–168. doi: 10.1016/0029-7844(95)00386-X.

4. Al-Qahtani M. Infants of Diabetic Mothers: 4 Years Analysis of Neonatal Care Unit in a Teaching Hospital, Saudi Arabia. Saudi J. Med. Med. Sci. 2014; 2:151–156. doi: 10.4103/1658-631X.142499.

5. American Diabetes Association Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41: S137–S143. doi: 10.2337/dc18-S013.

6. Balsells M., García-Patterson A., Gich I., Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009;94:4284–4291. doi: 10.1210/jc. 2009-1231.

7. Barnabe C, Faris PD, Quan H: Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Int J Rheumatol 2011 (Epub ahead of print).

8. Beyerlein A., von Kries R., Hummel M., Lack N., Schiessl B., Giani G., Icks A. Improvement in pregnancy-related outcomes in the offspring of diabetic mothers in Bavaria, Germany, during 1987–2007. Diabet. Med. 2010; 27:1379–1384. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03109.x.

9. Branch DW, Khamashta MA: Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. Obstet Gynecol 2003;101:1333–1344.

10. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM: The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy 2001;20:IX-XIV.

11. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y: Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2010;116:402–414.

12. Capobianco G., Gulotta A., Tupponi G., Dessole F., Pola M., Virdis G., Petrillo M., Mais V., Olzai G., Antonucci R., et al. Materno-Fetal and Neonatal Complications of Diabetes in Pregnancy: A Retrospective Study. J. Clin. Med. 2020; 9:2707. doi: 10.3390/jcm9092707.

13. Chen CY, Chen YH, Lin HC, Chen SF, Lin HC: Increased risk of adverse pregnancy outcomes for hospitalisation of women with lupus during pregnancy: a nationwide population-based study. Clin Exp Rheumatol 2010;28:49–55.

14. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O: Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 1011–1017.

15. D'Angelo DV, Whitehead N, Helms K, Barfield W, Ahluwalia IB: Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. Fertil Steril 2011;96:314–320.

16. Dollberg S., Bauer R., Lubetzky R., Mimouni F.B. A reappraisal of neonatal blood chemistry reference ranges using the Nova M electrodes. Am. J. Perinatol. 2001; 18:433–440. doi: 10.1055/s-2001-18787.

17. Fadda G.M., Capobianco G., Balata A., Litta P., Ambrosini G., D'Antona D., Cosmi E., Dessole S. Routine second-trimester ultrasound screening for prenatal detection of fetal malformations in Sassari University Hospital, Italy: 23 years of experience in 42,256 pregnancies. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009; 144:110–114. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.02.045.

18. Gardosi J, Mongelli M, Mul T: Intrauterine growth retardation; in Steegers EAP, Eskes TK, Symonds EM (eds): Preventive Care in Obstetrics and Gynaecology. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1995; 9:445–643.

19. Gardosi J: New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. Horm Res 2006;65(suppl):15–18.

20. Garne E., Loane M., Dolk H., Barisic I., Addor M.C., Arriola L., Bakker M., Calzolari E., Matias Dias C., Doray B., et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. Birth Defects Res. 2012; 94:134–140. doi: 10.1002/bdra. 22886.

21. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B: Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. J Reprod Med 2007; 52:1046–1051.

22. Gortazar L., Goday A., Flores-Le Roux J.A., Sarsanedas E., Payà A., Mañé L., Pedro-Botet J., Benaiges D. Trends in prevalence of pre-existing diabetes and perinatal outcomes: A large, population-based study in Catalonia, Spain, 2006–2015. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2020;8:e001254. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001254.

23. Hoang T.T., Marengo L.K., Mitchell L.E., Canfield M.A., Agopian A.J. Original Findings and Updated Meta-Analysis for the Association between Maternal Diabetes and Risk for Congenital Heart Disease Phenotypes. Am. J. Epidemiol. 2017;186:118–128. doi: 10.1093/aje/kwx033.

24. Huppertz B: Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. Hypertension 2008,51:970–975.

25. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH: Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. Hum Reprod 2008;23:1968–1975.

26. Kanda E, Matsuda Y, Makino Y, Matsui H: Risk factors associated with altered fetal growth in patients with pregestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med 2012 (E-pub ahead of print).

27. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH: Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. Fetal Diagn Ther 2011; 29: 148–154.

28. Kheir A.E., Berair R., Gulfan I.G., Karrar M.Z., Mohammed Z.A. Morbidity and mortality amongst infants of diabetic mothers admitted into Soba University Hospital, Khartoum, Sudan. Sudan. J. Paediatr. 2012;12:49–55.

29. Kong L., Nilsson I.A.K., Gissler M., Lavebratt C. Associations of Maternal Diabetes and Body Mass Index with Offspring Birth Weight and Prematurity. JAMA Pediatr. 2019; 173:371–378. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.5541.

30. Li Y., Wang W., Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: A meta-analysis. Acta Diabetol. 2019; 56:729–740. doi: 10.1007/s00592-019-01327-4.

31. Mackin S.T., Nelson S.M., Kerssens J.J., Wood R., Wild S., Colhoun H.M., Leese G.P., Philip S., Lindsay R.S., SDRN Epidemiology Group Diabetes and pregnancy: National trends over 15 years. Diabetologia. 2018; 61:1081–1088. doi: 10.1007/s00125-017-4529-3.

32. Moosazadeh M., Asemi Z., Lankarani K.B., Tabrizi R., Maharlouei N., Naghibzadeh-Tahami A., Yousefzadeh G., Sadeghi R., Khatibi S.R., Afshari M., et al. Family history of diabetes and the risk of gestational diabetes mellitus in Iran: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. Syndr. 2017;11: S99–S104. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.016.

33. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ, Temple RC; East Anglia Study Group for Improving Pregnancy Outcomes in Women with Diabetes (EASIPOD): Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. Diabet Med 2011;28:1060–1067.

34. Nicolaides KH: Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011;31:7–15.

35. Nicolaides KH: Turning the pyramid of prenatal care. Fetal Diagn Ther 2011;29:183–196.

36. Orbain M.M., Johnson J., Nance A., Romeo A.N., Silver M.A., Martinez L., Leen-Mitchell M., Carey J.C. Maternal diabetes-related malformations in Utah: A population study of birth prevalence 2001–2016. Birth Defects Res. 2021;113:152–160. doi: 10.1002/bdr2.1843.

37. Pandya P, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH: Maternal serum placental growth factor in prospective screening for aneuploidies at 8–13 weeks' gestation. Fetal Diagn Ther 2012 (E-pub ahead of print).

38. Parimi M., Nitsch D. A systematic review and meta-analysis of diabetes during pregnancy and congenital genitourinary abnormalities. Kidney Int. Rep. 2020; 5:678–693. doi: 10.1016/j.ekir.2020.02.1027.

39. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH: Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30:742–749.

40. Poon LC, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH: Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. Prenat Diagn 2011; 31:58–65.

41. Poon LC, Volpe N, Muto B, Syngelaki A, Nicolaides KH: Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. Fetal Diagn Ther 2012, E-pub ahead of print.

42. Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH: Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11–13 weeks' gestation. Fetal Diagn Ther 2012;31:42–48.

43. Riskin A., Itzchaki O., Bader D., Iofe A., Toropine A., Riskin-Mashiah S. Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. Isr. Med. Assoc. J. 2020;22:569–575.

44. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E: Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. Fetal Diagn Ther 2012; 31: 141–146.

45. Robinson HP, Fleming JE: A critical evaluation of sonar 'crown-rump length' measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975;82:702–710.

46. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management for the Small for Gestational Age Fetus (Guidelines 31) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; London, UK: 2002.

47. Shefali A.K., Kavitha M., Deepa R., Mohan V. Pregnancy outcomes in pre-gestational and gestational diabetic women in comparison to non-diabetic women: A prospective study in Asian Indian Mothers (CURES-35) J. Assoc. Physicians India. 2006;54:613–618.

48. Shub A., Lappas M. Pregestational diabetes in pregnancy: Complications, management, surveillance, and mechanisms of disease—A review. Prenat. Diagn. 2020;40:1092–1098. doi: 10.1002/pd. 5718.

49. Songini M., Muntoni S. High incidence of type 1 diabetes in Sardinia. Lancet. 1991;337:1047. doi: 10.1016/0140-6736(91)92714-D.

50. Sugiyama T., Nagao K., Metoki H., Nishigori H., Saito M., Tokunaga H., Nagase S., Sugawara J., Watanabe Y., Yaegashi N., et al. Pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus according to pre-gestational BMI in a retrospective multi-institutional study in Japan. Endocr. J. 2014;61:373–380. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0541.

51. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP, Davis RO, DuBard MB: Smoking, maternal age, fetal growth, and gestational age at delivery. Am J Obstet Gynecol 1990;162:53–58.

52. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH: A competing risks model in early screening for preeclampsia. Fetal Diagn Ther 2012, E-pub ahead of print.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Суюнов Абдукадир Абдужалил угли – студент
Музаффаров Жахонгир Шавкат угли – Ph.D.
Alfraganus University (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация: *Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одним из наиболее тяжелых проявлений острого коронарного синдрома и остается важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Ключевым принципом современного лечения ОИМ является своевременное восстановление коронарного кровотока и ограничение зоны ишемического повреждения миокарда. Современные стратегии реперфузии включают первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), фибринолитическую терапию, а также фармакоинвазивную стратегию. Первичное ЧКВ при возможности его своевременного выполнения рассматривается как предпочтительный метод реперфузии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Фибринолитическая терапия сохраняет важное значение в условиях ограниченной доступности инвазивных методов лечения и должна сопровождаться последующей оценкой эффективности реперфузии и, при необходимости, спасительным ЧКВ. Фармакоинвазивная стратегия позволяет объединить преимущества раннего фармакологического восстановления коронарного кровотока и последующей инвазивной оценки коронарных артерий. Особое значение имеют профилактика сердечной недостаточности, кардиогенного шока, нарушений ритма, повторного инфаркта и других осложнений. Современная вторичная профилактика включает двойную антитромбоцитарную терапию, интенсивное снижение уровня липидов, контроль факторов риска, коррекцию образа жизни и кардиореабилитацию. Целью настоящей работы является систематизация современных подходов к реперфузионному лечению ОИМ и анализ основных направлений профилактики его осложнений.*

Ключевые слова: *острый инфаркт миокарда, реперфузия, первичное чрескожное коронарное вмешательство, фибринолитическая терапия, фармакоинвазивная стратегия, коронарная артерия, кардиогенный шок, сердечная недостаточность, антитромбоцитарная терапия, вторичная профилактика.*

ЎТКИР МИОКАРД ИНФАРКТИДА ЗАМОНАВИЙ РЕПЕРФУЗИОН ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ ВА АСОРАТЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ

Суюнов Абдуқодир Абдужалил ўғли – талаба
Музаффаров Жаҳонгир Шавкат ўғли – Ph.D.
Алфраганус университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация: *Ўткир миокард инфаркти (ЎМИ) ўткир коронар синдромнинг энг оғир клиник кўринишларидан бири бўлиб, бутун дунёда касалланиш ва ўлим кўрсаткичларининг муҳим сабабларидан бири ҳисобланади. ЎМИни замонавий даволашнинг асосий тамойили коронар қон оқимини ўз вақтида тиклаш ва миокарднинг ишемик шикастланиш ҳажмини чеклашдан иборат. Замонавий реперфузион даволаш усулларига бирламчи тери орқали коронар аралашув (ТКА), фибринолитик терапия ҳамда фармакоинвазив стратегия киради. ST сегменти кўтарилиши билан кечувчи миокард инфарктида бирламчи ТКАни ўз вақтида амалга ошириш имкони мавжуд бўлганда, у реперфузиянинг афзал усули ҳисобланади. Инвазив даволаш имкониятлари чекланган шароитларда фибринолитик терапия муҳим аҳамият касб этади ва унинг самарадорлиги кейинчалик баҳоланиши, зарурат туғилганда эса қутқарувчи ТКА ўтказилиши лозим. Фармакоинвазив стратегия эрта фармакологик реперфузия ва кейинги инвазив коронар текширув афзалликларини бирлаштиради. Шунингдек, юрак етишмовчилиги, кардиоген шок, ритм бузилишлари, такрорий инфаркт ва бошқа асоратларнинг олдини олиш муҳим аҳамиятга эга. Замонавий иккиламчи профилактика антиагрегант терапия, липидлар даражасини интенсив пасайтириш, хавф омилларини назорат қилиш, турмуш тарзини коррекциялаш ва кардиореабилитацияни ўз ичига олади. Ушбу мақоланинг мақсади ЎМИда замонавий реперфузион даволаш усулларини тизимлаштириш ва асосий асоратларнинг олдини олиш йўналишларини таҳлил қилишдан иборат.*

Калит сўзлар: *ўткир миокард инфаркти, реперфузия, бирламчи тери орқали коронар аралашув, фибринолитик терапия, фармакоинвазив стратегия, коронар артерия, кардиоген шок, юрак етишмовчилиги, антиагрегант терапия, иккиламчи профилактика.*

OUTCOMES OF MODERN REPERFUSION THERAPY AND PREVENTION OF COMPLICATIONS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Suyunov Abdukodir Abdujalil ugli – student
Muzaffarov Jahongir Shavkat ugli – Ph.D.
Alfraganus University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *Acute myocardial infarction (AMI) is one of the most severe manifestations of acute coronary syndrome and remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. The principal objective of modern AMI management is timely restoration of coronary blood flow and limitation of ischemic myocardial injury. Current reperfusion strategies include primary percutaneous coronary intervention (PCI), fibrinolytic therapy, and a pharmaco-invasive approach. When timely available, primary PCI is considered the preferred reperfusion strategy for ST-segment elevation myocardial infarction. Fibrinolytic therapy remains important when timely invasive treatment is unavailable and should be followed by assessment of reperfusion efficacy and, when indicated, rescue PCI. The pharmaco-invasive strategy combines early pharmacological reperfusion with subsequent invasive assessment and treatment of the coronary arteries. Prevention of heart failure, cardiogenic shock, arrhythmias, recurrent myocardial infarction, and other complications is also essential. Modern secondary prevention includes dual antiplatelet therapy, intensive lipid-lowering treatment, risk-factor control, lifestyle modification, and cardiac rehabilitation. The aim of this review is to systematize contemporary reperfusion strategies for AMI and to analyze the main approaches to the prevention of its complications.*

Keywords: *acute myocardial infarction, reperfusion, primary percutaneous coronary intervention, fibrinolytic therapy, pharmaco-invasive strategy, coronary artery, cardiogenic shock, heart failure, antiplatelet therapy, secondary prevention.*

Актуальность: Острый инфаркт миокарда представляет собой неотложное состояние, при котором продолжительная ишемия приводит к необратимому повреждению кардиомиоцитов. Основной причиной ОИМ является атеротромботическая окклюзия коронарной артерии, вследствие которой нарушается доставка кислорода к миокарду. Чем дольше сохраняется ишемия, тем больше объем некротизированного миокарда и тем выше риск развития сердечной недостаточности, кардиогенного шока, желудочковых аритмий и смерти [1,2].

В современной кардиологии концепция «время — миокард» имеет принципиальное значение. Раннее восстановление коронарного кровотока позволяет уменьшить размер инфаркта, сохранить функцию левого желудочка и снизить риск неблагоприятного ремоделирования сердца [1,6].

В настоящее время основными методами реперфузии являются первичное чрескожное коронарное вмешательство, фибринолитическая терапия и фармакоинвазивная стратегия. Выбор метода зависит от типа инфаркта, времени от начала симптомов, доступности катетеризационной лаборатории, предполагаемого времени транспортировки и индивидуального риска пациента [1–4].

Особое значение приобретает проблема профилактики осложнений после реперфузии. Даже успешное восстановление эпикардиального кровотока не всегда означает полноценное восстановление микроциркуляции. Феномен микрососудистой обструкции и реперфузионного повреждения может сохранять неблагоприятное влияние на функцию миокарда и отдаленный прогноз [5].

Таким образом, совершенствование реперфузионных технологий должно сочетаться с комплексной медикаментозной терапией и вторичной профилактикой.

Цель исследования: систематизировать современные подходы к реперфузионному лечению острого инфаркта миокарда, оценить клиническое значение различных методов восстановления коронарного кровотока и рассмотреть основные направления профилактики осложнений.

Материалы и методы: Работа выполнена в формате обзорного анализа современной научной литературы. Были рассмотрены современные международные рекомендации и руководства по ведению пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, а также фундаментальные источники по кардиологии и неотложной терапии [1–10].

Основное внимание уделялось следующим направлениям: - реперфузионной терапии при ОИМ;- первичному ЧКВ;- фибринолитической терапии;- фармакоинвазивной стратегии;- осложнениям ОИМ;- профилактике сердечной недостаточности и кардиогенного шока;- антитромбоцитарной терапии;- интенсивной гиполипидемической терапии;- вторичной профилактике и кардиореабилитации.

Настоящая работа является литературным обзором. Собственные клинические данные, индивидуальные показатели пациентов и статистические результаты в исследовании не использовались.

Результаты: Патофизиологическое значение реперфузии при остром инфаркте миокарда Развитие ОИМ связано с критическим наруше-

нием коронарного кровоснабжения и несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. При длительной ишемии происходит прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов, нарушение энергетического обмена, дисфункция клеточных мембран и формирование зоны некроза [6,9]. Восстановление кровотока в максимально ранние сроки является основой лечения ОИМ. Реперфузия способствует ограничению размера инфаркта, сохранению жизнеспособного миокарда и снижению риска тяжелой дисфункции левого желудочка. Однако восстановление проходимости эпикардиальной коронарной артерии не всегда сопровождается полноценной тканевой перфузией. На уровне микроциркуляции могут сохраняться эндотелиальная дисфункция, отек, микротромбоз и микрососудистая обструкция. Это состояние рассматривается как одно из проявлений реперфузионного повреждения и может отрицательно влиять на восстановление функции миокарда [5].

Современные методы реперфузионного лечения. Первичное чрескожное коронарное вмешательствоПервичное ЧКВ является основным методом реперфузии при STEMI, если оно может быть выполнено в приемлемые сроки. Процедура включает катетеризацию коронарной артерии, определение места окклюзии и восстановление кровотока посредством баллонной ангиопластики и, как правило, имплантации стента. Преимуществами первичного ЧКВ являются высокая эффективность восстановления эпикардиального кровотока, возможность непосредственной визуализации коронарной анатомии и лечения критического поражения артерии. Современные подходы также предусматривают предпочтение радиального сосудистого доступа, поскольку он связан с меньшим риском геморрагических осложнений по сравнению с бедренным доступом у соответствующих пациентов [1,2]. При наличии многососудистого поражения вопрос о реваскуляризации других коронарных артерий решается с учетом клинического состояния пациента, особенностей коронарной анатомии и риска осложнений.

Фибринолитическая терапия: Фибринолитическая терапия направлена на растворение тромба и восстановление коронарного кровотока путем активации фибринолиза. Она особенно важна в ситуациях, когда своевременное первичное ЧКВ невозможно. Эффективность фибринолиза выше при максимально раннем введении препарата после появления симптомов. При этом необходимо учитывать противопоказания и индивидуальный риск геморрагических осложнений. После проведения фибринолиза требуется оценка признаков восстановления перфузии. При отсутствии адекватной реперфузии показано выполнение спасительного ЧКВ.

Фармакоинвазивная стратегия: Фармакоинвазивный подход предусматривает проведение фибринолитической терапии с последующей плановой коронарографией и, при необходимости, ЧКВ. Такая стратегия имеет особое значение в регионах, где время до выполнения первичного ЧКВ может быть чрезмерно длительным. Она позволяет начать восстановление кровотока на раннем этапе и затем обеспечить инвазивную оценку коронарной анатомии. Выбор конкретной стратегии должен основываться на клиническом состоянии пациента, времени от начала симптомов и доступности специализированной помощи [3,4].

Сравнительная характеристика основных реперфузионных стратегий

Метод	Основной принцип	Преимущества	Ограничения
Первичное ЧКВ	Механическое восстановление коронарного кровотока	Высокая эффективность, визуализация коронарной анатомии, возможность немедленного стентирования	Зависит от доступности катетеризационной лаборатории и квалифицированной команды
Фибринолитическая терапия	Фармакологическое растворение тромба	Быстрое начало лечения, возможность применения до доставки в специализированный центр	Риск кровотечения, возможность неполной реперфузии
Фармакоинвазивная стратегия	Фибринолиз с последующей инвазивной оценкой	Сочетает раннюю фармакологическую реперфузию и последующее ЧКВ	Требует последующей организации инвазивного лечения
Спасительное ЧКВ	Инвазивное восстановление кровотока после неэффективного фибринолиза	Позволяет восстановить кровоток при неэффективной тромболитической терапии	Требует срочной доступности ЧКВ

Клинические результаты реперфузионного лечения Основным клиническим эффектом успешной реперфузии является ограничение зоны инфаркта и сохранение сократительной функции миокарда. Ранняя реперфузия также способствует снижению риска тяжелой сердечной недостаточности и неблагоприятного ремоделирования левого желудочка [1,6]. При этом прогноз пациента зависит не только от самого метода реперфузии, но и от времени его выполнения, исходного состояния миокарда, возраста пациента, сопутствующих заболеваний, выраженности коронарного атеросклероза и развития осложнений. Особенно неблагоприятное значение имеет кардиогенный шок, который характеризуется критическим снижением сердечного выброса и системной гипоперфузией. При его развитии требуется немедленная интенсивная терапия и восстановление коронарного кровотока.

Основные осложнения острого инфаркта миокардаК наиболее значимым осложнениям ОИМ относятся:- острая сердечная недостаточность;- кардиогенный шок;- желудочковые тахиаритмии;- фибрилляция желудочков;- атриовентрикулярные и другие нарушения проводимости;- повторный инфаркт миокарда;- механические осложнения;- тромбоэмболические осложнения;- неблагоприятное ремоделирование левого желудочка.

Развитие осложнений зависит от локализации и размера инфаркта, степени нарушения функции левого желудочка, своевременности реперфузии и наличия сопутствующих заболеваний [6–10]. Профилактика осложнений Профилактика осложнений начинается уже на догоспитальном и раннем госпитальном этапах лечения. Ключевое значение имеют своевременная реперфузия, антитромботическая терапия, мониторинг гемодинамики и сердечного ритма.

После стабилизации состояния особое внимание уделяется вторичной профилактике. Она включает:1. назначение антитромбоцитарной терапии в соответствии с клинической ситуацией;2. интенсивную гиполипидемическую терапию;3. контроль артериального давления;4. контроль гликемии у пациентов с нарушениями углеводного обмена;5. отказ от курения;6. коррекцию массы тела и питания;7. физическую активность с учетом функционального состояния;8. участие в программах кардиореабилитации;9. регулярное наблюдение за пациентом.

Основные осложнения и профилактические мероприятия

Осложнение	Основные факторы риска	Основные направления профилактики
Сердечная недостаточность	Большой объем инфаркта, дисфункция левого желудочка	Ранняя реперфузия, медикаментозная терапия, контроль гемодинамики
Кардиогенный шок	Обширный инфаркт, тяжелая дисфункция ЛЖ	Немедленная реперфузия, интенсивная терапия, гемодинамический мониторинг
Желудочковые аритмии	Ишемия, электролитные нарушения, выраженное повреждение миокарда	Мониторинг ЭКГ, коррекция электролитов, своевременная реперфузия
Повторный инфаркт	Прогрессирование атеросклероза, недостаточная вторичная профилактика	Антитромбоцитарная и гиполипидемическая терапия, контроль факторов риска
Тромбоэмболические осложнения	Дисфункция ЛЖ, внутрисердечный тромб	Оценка риска тромбоза и соответствующая антитромботическая терапия
Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ	Большой размер инфаркта, поздняя реперфузия	Ранняя реперфузия и оптимальная медикаментозная терапия

Обсуждение: Современное лечение ОИМ основывается на максимально раннем восстановлении коронарного кровотока. Наиболее эффективным подходом при наличии соответствующих возможностей остается своевременное первичное ЧКВ. Вместе с тем реальные условия оказания медицинской помощи существенно различаются между регионами, поэтому фибринолитическая и фармакоинвазивная стратегии сохраняют клиническое значение [1–4]. Важной особенностью современной концепции лечения является переход от изолированного восстановления проходимости крупной коронарной артерии к комплексному обеспечению полноценной миокардиальной перфузии. Наличие микрососудистой обструкции после успешного ЧКВ свидетельствует о том, что восстановление эпикардиального кровотока не всегда означает полное восстановление микроциркуляции [5]. Профилактика осложнений должна рассматриваться как непрерывный процесс, начинающийся с мо-

мента диагностики ОИМ и продолжающийся после выписки пациента. Особое значение имеют оптимальная антитромботическая терапия, снижение уровня липопротеинов низкой плотности, контроль артериального давления и других факторов риска, отказ от курения и кардиореабилитация [1,2]. Таким образом, наиболее рациональная стратегия ведения пациентов с ОИМ представляет собой сочетание своевременной реперфузии, современной медикаментозной терапии, контроля осложнений и длительной вторичной профилактики.

Выводы.

1. Своевременная реперфузия является ключевым компонентом лечения острого инфаркта миокарда и позволяет ограничить повреждение миокарда и улучшить клинический прогноз.

2. Первичное ЧКВ является предпочтительным методом реперфузии при STEMI при возможности его выполнения в необходимые сроки.

3. Фибринолитическая терапия сохраняет важное значение при невозможности своевременного проведения первичного ЧКВ и должна сопровождаться оценкой эффективности реперфузии.

4. Фармакоинвазивная стратегия является важным вариантом лечения в условиях ограниченной доступности немедленного ЧКВ.

5. Даже после восстановления эпикардиального кровотока возможно сохранение микроциркуляторных нарушений и микрососудистой обструкции, что требует дальнейшего изучения и профилактических подходов.

6. Основными направлениями профилактики осложнений являются своевременная реперфузия, оптимальная антитромботическая терапия, контроль сердечного ритма и гемодинамики, интенсивное снижение уровня липидов и комплексная вторичная профилактика.

7. Долгосрочное ведение пациентов после ОИМ должно включать контроль факторов риска, изменение образа жизни и кардиореабилитацию. Практические рекомендации- При подозрении на ОИМ необходимо максимально быстро подтвердить диагноз и определить показания к реперфузионному лечению.- При STEMI следует отдавать предпочтение первичному ЧКВ, если оно может быть выполнено своевременно.- При невозможности своевременного ЧКВ следует рассматривать фибринолитическую или фармакоинвазивную стратегию при отсутствии противопоказаний.После фибринолиза необходимо оценивать эффективность реперфузии и своевременно выполнять спасительное ЧКВ при признаках неэффективной реперфузии.- Необходимо проводить постоянный мониторинг пациентов с высоким риском аритмий и гемодинамических осложнений.- После выписки следует обеспечить полноценную вторичную профилактику, включая антитромбоцитарную и гиполипидемическую терапию, контроль факторов риска и кардиореабилитацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI. Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes. 2025.

2. European Society of Cardiology. 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. European Heart Journal. 2023.

3. International consensus on reperfusion strategies for acute myocardial infarction in low- and middle-income countries. 2025.

4. Contemporary approaches to reperfusion therapy and pharmaco-invasive management of acute myocardial infarction. 2025.

5. European Society of Cardiology. Consensus document on coronary microvascular obstruction and reperfusion injury. 2026.

6. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2017.

7. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 2013.

8. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2012.

9. Jameson J.L., Fauci A.S., Kasper D.L., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine.

10. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.

ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Суюнов Абдукадир Абдужалил угли – студент
Музаффаров Жахонгир Шавкат угли – Ph.D.
Alfraganus University (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация: *Актуальность. Сахарный диабет является одним из важных метаболических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Хроническая гипергликемия, повышение артериального давления, дислипидемия, избыточная масса тела и нарушения функции почек могут способствовать увеличению сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом.*

Цель. *Комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска у молодого пациента с сахарным диабетом 2-го типа на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования.*

Материалы и методы. *Проведено клиническое наблюдение пациента мужского пола в возрасте 36 лет с сахарным диабетом 2-го типа длительностью 5 лет. Оценивались анамнестические, антропометрические, лабораторные, электрокардиографические и эхокардиографические показатели. Гликемический контроль оценивали по уровню глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Липидный обмен оценивали по показателям общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов. Для оценки функции почек учитывались уровень креатинина, расчетная скорость клубочковой фильтрации и соотношение альбумин/креатинин мочи.*

Результаты. *У пациента уровень глюкозы натощак составил 9,2 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 8,1%. Общий холестерин составил 6,1 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 3,9 ммоль/л, триглицериды — 2,7 ммоль/л, липопротеины высокой плотности — 0,9 ммоль/л. Среднее артериальное давление составило 147/91 мм рт. ст. Индекс массы тела — 29,4 кг/м², что соответствует избыточной массе тела. На электрокардиограмме зарегистрирован синусовый ритм, при эхокардиографии фракция выброса левого желудочка составила 61%.*

Выводы. *Несмотря на молодой возраст, у пациента выявлен ряд факторов, повышающих сердечно-сосудистый риск, включая недостаточный гликемический контроль, повышение артериального давления, атерогенный липидный профиль и избыточную массу тела. Раннее комплексное выявление и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с сахарным диабетом имеют важное значение для выбора профилактической и лечебной стратегии.*

Ключевые слова: *сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, гликированный гемоглобин, атеросклероз, сердечно-сосудистая профилактика.*

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК-ҚОН ТОМИР ХАВФИНИ БАҲОЛАШ: КЛИНИК КУЗАТУВ

Суюнов Абдуқодир Абдужалил ўғли – талаба
Музаффаров Жаҳонгир Шавкат ўғли – Ph.D.
Алфраганус университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация: *Долзарблиги. Қандли диабет юрак-қон томир касалликларининг ривожланиши учун муҳим метаболик хавф омилларидан бири ҳисобланади. Сурункали гипергликемия, артериал қон босимининг ошиши, дислипидемия, ортиқча тана вазни ва буйрак фаолиятининг бузилиши қандли диабет билан касалланган беморларда юрак-қон томир хавфининг ортишига олиб келиши мумкин.*

Мақсад. *Қандли диабет 2-тури билан касалланган ёш беморда юрак-қон томир хавф омилларини клиник, лаборатор ва инструментал текширувлар асосида комплекс баҳолаш.*

Материаллар ва усуллар. *5 йил давомида қандли диабет 2-тури билан касалланган 36 ёшли эркак бемор клиник кузатувга олинди. Анамнестик, антропометрик, лаборатор, электрокардиографик ва эхокардиографик кўрсаткичлар баҳоланди. Гликемик назорат оч қорнига глюкоза ва гликозилланган гемоглобин миқдори орқали баҳоланди. Липид алмашинуви умумий холестерин, паст ва юқори зичликдаги липопротеидлар ҳамда триглицеридлар кўрсаткичлари асосида ўрганилди. Буйрак фаолиятини баҳолашда креатинин, тахминий гломеруляр фильтрация тезлиги ва сийдикда альбумин/креатинин нисбати ҳисобга олинди.*

Натижалар. *Беморда оч қорнига глюкоза 9,2 ммоль/л, гликозилланган гемоглобин 8,1% ни ташкил этди. Умумий холестерин 6,1 ммоль/л, паст зичликдаги липопротеидлар 3,9 ммоль/л, триглицеридлар 2,7 ммоль/л ва юқори зичликдаги липопротеидлар 0,9 ммоль/л бўлди. Ўртача артериал қон босими 147/91 мм*

симоб устунини ташкил этди. Тана массаси индекси 29,4 кг/м² бўлиб, ортиқча тана вазнига мос келди. Электрокардиографияда синус ритми қайд этилди, эхокардиографияда чап қоринча чиқариш фракцияси 61% ни ташкил қилди.

Хулоса. *Беморнинг ёш бўлишига қарамай, юрак-қон томир хавфини оширувчи бир нечта омиллар, жумладан, етарли даражада назорат қилинмаган гипергликемия, артериал қон босимининг ошиши, атероген липид профили ва ортиқча тана вазни аниқланди. Қандли диабет билан касалланган беморларда юрак-қон томир хавф омилларини эрта аниқлаш ва комплекс коррекция қилиш профилактик ва даволаш стратегиясини танлашда муҳим аҳамиятга эга.*

Калит сўзлар: *қандли диабет, юрак-қон томир хавфи, гипергликемия, дислипидемия, артериал гипертензия, гликозилланган гемоглобин, атеросклероз, юрак-қон томир профилактикаси.*

ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN A PATIENT WITH DIABETES MELLITUS: A CLINICAL OBSERVATION

Suyunov Abdukodir Abdujalil ugli – student
Muzaffarov Jahongir Shavkat ugli – Ph.D.
Alfraganus University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *Relevance. Diabetes mellitus is an important metabolic risk factor for the development of cardiovascular diseases. Chronic hyperglycemia, elevated blood pressure, dyslipidemia, excess body weight, and impaired renal function may contribute to increased cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus.*

Aim. *To comprehensively assess cardiovascular risk factors in a young patient with type 2 diabetes mellitus based on clinical, laboratory, and instrumental examinations.*

Materials and Methods. *A clinical observation was conducted in a 36-year-old male patient with a 5-year history of type 2 diabetes mellitus. Anamnestic, anthropometric, laboratory, electrocardiographic, and echocardiographic parameters were assessed. Glycemic control was evaluated using fasting glucose and glycated hemoglobin levels. Lipid metabolism was assessed based on total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels. Renal function was evaluated using serum creatinine, estimated glomerular filtration rate, and urinary albumin-to-creatinine ratio.*

Results. *The patient's fasting glucose level was 9.2 mmol/L and glycated hemoglobin was 8.1%. Total cholesterol was 6.1 mmol/L, low-density lipoprotein cholesterol 3.9 mmol/L, triglycerides 2.7 mmol/L, and high-density lipoprotein cholesterol 0.9 mmol/L. The mean blood pressure was 147/91 mmHg. The body mass index was 29.4 kg/m², corresponding to overweight. Electrocardiography showed sinus rhythm, while echocardiography demonstrated a left ventricular ejection fraction of 61%.*

Conclusion. *Despite the patient's young age, several cardiovascular risk factors were identified, including inadequate glycemic control, elevated blood pressure, an atherogenic lipid profile, and excess body weight. Early and comprehensive assessment of cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus is important for selecting appropriate preventive and therapeutic strategies.*

Keywords: *diabetes mellitus, cardiovascular risk, hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension, glycated hemoglobin, atherosclerosis, cardiovascular prevention.*

Актуальность: Сахарный диабет является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Длительное течение заболевания сопровождается развитием хронических осложнений со стороны различных органов и систем. Сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из ведущих мест среди причин заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом [1,4].

Хроническая или периодически возникающая гипергликемия оказывает неблагоприятное влияние на функциональное состояние сосудистого эндотелия. На фоне метаболических нарушений усиливаются окислительный стресс, воспалительные процессы и механизмы, способствующие развитию атеросклеротического поражения сосудов [15].

Сочетание сахарного диабета с артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена дополнительно увеличивает сердечно-сосудистый риск. Особое значение имеют повышение уровня липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемия и снижение уровня липопротеинов высокой плотности [4,12]. При оценке сердечно-сосудистого риска необходимо учитывать возраст пациента, длительность сахарного диабета, степень гликемического контроля, артериальное давление, липидный профиль, функцию почек, массу тела, наличие курения, семейный анамнез и другие клинические факторы. У молодых пациентов краткосрочный абсолютный сердечно-сосудистый риск может выглядеть относительно низким. Однако длительное сохранение нескольких факторов риска

увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в течение жизни. Поэтому выявление и коррекция модифицируемых факторов риска должны начинаться уже на ранних этапах течения сахарного диабета.

Цель исследования: Комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов риска у 36-летнего пациента с сахарным диабетом 2-го типа на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Материалы и методы: Проведено клиническое наблюдение пациента мужского пола в возрасте 36 лет с сахарным диабетом 2-го типа длительностью 5 лет.

При сборе анамнеза оценивались длительность заболевания, принимаемая медикаментозная терапия, особенности питания, уровень физической активности, наличие или отсутствие курения и семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний. При антропометрическом обследовании определялись рост, масса тела и индекс массы тела. Артериальное давление измерялось стандартным методом. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось на основании общего физикального обследования и аускультации.

Лабораторное обследование включало определение:

- глюкозы натощак;
- гликированного гемоглобина;
- общего холестерина;
- липопротеинов низкой плотности;
- липопротеинов высокой плотности;
- триглицеридов;
- креатинина;
- аланинаминотрансферазы;
- аспартатаминотрансферазы.

Для оценки функции почек определялись расчетная скорость клубочковой фильтрации и соотношение альбумин/креатинин мочи. Инструментальное обследование включало электрокардиографию и эхокардиографию.

Методологическое примечание: приведенные ниже числовые показатели представлены в качестве учебно-научного клинического примера и не должны интерпретироваться как результаты реального клинического исследования с выборкой пациентов.

Результаты: Рост пациента составил 174 см, масса тела — 89 кг. Индекс массы тела составил 29,4 кг/м^2, что соответствует категории избыточной массы тела. При двух последовательных измерениях артериального давления были получены значения 148/92 и 146/90 мм рт. ст. Среднее значение составило 147/91 мм рт. ст.

Таблица 1.

Результаты лабораторного обследования

Показатель	Результат
Глюкоза натощак	9,2 ммоль/л
Гликированный гемоглобин	8,1%
Общий холестерин	6,1 ммоль/л
Липопротеины низкой плотности	3,9 ммоль/л
Липопротеины высокой плотности	0,9 ммоль/л
Триглицериды	2,7 ммоль/л
Креатинин	96 мкмоль/л
Расчетная скорость клубочковой фильтрации	86 мл/мин/1,73 м^2
Соотношение альбумин/креатинин мочи	28 мг/г
АЛТ	42 Ед/л
АСТ	29 Ед/л

Анализ полученных результатов показал наличие недостаточного гликемического контроля. Уровень гликированного гемоглобина 8,1% свидетельствует о неудовлетворительном контроле гликемии в течение предшествующего периода. При анализе липидного профиля выявлены повышенные уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, повышение триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности. Такое сочетание соответствует атерогенному характеру липидного профиля и является неблагоприятным фактором сердечно-сосудистого риска. Уровень креатинина составил 96 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации — 86 мл/мин/1,73 м^2. Соотношение альбумин/креатинин мочи составило 28 мг/г. Полученные показатели не свидетельствуют о выраженном снижении фильтрационной функции почек, однако требуют динамического наблюдения в контексте сахарного диабета.

Результаты инструментального обследования

При электрокардиографии зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 86 уд/мин. Выраженных острых ишемических изменений не выявлено.

По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка составила 61%. Отмечались признаки легкой концентрической перестройки миокарда левого желудочка. Гемодинамически значимой клапанной патологии не выявлено. Отсутствие выраженных ишемических изменений на электрокардиограмме и сохранение фракции выброса левого желудочка не исключают наличия повышенного долгосрочного сердечно-сосудистого риска.

Обсуждение: В представленном клиническом наблюдении, несмотря на молодой возраст пациента, выявлено несколько факторов, способствующих увеличению сердечно-сосудистого риска.

Прежде всего, обращает на себя внимание недостаточный гликемический контроль. Хроническая гипергликемия может способствовать развитию метаболического и окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и прогрессированию сосудистого поражения [1,15].

Вторым значимым фактором является повышение артериального давления. Сочетание сахарного диабета и артериальной гипертензии увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему и способствует развитию структурных изменений сердца и сосудов. Третьим фактором является атерогенный характер липидного профиля. Повышенный уровень липопротеинов низкой плотности имеет важное значение в развитии атеросклероза. Дополнительное повышение триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности усиливают неблагоприятный метаболический профиль [4,12].

Избыточная масса тела также является значимым модифицируемым фактором риска. У пациентов с сахарным диабетом контроль массы тела может способствовать улучшению метаболических показателей и снижению общего сердечно-сосудистого риска [8,13].

Показатели функции почек в представленном наблюдении относительно сохранены. Однако у пациентов с сахарным диабетом функция почек должна оцениваться регулярно, поскольку хроническая болезнь почек и альбуминурия являются важными маркерами сердечно-сосудистого риска [7].

Отсутствие выраженных изменений на электрокардиограмме не следует интерпретировать как отсутствие сердечно-сосудистого риска. Сосудистые и метаболические изменения могут прогрессировать до появления клинически выраженного заболевания. Таким образом, комплексная оценка пациента должна включать не только регистрацию симптомов и проведение ЭКГ, но и анализ гликемического контроля, артериального давления, липидного профиля, массы тела и функции почек.

У данного пациента выявление нескольких потенциально модифицируемых факторов риска указывает на необходимость усиления профилактического подхода.

Выводы: У 36-летнего пациента с сахарным диабетом 2-го типа выявлено сочетание нескольких факторов повышенного сердечно-сосудистого риска. Уровень гликированного гемоглобина 8,1% и глюкозы натощак 9,2 ммоль/л свидетельствуют о недостаточном гликемическом контроле. Артериальное давление 147/91 мм рт. ст. указывает на наличие повышенного уровня артериального давления, требующего динамической оценки и коррекции в соответствии с клинической ситуацией. Липидный профиль характеризовался повышением общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов при снижении липопротеинов высокой плотности, что соответствует атерогенному профилю. Индекс массы тела 29,4 кг/м^2 соответствует избыточной массе тела и является дополнительным модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска. При сохраненной фракции выброса левого желудочка 61% и отсутствии острых ишемических изменений на ЭКГ сохраняется необходимость профилактического наблюдения и контроля факторов риска. У пациентов с сахарным диабетом даже в молодом возрасте необходима комплексная оценка сердечно-сосудистого риска с учетом метаболических, гемодинамических и почечных факторов.

Практические рекомендации

Регулярно контролировать уровень гликированного гемоглобина и глюкозы. Проводить систематическую оценку артериального давления. Регулярно контролировать липидный профиль и при наличии показаний проводить гиполипидемическую терапию.

Оценивать массу тела и динамику индекса массы тела. Поддерживать регулярную физическую активность с учетом индивидуального состояния пациента.

Соблюдать рациональное питание с ограничением избытка насыщенных жиров, простых углеводов и калорий.

Исключить курение. Регулярно оценивать функцию почек и соотношение альбумин/креатинин мочи. Проводить периодическую оценку сердечно-сосудистого состояния. При наличии нескольких факторов риска формировать индивидуальную стратегию профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl. 1): S216-S245. doi:10.2337/dc26-S010.

2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl. 1):S27-S47. doi: 10.2337/dc26-S002.

3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl. 1): S183-S215.

4. European Society of Cardiology. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043-4140.5. World Health Organization. Diabetes. Geneva: World Health Organization.6. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Geneva: World Health Organization; 2025.

8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49.

9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49.

10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49.

11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49.

12. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019; 140(11): e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.

13. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2019; 139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.

УДК: 340.6:616-005.1:577.112

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ГЕМИНА В МЯГКИХ ТКАНЯХ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ ПРИЖИЗНЕННЫХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ

Калжанов Мансур Махсетбаевич – соискатель
Бахриев Иброхим Исомадинович – к.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет, (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Проведено сравнительное спектрофотометрическое исследование содержания гемина в 96 парах образцов мягких тканей забрюшинного пространства, включая 48 пар с прижизненными травматическими кровоизлияниями и 48 контрольных пар без кровоизлияний. Установлено, что концентрация гемина в области прижизненных кровоизлияний составила 6,8±0,7 мкг/мг ткани, превышая показатель контрольной группы (1,4±0,3 мкг/мг) в 4,9 раза. Полученные результаты свидетельствуют об информативности количественного определения гемина для сравнительной биохимической оценки травматических кровоизлияний и обосновывают перспективность его применения в качестве дополнительного лабораторного показателя при судебно-медицинском исследовании повреждений.*

Ключевые слова: *гемин, прижизненные кровоизлияния, забрюшинное пространство, спектрофотометрия, судебно-медицинская экспертиза.*

HAYOTLIKDA YUZAGA KELGAN RETROPERITONEAL QON QUYILISHLARDA GEMIN MIQDORINING O‘ZIGA XOS XUSUSIYATLARI

Kaljanov Mansur Maxsetbaevich – mustaqil izlanuvchi
Baxriyev Ibroxim Isomadinovich – t.f.n., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O’zbekiston)

Annotatsiya*. Qorin parda orti bo‘shlig‘i yumshoq to‘qimalaridan olingan 96 juft namuna, jumladan, hayotlikda yuzaga kelgan travmatik qon quyilishlari mavjud bo‘lgan 48 juft va qon quyilishlari kuzatilmagan 48 juft nazorat namunasida gemin miqdori qiyosiy spektrofotometrik usulda tekshirildi. Aniqlanishicha, hayotlikda yuzaga kelgan qon quyilishlari sohasidagi gemin konsentratsiyasi 6,8 ± 0,7 mkg/mg to‘qimani tashkil etib, nazorat guruhidagi ko‘rsatkichdan (1,4 ± 0,3 mkg/mg) 4,9 baravar yuqori bo‘lgan. Olingan natijalar gemin miqdorini aniqlashning travmatik qon quyilishlarini qiyosiy biokimyoviy baholashda muhim axborot berishini ko‘rsatadi hamda ushbu ko‘rsatkichdan tan jarohatlarini sud-tibbiy tekshirishda qo‘shimcha laborator mezon sifatida foydalanish istiqbollarini asoslaydi.*

Kalit so‘zlar: *gemin, hayotlikda yuzaga kelgan qon quyilishlari, qorin parda orti bo‘shlig‘i, spektrofotometriya, sud-tibbiy ekspertiza.*

CHARACTERISTICS OF HEMIN CONTENT IN RETROPERITONEAL SOFT TISSUES IN CASES OF ANTEMORTEM TRAUMATIC HEMORRHAGE

Kaljanov Mansur Makhsetbaevich – independent researcher
Bakhriev Ibragim Isomadinovich – Ph.D., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract*. A comparative spectrophotometric analysis of hemin content was conducted using 96 pairs of retroperitoneal soft tissue samples, including 48 pairs with antemortem traumatic hemorrhages and 48 control pairs without hemorrhages. The mean hemin concentration in tissues affected by antemortem hemorrhages was 6.8 ± 0.7 μg/mg of tissue, approximately 4.9 times higher than that observed in the control group (1.4 ± 0.3 μg/mg). These findings demonstrate the potential value of quantitative hemin determination for the comparative biochemical assessment of traumatic hemorrhages and support further investigation of its use as a supplementary laboratory marker in the forensic examination of traumatic injuries.*

Keywords: *hemin, antemortem hemorrhages, retroperitoneal space, spectrophotometry, forensic medical examination.*

Введение. Одной из актуальных проблем современной судебно-медицинской науки и практики остаётся установление прижизненности и давности образования механических повреждений, особенно возникших незадолго до наступления смерти, когда временной интервал между травмой и летальным исходом исчисляется минутами или часами (1, 3, 4). Применяемые в экспертной практике макро- и микроскопические методы исследования не всегда позволяют с достаточной достоверностью решать указанные вопросы вследствие недостаточной выраженности ранних морфологических признаков тканевой реакции (2, 4, 8).

Основные диагностические затруднения обусловлены тем, что в первые минуты и часы после травмы воспалительные и репаративные процессы ещё не достигают степени морфологической выраженности, необходимой для их уверенной идентификации. Дополнительные сложности связаны с явлением посмертной переживаемости тканей, при котором отдельные клеточные и биохимические процессы продолжаются после прекращения жизнедеятельности организма. В результате в раннем посмертном периоде могут формироваться изменения, сходные с некоторыми проявлениями прижизненной тканевой реакции, что затрудняет дифференциальную диагностику повреждений (2, 3, 9).

Анализ научной литературы свидетельствует об отсутствии универсальных морфологических критериев, позволяющих с высокой точностью разграничивать временные интервалы формирования травматических повреждений. Характер и динамика посттравматических изменений определяются не только давностью повреждения, но и его тяжестью, анатомической локализацией, индивидуальной реактивностью организма, наличием сопутствующих заболеваний, интоксикаций, а также воздействием лекарственных препаратов и проведённых лечебных мероприятий. Вследствие этого, несмотря на определённую последовательность развития клеточных и тканевых реакций, установление давности повреждений исключительно по гистологическим признакам нередко сопровождается существенными диагностическими затруднениями (5, 6, 7).

Особую значимость данная проблема приобретает при исследовании кровоизлияний в мягких тканях забрюшинного пространства, где анатомические особенности расположения и строения тканей, а также характер распространения крови могут затруднять морфологическую оценку повреждений. В подобных случаях возникает необходимость применения дополнительных лабораторных методов, позволяющих выявлять биохимические изменения, связанные с формированием кровоизлияний (8, 10).

Одним из перспективных направлений является исследование продуктов превращения гемоглобина, в частности гемина, количественное содержание которого может отражать особенности биохимических процессов в зоне повреждения. Применение спектрофотометрического метода для определения гемина представляет интерес в качестве дополнительного подхода к дифференциальной диагностике прижизненных и посмертных кровоизлияний.

Цель исследования. Оценить диагностическую значимость количественного определения гемина спектрофотометрическим методом при установлении прижизненности травматических кровоизлияний в мягких тканях забрюшинного пространства.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужили 192 образца мягких тканей забрюшинного пространства, полученных при судебно-медицинских исследованиях трупов и объединённых в 96 пар. В зависимости от наличия травматических кровоизлияний исследуемый материал был распределён на две группы. Основную группу составили 48 пар образцов с прижизненными травматическими кровоизлияниями, контрольную – 48 пар образцов мягких тканей без кровоизлияний (табл. 1).

Таблица 1.

Структура исследуемого материала

Группа	Характеристика	Количество образцов	Содержание гемина (мкг/мг)
Основная	Прижизненные травматические кровоизлияния	48	6,8±0,7
Контрольная	Мягкие ткани без кровоизлияний	48	1,4±0,3

Для биохимического исследования отбирали навески ткани массой 1,0 г. Материал основной группы изымали из области кровоизлияния с включением пограничной зоны неизменённой ткани. Контрольные образцы получали из неповреждённых участков мягких тканей забрюшинного пространства. При недостаточном объёме исследуемого материала масса навески могла быть уменьшена до 0,1 г.

Отобранные образцы мягких тканей забрюшинного пространства измельчали ножницами до фрагментов размером 1-3 мм либо гомогенизировали до получения однородной массы. Подготовку исследуемого материала осуществляли при температуре +3…+5 °С с целью минимизации изменений гемсодержащих соединений в процессе пробоподготовки.

К каждой навеске добавляли 10,0 мл подкисленного ацетона, приготовленного путём внесения 1,8 мл концентрированной соляной кислоты в 100 мл ацетона. Пробирки герметично закрывали и выдерживали при температуре +3…+5 °С в течение 24 часов. В отдельных случаях для повышения эффективности экстракции предварительно проводили кратковременную гомогенизацию материала продолжительностью 1-2 минуты. После завершения экстракции образцы центрифугировали при 3000-5000 об/мин в течение 10-15 минут. Полученную надосадочную жидкость фильтровали через бумажный фильтр в градуированные пробирки, после чего объём фильтрата доводили до 10,0 мл подкисленным ацетоном.

Количественное определение гемина проводили методом ультрафиолетовой спектрофотометрии с регистрацией спектров поглощения в диапазоне длин волн 330-400 нм. При анализе спектральных характеристик учитывали максимумы поглощения в областях 381-382 и 385-386 нм, характерные для исследуемых гемсодержащих соединений. Для количественной оценки использовали значение оптической плотности при длине волны 381 нм.

Калибровочную зависимость строили с использованием 0,125%-го стандартного раствора гемина в диапазоне содержания 5-75 мкг при конечном объёме раствора 4,0 мл. Количество гемина в исследуемых экстрактах определяли по калибровочному графику с последующим пересчётом полученных значений с применением коэффициента 2,5.

Содержание гемина определяли спектрофотометрическим методом с использованием прибора UV-2600 (Shimadzu, Япония). Анализировали оптическую плотность тканевых экстрактов, положение и интенсивность максимумов поглощения, соответствующих гемоглобину и продуктам его превращения. Количественную оценку гемина осуществляли по калибровочной зависимости с последующим сравнением полученных показателей между исследуемыми группами.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с использованием программного пакета Statistica 10.0. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали при уровне $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведённое спектрофотометрическое исследование выявило выраженные количественные различия содержания гемина в мягких тканях забрюшинного пространства при наличии прижизненных травматических кровоизлияний и в контрольных образцах без кровоизлияний. В основной группе средняя концентрация гемина составила 6,8±0,7 мкг/мг ткани, тогда как в контрольной группе – 1,4±0,3 мкг/мг. Таким образом, содержание гемина в зоне прижизненных кровоизлияний превышало соответствующий показатель интактных тканей приблизительно в 4,9 раза (рис. 1).

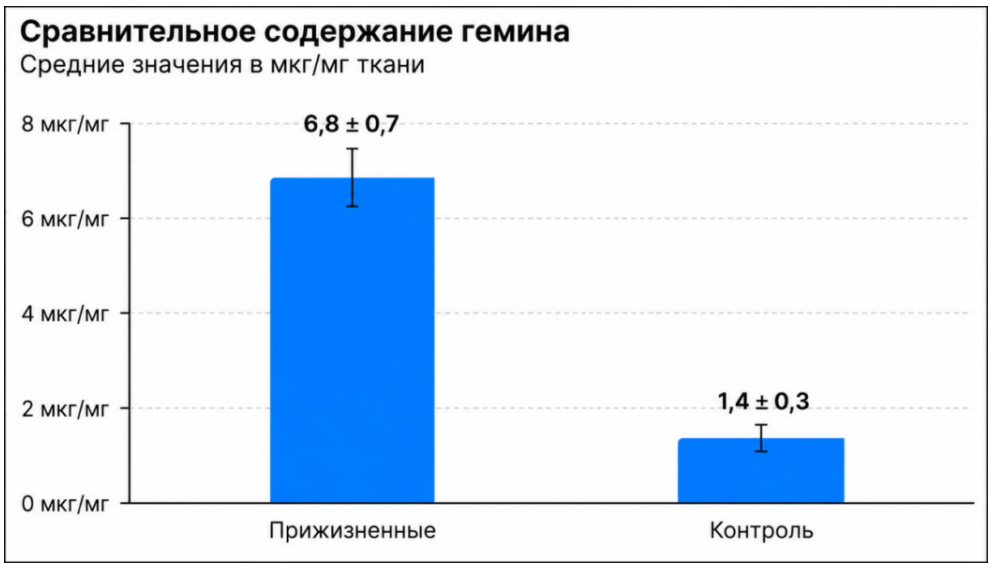


Рис. 1. **Сравнительное содержание гемина в мягких тканях забрюшинного пространства**

Выявленное повышение содержания гемина в зоне травматического кровоизлияния может быть связано с поступлением крови в окружающие ткани и последующими превращениями гемоглобина. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования количественного определения гемина для биохимической характеристики травматических кровоизлияний в мягких тканях забрюшинного пространства.

Выводы. Спектрофотометрическое исследование выявило выраженные количественные различия содержания гемина в мягких тканях забрюшинного пространства при прижизненных травматических кровоизлияниях и в контрольных образцах без кровоизлияний. В основной группе средняя концентрация гемина составила 6,8±0,7 мкг/мг ткани, тогда как в контрольной группе – 1,4±0,3 мкг/мг, что свидетельствует о повышении исследуемого показателя приблизительно в 4,9 раза.

Установленное увеличение содержания гемина в области прижизненных кровоизлияний отражает особенности накопления и превращения гемсодержащих соединений в повреждённых тканях. Выявленные различия подтверждают информативность количественного определения гемина для сравнительной биохимической оценки травматически изменённых и интактных мягких тканей забрюшинного пространства.

Спектрофотометрическое определение гемина представляет практический интерес как дополнительный лабораторный метод исследования травматических кровоизлияний. Его применение в комплексе с морфологическими исследованиями может способствовать повышению объективности судебно-медицинской оценки повреждений, особенно при недостаточной выраженности ранних тканевых изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конорева А.К., Хасанянова С.В. Определение прижизненности и давности повреждений на трупах, извлечённых из водоёмов //Судебно-медицинская экспертиза, 2010, №3, С. 46-50.
2. Малков И.С. и др. Диагностические аспекты закрытых повреждений живота // Казанский медицинский журнал, 2016, №6, С. 892-897.
3. Федулова М.В., Куприянов Д.Д. Дегрануляция дермальных тучных клеток в аспекте морфологической диагностики прижизненности повреждений //Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика. 2023, Вып. 9(30), С. 113-118.
4. Chaturvedi S, Kaur N, Singh A. Morphological features of soft tissue hemorrhage in postmortem diagnosis //Egypt J Forensic Sci. 2016; 6(3): 241-248.
5. Chen Y, et al. Optical properties of hemin in biological tissues // Anal Bioanal Chem. 2020; 412 (9): 2357-2366.
6. Ghosh S, et al. Advances in analytical biochemistry for forensic medicine //Forensic Sci Int. 2021; 324: 110834.
7. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ. Retroperitoneal hemorrhage: causes, diagnosis, and management //Radiographics. 2008; 28(6): 1575-1589.
8. Kalmar K, Dvorak J, Urban T. Forensic aspects of retroperitoneal hemorrhage //Forensic Sci Int. 2012; 221(1-3): 108-114.
9. Sharma R, Rajesh S, Arora A. Spontaneous retroperitoneal hematoma: etiology, imaging features, and management //Br J Radiol. 2019; 92(11 03): 20180686.
10. Stedman H.R., Carter L., Young A.T. Spectrophotometric and chromatographic determination of hemin in biological tissues //Journal of Forensic Science. 2019. Vol. 64, No.5. P. 1234-1240.

TRIGLITSERID-GLYUKOZA INDEKSINING METABOLIK SINDROMDA AHAMIYATI

Orziqulova Shaxlo Akmal qizi – v.b. dotsenti
Osiyo xalqaro universiteti (Buxoro, O‘zbekiston)

Tadqiqotning maqsadi *metabolik sindromli bemorlarda semizlik darajasiga bog‘liq holda triglitserid-glyukoza indeksini (TGI) baholash edi.*

Materiallar va usullar: *Metabolik sindromli 205 bemorda tana massasi indeksi (BMI), bel atrofi, kestirib atrofi, to‘liq qon tahlili (CBC), lipid profili, aterogen indeks, och qoringa glyukoza va glikozlangan gemoglobin darajasi aniqlandi.*

Natijalar: *TGI semizlikning ortishi bilan oshdi.*

Xulosa: *TGI, semizlik darajasi va insulin qarshiligi o‘rtasida to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqlik aniqlandi.*

Kalit so‘zlar: *metabolik sindrom, TGI, glyukoza bardoshliligining buzilishi, 2-toifa diabet.*

ЗНАЧЕНИЕ ТРИГЛИЦЕРИД-ГЛЮКОЗНОГО ИНДЕКСА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Орзикулова Шахло Акмал кизи – и.о. доцента
Азиатский международный университет (Бухара, Узбекистан)

Цель исследования: *изучение триглицерид-глюкозного индекса в зависимости от степени ожирения у пациентов с метаболическим синдромом.*

Материалы и методы исследования: *у 205 пациентов с метаболическим синдромом были определены индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, окружность бедер, показатели общего анализа крови, липидный спектр, индекс атерогенности, уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина.*

Результаты: *по мере увеличения степени ожирения наблюдалось повышение триглицерид-глюкозного индекса.*

Заключение: *выявлена прямая корреляционная связь между триглицерид-глюкозным индексом, степенью ожирения и инсулинорезистентностью.*

Ключевые слова: *метаболический синдром, триглицерид-глюкозный индекс, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа.*

THE SIGNIFICANCE OF THE TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX IN METABOLIC SYNDROME

Orzikulova Shakhlo Akmal kizi – acting associate professor
Asian International University (Bukhara, Uzbekistan)

Objective: *to investigate the triglyceride-glucose index according to the degree of obesity in patients with metabolic syndrome.*

Materials and Methods: *a total of 205 patients with metabolic syndrome were examined. Body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, complete blood count, lipid profile, atherogenic index, fasting glucose, and glycated hemoglobin levels were determined.*

Results: *the triglyceride-glucose index increased with increasing degrees of obesity.*

Conclusion: *a direct correlation was found between the triglyceride-glucose index, the degree of obesity, and insulin resistance.*

Keywords: *metabolic syndrome, triglyceride-glucose index, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus.*

Kirish.

So‘nggi paytlarda MS muammosiga qiziqish va u haqidagi nashrlarning sezilarli darajada ko‘payishi uning rivojlanish qonuniyatlari haqida yangi ma’lumotlarning to‘planishi va amaliyot shifokorlarining ushbu patologiyaning turli mutaxassisliklar e’tiborining ortishi bilan izohlanishi mumkin. Yaqin vaqtgacha MS va yurak-qon tomir patologiyasi, 2-toifa diabet o‘rtasidagi bog‘liqlik aniq edi. Biroq, o‘tkazilgan tadqiqotlar MSning turli xil namoyon bo‘lish ehtimoli va dolzarbligini ko‘rsatadi. Ko‘plab kasalliklarni yetarli darajada davolash uchun bu shart. Xususan, MS nafaqat global yurak-qon tomir xavfiga, balki buyraklar faoliyatiga ham salbiy ta’sir ko‘rsatishi isbotlangan. Shunday qilib, MS bilan og‘rigan bemorlarda surunkali buyrak kasalligi (SBK) bilan kasallanish MS bo‘lmagan bemorlarga qaraganda 1,64 baravar yuqori, MS esa 60 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda SBK rivojlanishi uchun muhim xavf omilidir va bu munosabat chiziqli xarakterga ega [1,10].

Boshqa tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, semizlik mavjudligida proteinuriya va / yoki glomerulyar filtratsiya tezligining (GFR) 60 ml/ min dan kam pasayishi sezilarli darajada oshadi. NHANES II populyatsiya registri ma’lumotlariga ko‘ra, morbid semizlik (TVI >35,5 kg/m2) terminal buyrak yetishmovchiligining nisbiy xavfi normal tana vazniga ega bo‘lganlarga nisbatan 2,3 baravar oshishi bilan bog‘liq [2,7,9].

Gipertoniya va metabolik kasalliklar kombinatsiyasi buyraklarning struktur-funksional parametrlarining o‘zgarishi, buyraklar hajmining oshishi, konturlar tekisligining buzilishi shaklida kuzatiladi. Shuni ta’kidlash kerakki, biz MS komponentlari yoki 2-toifa QD bo‘lishidan qat’i nazar, komorbidlik xususiyatiga qarab sezilarli farqlarni aniqlay olmadik [3,6].

Arterial gipertenziya bilan og‘rigan va yurak-qon tomir kasalliklari bilan bog‘liq bo‘lmagan bemorlarda buyrak disfunksiyasining shakllanishiga ta’sir qiluvchi asosiy omillar – gipostenuriya, albuminuriya va proteinuriya – chekish, semirish, dislipidemiya va arterial gipertenziya. Arterial gipertenziya davomiyligi 10 yildan ortiq bo‘lsa, 67% hollarda gipertonik nefropatiya va surunkali buyrak kasalligi aniqlanadi [4].

Material va usullar:

Tadqiqotda Buxoro viloyati respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy markazi va Buxoro viloyati endokrinologiya dispanserlarining mintaqaviy filiallarida davolangan 205 nafar bemor ishtirok etdi.

Metabolik sindrom tarkibiy qismlarining ustunligi bo‘yicha barcha bemorlar 2 guruhga bo‘lingan, ya’ni: GX (giperxolesterinemiya) + abdominal semizlik + AG (arterial gipertenziya) + GTB (glyukozaga tolerantlikning buzilishi) ustunligi bilan (1-guruh), GX + abdominal semizlik + AG + QD (qandli diabet) ustunligi bilan (2-guruh). Bemorlarning o‘rtacha yoshi 58,38±1,16 ni tashkil qildi.

1 - guruh, ya’ni GX + abdominal semizlik + AG + GTB ustunligi bilan bemorlar, jami - 91 nafar bo‘lib, ularning o‘rtacha yoshi 58,38 ± 1,16 ni (ayollar – 50 ta, erkaklar – 41 ta) tashkil etdi.

2 - guruh, ya’ni GX + abdominal semizlik + AG + QD ustunligi bilan bemorlar, jami 114 nafar bemor bo‘lib, ularning o‘rtacha yoshi 58,24 ± 0,84 (ayollar – 66 ta, erkaklar – 48 ta) ni tashkil etdi.

1-jadval.

Metabolik sindrom komponentlari ustunligida bemorlarning o‘rtacha yoshini taqsimlanishi

Bemor yoshi	Ko‘rsatkich %	GX+AS + AG + GTB ustunligi			GX + AS+AG+QD ustunligi		
		Jami	Ayol	Erkak	Jami	Ayol	Erkak
Yoshlar (18-44 yosh)	K	9	4	5	7	2	5
	%	9,9%	44,4%	55,6%	6,1%	28,6%	71,4%
O‘rta yosh (45-59 yosh)	K	45	21	24	53	34	19
	%	49,5%	46,6%	53,4%	46,5%	64,2%	35,8%
Keksa yosh (60-74 yosh)	K	31	22	9	52	30	22
	%	34%	71%	29%	45,6%	57,7%	42,3%
Qari yosh (75-90 yosh)	K	6	3	3	2	-	2
	%	6,6%	50%	50%	1,7%	-	100%
Jami	K	91	50	41	114	66	48
	%	44,4%	55%	45%	55,6%	57,9%	42,1

1-guruhdagi jami 50 nafar ayol bemor, ya’ni 55% da GTB ustunlik qilgan bo‘lsa, 2-guruhdagi jami 66 ayol bemor, ya’ni 57,9%da QD ustunlik qildi. Ammo, tadqiqotda aksariyat o‘rta yoshdagi bemorlarning 53,4% i, ya’ni 24 nafar erkaklarda GTB ustunlik qilgan bo‘lsa, 64,2% ida, ya’ni 34 nafar ayolda QD ustunlik qildi.

Metabolik sindrom komponentlari ustunligida (abdominal semizlik bor**,** ya’ni bel aylanasi erkaklarda 94 sm dan katta, bel aylanasi ayollarda 80 sm dan katta bo‘lgan) bemorlarda semizlikning tarqalishi ko‘rib chiqildi.

2-jadval.

Metabolik sindrom komponentlari ustunligida (abdominal semizlik bor) bemorlarda semizlikning tarqalishi

Semizlik darajalari	Ko‘rsatkich %	GX+AS + AG + GTB	GX + AS+AG+QD	P
Normal vazn (18,5 – 24,9)	K	20	16	0,230
	%	22%	14%	
Ortiqcha tana vazni (25-29,9)	K	38	36	0, 027
	%	41,7%	31,6%	
Semizlik 1- daraja (30-34,9)	K	27	38	0, 0381
	%	29,7%	33,3%	

Semizlik 2 –daraja (35-39,9)	K	6	15	0, 107
	%	6,6%	13,2%	
Semizlik 3 –daraja (40<)	K	-	9	0, 005
	%	-	8%	

S. O. Eliashevich ma'lumotlariga (Terapiya va profilaktika tibbiyoti milliy tibbiyot tadqiqot markazi, 2023 yil) ko'ra, normal tana vaznida ham abdominal semizlik bo'lishi mumkin.

Tadqiqotimizda ham, aynan normal vaznli abdominal semizligi bor bemorlar ham bor bo'lib, ular 1-tadqiqot guruhida 20 nafar (22%), 2- tadqiqot guruhida 16 nafar (14%) bemorlarda uchradi, bu holat tasodifiy bo'lib, uning ishonchliligi shuning uchun ham yuqori ko'rsatkichga ega bo'ldi (p>0,05).

Birinchi tadqiqot guruhida 38 nafar bemorda (41,7% ida) ortiqcha tana vazni qayd etilgan bo'lsa, ikkinchi tadqiqot guruhida 38 nafar bemorda (33,3% ida) semizlik 1- darajasi, 15 nafar bemorda (13,2% ida) semizlik 2-darajasi, 9 nafar bemorda (8% ida) semizlik 3-darajasi 2-tadqiqot guruhidagi bemorlarda qayd etildi. QD ustunligi bor bemorlar guruhida semizlikning barcha darajalari uchragan bo'lib, bu ilmiy manbalarda o'z tasdig'ini topgan.

3-jadval.

MS komponentlari GTB va QD ustunligida nahorgi glyukoza miqdori, GTT testi va glikirlangan gemoglobin darajalarining tahlil natijalari

Ko'rsatkich	GX+AS+AG+GTB		GX+AS+AG+QD		P
	M	m	M	m	
Nahorgi glyukoza miqdori (3,3-6 mmol/l)	6,34	0,03	10,55	0,29	<0,001
Glikirlangan gemoglobin (HbA1c) %	5,47	0,06	9,11	0,22	<0,05

3 – jadvalga muvofiq GTB ustunligi bor bemorlarda nahorgi glyukoza miqdori (3,3-6 mmol/l)ning o'rtacha qiymati 6,34±0,03 bo'lib (p<0,001), bu ko'rsatkich diabet oldi holatiga mos holda aniqlandi. QD ustunligi bor bemorlarda esa o'rtacha qiymat 10,55±0,29 bo'lib, ushbu ko'rsatkich qandli diabet kasalligiga xosdir (p<0,001). GTT testi GTB ustunligi bor bemorlarda o'tkazildi, chunki qandli diabetda ushbu test o'tkazilishi shart emasligi tadqiqotlarda ilmiy asoslangan.

4-jadval.

Metabolik sindrom komponentlari ustunligida qonda lipidlar almashinuvi tahlili natijalari

Ko'rsatkich	GX+AS+AG+ GTB		GX+AS+AG +QD		P
	M	m	M	m	
Xolesterin (umumiy) (5,2 mmol/l gacha)	5,97	0,07	6,67	0,06	<0,001
PZLP (3 mmol/l gacha)	2,27	0,08	3,59	0,07	<0,001
YuZLP (A-1,2 mmol/l gacha, E- 1mmol/l gacha)	1,1	0,04	0,97	0,01	<0,001
Triglitseridlar (1,7 mmol/l gacha)	3,29	0,11	3,56	0,16	<0,001
Aterogenlik indeksi (2,2 – 3,5 gacha)	5,27	0,21	5,92	0,10	<0,05
Triglitserid-glyukoza indeksi	9,00	0,03	9,9	0,13	<0,001

Ushbu yuqoridagi jadvalda ko'rsatilganidek, 1–guruhda umumiy xolesterin o'rtacha 5,97±0,07 ni, 2–guruhda 6,67±0,06 ni (p<0,001) tashkil etgan bo'lib, aynan QD ustunligida umumiy xolesterin miqdori 1,11 baravarga yuqori ekanligi aniqlangan bo'lib, bu ko'rsatkich buyrak funksional holatiga shikastlovchi ta'sir ko'rsatadi.

PZLP 1-guruhda o'rtacha 2,27±0,08 ni, 2-guruhda o'rtacha 3,59±0,07 ni tashkil etdi (p<0,001). Aynan ushbu ko'rsatkich ham QD ustunligida PZLP miqdori 1,58 baravarga yuqori ekanligi aniqlangan bo'lib, bu ko'rsatkich ham buyrak funksional holatiga shikastlovchi ta'sir ko'rsatadi. YuZLP 1-guruhda o'rtacha 1,1±0,04 ni, ya'ni me'yor darajasida bo'lsa, 2-guruhda esa o'rtacha 0,97±0,01ni tashkil etib

(p<0,001), QD ustunligida YuZLP ning miqdori me'yordan kamayishi bemorlar uchun xavfli bo'lib, ilmiy manbalarda tasdiqlanganidek, bizning ham tadqiqotimizda aterogenlik indeksining oshishi uchun asosiy ko'rsatkich ekanligini tasdiqladi.

1-guruh bemorlarda triglitseridlar o'rtacha 3,29 ±0,11ni, 2-guruhda esa o'rtacha 3,56 ±0,16 ni tashkil etdi (p<0,001). Ushbu ko'rsatkich har ikkala guruhda ham me'yoriy ko'rsatkichga nisbatan 1,1 baravarga oshgan bo'lib, aynan buyrak shikastlanishi uchun eng zarur ko'rsatkich ekanligini tasdiqlaydi.

1-guruh bemorlarda triglitserid-glyukoza indeksi o'rtacha 9,00 ±0,03 ni, 2-guruhda esa o'rtacha 9,9 ± 0,13 ni tashkil etdi (p<0,001). Ushbu ko'rsatkich Glyukozaga tolerantligi bor bemorlarda insulinorezistentlik holati boshlanganini namoyon qilsa, qandli diabeti bor bemorlarda esa uglevod almashinuvining to'liq buzilganligini tasdiqlaydi.

Xulosa.

Metabolik sindrom komponentlari organizmda bir-biri bilan chambarchas bog'liq bo'lib, uglevod va lipidlar almashinuvining buzilishi metabolik sindromni hosil qilib, uni yanada mukammallashtirmoqda. Lipidlar spektri va uglevod almashinuvi orasida to'g'ri korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi. Shunday qilib, tadqiqotimizda metabolik sindrom komponentlari mavjud bemorlarda metabolik sindrom komponentlari orasida insulinorezistentlik asosiy komponent ekanligi isbotlandi.

ADABIYOTLAR

1. Арутюнов ГП, Соколова АВ, Оганезова ЛГ. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при артериальной гипертензии. Клиническая нефрология. 2011;(2):75-78.

2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-2219.

3. K/DOQI. Клинические практические рекомендации по хроническому заболеванию почек: оценка, классификация и стратификация [Internet]. Available from: http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/Russian_KDIGO.pdf

4. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА, и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша; 2013. 54 с.

5. Сигитова ОН, Богданова АР, Архипов ЕВ, Саубанова ЭИ. Оценка влияния артериальной гипертонии, гиперлипидемии на формирование нефропатии при ишемической болезни сердца. Практическая медицина. 2012;2(8):157-160.

6. Шилов ЕМ, Швецов МЮ, Бобкова ИЮ, и др. Хроническая болезнь почек: методическое руководство для врачей. М.; 2012. 83 с. Available from: http://ру.б-ок.org/ireader/2522501

7. Li W, Gu H, Teo K, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in 115 rural and urban communities involving 47 000 people from China. J Hypertens. 2016;34:39-46.

8. Orziqulova Shaxlo. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: the state of the problem. Academicia: An International Multidisciplinary Research Journal. 2021;11(6):305-311. ISSN 2249-7137.

9. Orziqulova ShA. Thickness of epicardial adipose tissue as a predictor of cardiovascular risk. Academicia: An International Multidisciplinary Research Journal. 2021;11(9):73-78. ISSN 2249-7137.

10. Orzikulova ShA. Kidney function in patients with atherosclerotic renal artery [stenosis]. European Journal of Modern Medicine and Practice. 2023;3(12):19-23. ISSN 2795-921X. Available from: https://inovatus.es/index.php/ejmmp/

11. Orzikulova ShA. Obesity and the cardiovascular system. Research Journal of Trauma and Disability Studies. 2021;1(5):9-16.

12. Yakhyoeva HSh, Rizaeva MA. Analysis and assessment of anthropometric body mass index for women of fertile age in Bukhara region. Academicia: An International Multidisciplinary Research Journal. 2021;11(9):44-46. ISSN 2249-7137.

13. Yaxyaeva HS. Thyroid cancer diagnostics, classification, staging. Journal of Innovations in Social Sciences. 2021;1(5):63-69.

14. Яхъяева ХШ. COVID-19 и щитовидная железа (обзор литературы). Research Journal of Trauma and Disability Studies. 2021;1(5):2-8.

15. Rizaeva MA. Disorders of carbohydrate metabolism: overweight and obesity. Journal of Innovations in Social Sciences. 2021;1(1):90-98. ISSN 2181-2594.

16. Rizaeva MA. Metabolic syndrome in older women. Research Journal of Trauma and Disability Studies. 2021;1(5):24-28.

17. Jurakulova ZA. Current issues of infertility diagnosis and treatment in women with internal genital endometriosis. Synergy: Journal of Ethics and Governance. 2021;1(5):67-74. ISSN 2181-2616.

18. Rizaeva MA, Yahyoeva HSh. A common symptom of anemia in diabetic nephropathy. Academicia: An International Multidisciplinary Research Journal. 2021:1683-1686.

19. Orzikulova ShA. Ожирение и гипертония среди мужчин 18-49 летнего возраста. International Conference on Social and Humanitarian Research. 2021. p.160.

20. Орзиқулова ША. Факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин в различных возрастах. Таълим ва ривожланиш таҳлил. 2022; 2(12):206-212.

УДК: 616.24-008.811.6-36.12:616.89-008.454

РОЛЬ ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТИ

Хайдарова Дилдора Кадировна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Садуллаев Дилшод Избиллоевич – Ph.D., соискатель
Бухарский Государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой не только хроническое заболевание дыхательной системы, но и системное патологическое состояние, сопровождающееся выраженными воспалительными, метаболическими, сосудистыми и нейрогуморальными нарушениями. Одним из недостаточно изученных внелегочных проявлений ХОБЛ являются когнитивные нарушения, включающие расстройства внимания, памяти, исполнительных функций, скорости обработки информации и зрительно-пространственной ориентировки. Современные исследования свидетельствуют о том, что хроническая гипоксемия и гиперкапния могут инициировать каскад молекулярно-клеточных реакций, включающих активацию гипоксия-индуцируемых факторов, нарушение митохондриального энергетического обмена, избыточное образование активных форм кислорода, эндотелиальную дисфункцию, нейровоспаление и нарушение нейроваскулярного сопряжения. Особое значение приобретает сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сердечно-сосудистая коморбидность дополнительно ограничивает церебральную перфузию, способствует развитию микроангиопатии, нарушению ауторегуляции мозгового кровотока и снижению доставки кислорода к нейронам. Таким образом, гипоксия, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция формируют взаимно усиливающийся патологический контур, способствующий повреждению нейронов и синаптических структур. В настоящем обзоре проанализированы современные представления о роли хронической гипоксии, активных форм кислорода, митохондриальной дисфункции, системного воспаления, эндотелиального повреждения и сердечно-сосудистой коморбидности в патогенезе когнитивных нарушений при ХОБЛ. Рассмотрены потенциальные биомаркеры нейрокогнитивного повреждения и перспективные направления ранней диагностики. Особое внимание уделено концепции «легкое–мозг–сердце», в рамках которой легочная недостаточность, сосудистое повреждение и церебральная энергетическая недостаточность рассматриваются как компоненты единого патофизиологического процесса.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, когнитивные нарушения, гипоксия, гипоксемия, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистая коморбидность, церебральная гипоперфузия, нейродегенерация.*

THE ROLE OF HYPOXIA-INDUCED OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITY

Khaydarova Dildora Kadirovna – D.M.Sc., professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)
Sadullaev Dilshod Izbilloevich – Ph.D., independent researcher
Bukhara state Medical University (Bukhara, Uzbekistan)

Abstract. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasingly recognized as a systemic disorder rather than an isolated pulmonary condition. In addition to persistent airflow limitation and chronic respiratory inflammation, COPD is associated with systemic oxidative stress, endothelial dysfunction, metabolic abnormalities, cardiovascular disease, and neurological complications. Cognitive impairment is an important but frequently underrecognized extrapulmonary manifestation of COPD, affecting attention, memory, executive functions, processing speed, and visuospatial abilities. Current evidence suggests that chronic hypoxemia and hypercapnia initiate a complex cascade involving hypoxia-inducible signaling, excessive production of reactive oxygen species, mitochondrial dysfunction, impaired ATP production, endothelial injury, neuroinflammation, and disruption of neurovascular coupling. The brain is particularly vulnerable to these mechanisms because neuronal function depends on continuous oxygen and energy supply. Persistent hypoxia may therefore result not only in transient functional disturbances but also in structural and metabolic alterations in the hippocampus, cerebral cortex, white matter, and*

other brain regions involved in cognition. Cardiovascular comorbidity may substantially intensify these processes. COPD and cardiovascular disease share several risk factors and pathogenic mechanisms, including smoking, systemic inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, arterial stiffness, and impaired vascular regulation. Reduced cardiac output and cerebral perfusion may further aggravate hypoxia-induced neuronal injury. This review summarizes current evidence regarding the interaction between chronic hypoxia, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, vascular impairment, and cardiovascular comorbidity in the development of cognitive impairment in COPD. Particular attention is given to the potential clinical significance of biomarkers of oxidative and mitochondrial injury and to the development of an integrated lung–brain–heart model for early detection and personalized management of cognitive dysfunction.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease; cognitive impairment; hypoxia; hypoxemia; oxidative stress; mitochondrial dysfunction; neuroinflammation; endothelial dysfunction; cardiovascular comorbidity; cerebral hypoperfusion; neurodegeneration.*

SURUNKALI OBSTRUKTIV O‘PKA KASALLIGI VA YURAK-QON TOMIR KOMORBIDITLIGIDA KOGNITIV BUZILISHLAR RIVOJLANISHIDA GIPOKSIYA INDUKSIYALAGAN OKSIDATIV STRESS VA MITOXONDRIAL DISFUNKSIYANING ROLI

Xaydarova Dildora Kadirovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Sadullayev Dilshod Izbilloyevich – Ph.D., mustaqil izlanuvchi
Buxoro davlat tibbiyot institute (Buxoro, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi (SO‘OK) nafaqat nafas olish tizimining surunkali kasalligi, balki yaqqol ifodalangan yallig‘lanish, metabolik, tomir va neyrogumoral buzilishlar bilan kechuvchi tizimli patologik holat hisoblanadi. SO‘OKning yetarlicha o‘rganilmagan o‘pkadan tashqari ko‘rinishlaridan biri kognitiv buzilishlar bo‘lib, ular diqqat, xotira, ijro funksiyalari, axborotni qayta ishlash tezligi va ko‘rish-fazoviy orientatsiyaning buzilishlarini o‘z ichiga oladi. Zamonaviy tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, surunkali gipoksemiya va giperkapniya gipoksiya-indutsiyalanuvchi omillarning faollashuvi, mitoxondrial energetik almashinuvning buzilishi, reaktiv kislorod shakllarining ortiqcha hosil bo‘lishi, endotelial disfunksiya, neyroyallig‘lanish va neyrovaskulyar bog‘lanishning buzilishini o‘z ichiga olgan molekulyar-hujayraviy reaksiyalar kaskadini boshlashi mumkin. SO‘OKning yurak-qon tomir kasalliklari bilan birga kechishi alohida ahamiyatga ega. Yurak-qon tomir komorbidligi serebral perfuziyani qo‘shimcha ravishda cheklaydi, mikroangiopatiyaning rivojlanishiga, miya qon oqimi autoregulyatsiyasining buzilishiga va neyronlarga kislorod yetkazib berilishining kamayishiga yordam beradi. Shunday qilib, gipoksiya, oksidativ stress va mitoxondrial disfunksiya bir-birini kuchaytiruvchi patologik doirani shakllantirib, neyronlar va sinaptik tuzilmalarning shikastlanishiga olib keladi. Mazkur sharhda SO‘OKda kognitiv buzilishlar patogenezida surunkali gipoksiya, reaktiv kislorod shakllari, mitoxondrial disfunksiya, tizimli yallig‘lanish, endotelial shikastlanish va yurak-qon tomir komorbidligining roli haqidagi zamonaviy qarashlar tahlil qilingan. Neyrokognitiv shikastlanishning potensial biomarkerlari va erta diagnostikaning istiqbolli yo‘nalishlari ko‘rib chiqilgan. O‘pka yetishmovchiligi, tomir shikastlanishi va serebral energetik yetishmovchilik yagona patofiziologik jarayonning tarkibiy qismlari sifatida qaraladigan «o‘pka–miya–yurak» konsepsiyasiga alohida e’tibor qaratilgan.*

Kalit so‘zlar: *surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi, kognitiv buzilishlar, gipoksiya, gipoksemiya, oksidativ stress, mitoxondrial disfunksiya, neyroyallig‘lanish, endotelial disfunksiya, yurak-qon tomir komorbidligi, serebral gipoperfuziya, neyrodegeneratsiya.*

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из наиболее значимых хронических патологий современного здравоохранения. Несмотря на традиционное представление о ХОБЛ как о заболевании бронхолегочной системы, накопленные данные свидетельствуют о выраженном системном характере патологического процесса. ХОБЛ ассоциируется с хроническим воспалением, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, нарушением обмена веществ, саркопенией, депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неврологическими осложнениями. Одним из наиболее клинически значимых, но недостаточно диагностируемых проявлений является когнитивная дисфункция. У пациентов с ХОБЛ могут наблюдаться нарушения внимания, кратковременной и рабочей памяти, исполнительных функций, скорости обработки информации и зрительно-пространственных процессов. Современные обзоры указывают на повышенный риск когнитивного снижения у больных ХОБЛ, причем особенно уязвимыми являются пациенты с гипоксемией, гиперкапнией, частыми обострениями и сосудистой коморбидностью. Патогенез когнитивных нарушений при ХОБЛ

является многофакторным. Нельзя сводить его исключительно к недостатку кислорода. В настоящее время рассматривается взаимодействие хронической гипоксии, гиперкапнии, системного воспаления, оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции, нарушения церебральной гемодинамики, эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования. Особый интерес представляет гипоксия-индуцированный окислительный стресс. В условиях недостаточной доставки кислорода митохондрии изменяют характер электронного транспорта, что сопровождается повышенным образованием активных форм кислорода. При недостаточности антиоксидантной системы возникает окислительное повреждение липидов мембран, белков, ДНК и митохондриальных структур. Этот процесс способен поддерживать воспаление и нарушать энергетический метаболизм нейронов. Современная концепция также предполагает наличие тесной взаимосвязи между ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией. Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены среди пациентов с ХОБЛ, а их сочетание может существенно увеличивать риск церебральной гипоперфузии и когнитивного снижения. Систематические исследования подтверждают устойчивую связь между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями даже после учета общих факторов риска. Таким образом, формируется комплексная патофизиологическая система «легкие–сердце–мозг», в которой нарушение газообмена, сосудистой регуляции и клеточной энергетики взаимно усиливают друг друга.

Цель обзора. Целью настоящего обзора является систематизация современных представлений о роли хронической гипоксии, окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и сердечно-сосудистой коморбидности в формировании когнитивных нарушений при ХОБЛ, а также определение перспективных направлений ранней диагностики и профилактики нейрокогнитивного повреждения.

Материалы и методы. Проведён аналитический обзор современной научной литературы, посвященной когнитивным нарушениям при ХОБЛ, хронической гипоксии, гипоксемии и гиперкапнии, окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции, нейровоспалению, сосудистым механизмам и сердечно-сосудистой коморбидности. При подготовке обзора учитывались систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования и фундаментальные работы, посвященные механизмам гипоксия-индуцированного повреждения центральной нервной системы.

Когнитивные нарушения при ХОБЛ: современное представление. Когнитивная дисфункция при ХОБЛ является гетерогенным состоянием. У одних пациентов преимущественно страдает внимание, у других — память, исполнительные функции или скорость обработки информации. Такая неоднородность свидетельствует о наличии нескольких одновременно действующих механизмов. Исследования показывают, что когнитивное снижение особенно выражено при наличии гипоксемии. В крупном когортном исследовании пациентов с ХОБЛ низкая сатурация кислорода была связана с существенно повышенным риском когнитивного нарушения; при этом регулярная кислородотерапия ассоциировалась с меньшим риском когнитивного дефицита.

Недавние обзоры подтверждают, что наиболее часто поражаются исполнительные функции, внимание, рабочая память, скорость обработки информации и зрительно-пространственная интеграция. Клиническое значение этих нарушений выходит далеко за рамки нейропсихологического статуса. Снижение когнитивных функций может ухудшать способность пациента правильно использовать ингаляторы, соблюдать медикаментозный режим, распознавать ухудшение симптомов и принимать участие в легочной реабилитации. Следовательно, когнитивная дисфункция способна становиться самостоятельным фактором прогрессирования заболевания.

Хроническая гипоксия как инициатор нейронального повреждения. Мозг обладает чрезвычайно высокой потребностью в кислороде. Нейроны практически не способны длительно функционировать в условиях выраженного дефицита энергетических субстратов. Поэтому хроническая гипоксемия при ХОБЛ может приводить к нарушению окислительного фосфорилирования, уменьшению продукции АТФ и изменению нейромедиаторного обмена. Гипоксия первоначально активирует компенсаторные механизмы. Среди них важнейшее значение имеют гипоксия-индуцируемые факторы HIF, регулирующие экспрессию генов, участвующих в ангиогенезе, гликолизе, эритропоэзе и адаптации клеток к недостатку кислорода. Однако длительная активация гипоксических механизмов может становиться патологической. Возникает нарушение энергетического баланса, повышается зависимость клеток от анаэробного метаболизма, изменяется кальциевый гомеостаз и возрастает вероятность образования активных форм кислорода.

Современные экспериментальные данные показывают, что хроническая гипоксия способна вызывать изменения в гиппокампе и коре голов-

ного мозга, нарушать нейроваскулярное сопряжение, активировать воспалительные процессы и усиливать апоптотические механизмы.

Таким образом, гипоксия при ХОБЛ должна рассматриваться не только как показатель тяжести дыхательной недостаточности, но и как потенциальный фактор хронического нейрометаболического стресса.

Гипоксия-индуцированный окислительный стресс. Одним из центральных механизмов гипоксического повреждения является нарушение равновесия между образованием активных форм кислорода и эффективностью антиоксидантной защиты. Активные формы кислорода образуются физиологически в процессе митохондриального дыхания. Однако при нарушении функции дыхательной цепи их продукция увеличивается. К наиболее значимым молекулам относятся супероксид-анион, перекись водорода и гидроксильный радикал. При хронической гипоксии активные формы кислорода способны повреждать:

- мембранные липиды;
- митохондриальные белки;
- ядерную и митохондриальную ДНК;
- ферменты энергетического обмена;
- компоненты синаптического аппарата.

Особенно чувствительны к окислительному повреждению нейроны, поскольку характеризуются высоким уровнем аэробного метаболизма и относительно ограниченными возможностями регенерации. Окислительный стресс также активирует транскрипционные механизмы воспаления. Поврежденные клетки высвобождают молекулярные сигналы опасности, которые активируют микроглию и астроциты. В результате формируется хроническое нейровоспаление, дополнительно усиливающее оксидативное повреждение.

Таким образом, гипоксия и окислительный стресс формируют замкнутый патологический круг: гипоксия нарушает митохондриальное дыхание, митохондриальная дисфункция повышает образование активных форм кислорода, а окислительное повреждение еще больше нарушает клеточное дыхание.

Митохондриальная дисфункция как центральный механизм когнитивного снижения

Митохондрии являются основными органеллами, обеспечивающими нейроны энергией. Нормальное функционирование синапсов, поддержание мембранного потенциала, транспорт нейромедиаторов и восстановление ионного градиента требуют значительного количества АТФ. При хронической гипоксии происходит нарушение работы дыхательной цепи. Наиболее уязвимыми становятся комплексы электрон-транспортной системы, обеспечивающие перенос электронов и синтез АТФ. Недостаточность АТФ приводит к нарушению работы Na+/K+-АТ-Фазы, изменению мембранного потенциала и повышению внутриклеточного содержания кальция. Избыток кальция активирует протеазы, фосфолипазы и другие ферменты, участвующие в клеточном повреждении.

Дополнительное значение имеет митохондриальная продукция активных форм кислорода. Возникает состояние, при котором сама митохондрия становится источником окислительного стресса. Повреждение митохондриальной ДНК особенно важно, поскольку она обладает ограниченными механизмами репарации. Накопление мутаций и окислительных повреждений способствует дальнейшему снижению эффективности энергетического обмена. Таким образом, митохондриальная дисфункция может рассматриваться как промежуточное звено между гипоксемией и функциональным повреждением нейронных сетей.

Нарушение нейроваскулярного сопряжения. Для нормального функционирования мозга необходима постоянная адаптация церебрального кровотока к метаболической активности нейронов. Этот процесс называется нейроваскулярным сопряжением.

При хронической гипоксии механизмы церебральной ауторегуляции могут постепенно нарушаться. Первоначальная вазодилатация, направленная на поддержание доставки кислорода, при длительном воздействии гипоксии может становиться недостаточной. Если одновременно присутствует сердечно-сосудистая патология, снижение церебральной перфузии становится более выраженным. Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, аритмии и атеросклеротическое поражение сосудов способны нарушать нормальное распределение мозгового кровотока. В результате нейроны подвергаются сочетанному воздействию гипоксии и гипоперфузии. Это особенно опасно для структур с высокой метаболической активностью, включая гиппокамп, префронтальную кору и другие отделы, участвующие в процессах памяти и исполнительного контроля.

Сердечно-сосудистая коморбидность и когнитивная дисфункция. Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями является закономерным и клинически значимым. Общими факторами риска являются курение, возраст, хроническое воспаление, малоподвижный образ жизни и оксидативный стресс.

Однако взаимосвязь не ограничивается общими факторами риска. ХОБЛ сама способствует развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления. В свою очередь сердечно-сосудистая патология ухудшает перфузию органов, включая головной мозг. При наличии

сердечной недостаточности снижение сердечного выброса может приводить к уменьшению церебрального кровотока. При аритмиях возможны колебания церебральной перфузии, а при сосудистом атеросклерозе — хроническое снижение резервных возможностей мозгового кровоснабжения. Следовательно, сердечно-сосудистая коморбидность способна усиливать последствия хронической гипоксии даже при одинаковом уровне сатурации кислорода.

Системное воспаление и ось «легкие–мозг». ХОБЛ сопровождается хроническим воспалением дыхательных путей, однако воспалительный процесс не ограничивается легочной тканью. Провоспалительные медиаторы могут поступать в системный кровоток и оказывать влияние на сосудистый эндотелий и центральную нервную систему.

Особое значение имеют интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α, С-реактивный белок и другие медиаторы воспаления.

Системное воспаление способствует:

- эндотелиальной дисфункции;
- повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера;
- активации микроглии;
- нарушению синаптической пластичности;
- усилению окислительного стресса;
- митохондриальному повреждению.

Таким образом, воспаление может являться связующим звеном между патологией легких и мозга. Современная концепция «lung–brain axis» предполагает существование двунаправленной связи между патологическими процессами в легких и состоянием центральной нервной системы. Новые обзоры рассматривают хроническую гипоксию, системное воспаление и окислительный стресс как основные механизмы этой оси.

Роль гиперкапнии. Гиперкапния часто сопровождает тяжелые формы ХОБЛ и может самостоятельно оказывать влияние на когнитивные функции. Повышение концентрации углекислого газа вызывает церебральную вазодилатацию и изменение мозгового кровотока. При выраженной гиперкапнии развиваются респираторный ацидоз, изменения церебрального метаболизма и нарушение нейрональной активности. Особенно важно сочетание гиперкапнии с гипоксемией. В этом случае мозг одновременно подвергается воздействию недостаточной доставки кислорода и нарушения кислотно-основного равновесия. Современные данные связывают хроническую гиперкапнию с нарушениями памяти и изменениями функциональной связности головного мозга.

Нарушение гематоэнцефалического барьера. Гематоэнцефалический барьер обеспечивает селективный контроль транспорта веществ между кровью и нервной тканью. При хроническом системном воспалении и окислительном стрессе его функциональная целостность может нарушаться. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера способствует проникновению воспалительных медиаторов и других потенциально повреждающих факторов в центральную нервную систему. В результате активируется микроглия, усиливается продукция провоспалительных цитокинов и формируется состояние хронического нейровоспаления. Оксидативное повреждение эндотелиальных клеток и перицитов дополнительно нарушает микроциркуляцию. Поэтому сосудистый и воспалительный компоненты когнитивного повреждения при ХОБЛ следует рассматривать во взаимосвязи.

Нейровоспаление и синаптическая дисфункция. Микроглия является основным резидентным иммунным компонентом центральной нервной системы. В физиологических условиях она участвует в поддержании синаптического гомеостаза и удалении поврежденных клеточных компонентов. При хроническом системном воспалении и гипоксии микроглия может переходить в активированное состояние. Продолжительная активация сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, реактивных форм кислорода и других медиаторов. На ранних этапах воспалительная реакция может иметь адаптивное значение. Однако при длительном воздействии она становится повреждающей. Нарушение синаптической функции имеет особое значение для когнитивных процессов. Даже при отсутствии массивной гибели нейронов изменение синаптической пластичности способно привести к снижению эффективности нейронных сетей.

Гиппокамп и когнитивные функции. Гиппокамп является одной из наиболее чувствительных к гипоксии структур головного мозга. Он играет центральную роль в консолидации памяти и пространственной ориентации. Хроническая гипоксия может приводить к снижению нейрогенеза в гиппокампе, митохондриальному повреждению, нарушению синаптической пластичности и активации апоптотических механизмов. Именно поэтому нарушения памяти часто рассматриваются как одно из наиболее характерных когнитивных проявлений хронической гипоксии.

Кроме гиппокампа, изменения могут затрагивать префронтальную кору, поясную извилину, белое вещество и другие структуры. Современные исследования нейровизуализации при ХОБЛ выявляют изменения серого вещества в областях, участвующих в когнитивной и эмоциональной регуляции.

Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция. Эндотелий сосудов является

одним из основных органов-мишеней системного оксидативного стресса. Избыток активных форм кислорода снижает биодоступность оксида азота, нарушает вазодилатацию и способствует повышению сосудистого тонуса. Одновременно увеличивается экспрессия молекул адгезии и активируются воспалительные процессы. В церебральном сосудистом русле это может приводить к нарушению микроциркуляции и ухудшению доставки кислорода. Особое значение имеет сочетание эндотелиальной дисфункции с сердечно-сосудистой патологией. В таких условиях формируется дополнительный фактор риска церебральной ишемии и когнитивного снижения.

Роль курения. Курение является одним из основных факторов риска развития ХОБЛ и одновременно мощным источником оксидативного стресса. Компоненты табачного дыма непосредственно содержат свободные радикалы и стимулируют эндогенное образование активных форм кислорода. Одновременно истощаются антиоксидантные ресурсы организма. Таким образом, у курящих пациентов с ХОБЛ гипоксия и экзогенный оксидативный стресс могут взаимно усиливаться. Кроме того, курение является независимым фактором сердечно-сосудистого риска, что дополнительно увеличивает вероятность цереброваскулярных осложнений.

Обострения ХОБЛ и когнитивное снижение. Повторные обострения ХОБЛ сопровождаются резким усилением воспаления, гипоксемии и метаболического стресса. Каждое обострение может рассматриваться как дополнительный эпизод системного и церебрального стресса.

При тяжелом обострении возможно выраженное снижение сатурации кислорода, повышение уровня углекислого газа и нарушение кислотно-основного равновесия. Повторное воздействие таких эпизодов потенциально способствует накоплению нейронального повреждения. Современные обзоры подчеркивают, что частые обострения могут быть связаны с сохранением когнитивного дефицита и ухудшением функционального состояния пациентов.

Митохондрии как потенциальная терапевтическая мишень. Поскольку митохондриальная дисфункция занимает центральное положение между гипоксией и нейрональным повреждением, восстановление митохондриального гомеостаза представляет потенциально перспективное направление.

Потенциальные биомаркеры. Одним из перспективных направлений является поиск биомаркеров, позволяющих выявлять пациентов с высоким риском когнитивного снижения. Потенциально информативными могут быть показатели оксидативного стресса, включая малоновый диальдегид, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, окисленные белки, а также параметры антиоксидантной системы — супероксиддисмутазу, каталазу и глутатион. Для оценки системного воспаления могут использоваться С-реактивный белок, IL-6 и TNF-α. Дополнительный интерес представляют нейрональные маркеры, включая нейрофиламент легкой цепи, а также показатели эндотелиальной дисфункции и сосудистого повреждения. Перспективным представляется не использование одного показателя, а формирование комплексной панели, включающей параметры оксигенации, воспаления, окислительного стресса, сосудистого состояния и нейронального повреждения.

Клиническая диагностика когнитивных нарушений. У пациентов с ХОБЛ оценка когнитивного состояния должна стать частью комплексного обследования, особенно при тяжелой гипоксемии, гиперкапнии, частых обострениях и наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Для первичного скрининга могут использоваться MoCA и MMSE. Однако при легких когнитивных нарушениях предпочтение целесообразно отдавать более чувствительным инструментам, особенно для оценки исполнительных функций и внимания. Нейропсихологическое обследование должно учитывать образование, возраст, уровень физической активности, депрессивные симптомы и качество сна. Интерпретация когнитивных тестов только по абсолютному баллу может быть недостаточной. Более информативным является комплексный анализ когнитивного профиля в сочетании с показателями газообмена и сосудистого риска.

Перспективы нейровизуализации. Магнитно-резонансная томография головного мозга позволяет выявлять структурные изменения, церебральную микроангиопатию, поражение белого вещества и другие признаки хронического сосудистого повреждения. Функциональная МРТ потенциально позволяет оценивать изменения функциональной связности мозговых сетей. В перспективе сочетание нейровизуализации с когнитивным тестированием и биомаркерами может позволить выявлять специфические фенотипы когнитивного повреждения при ХОБЛ.

Концепция «легкие–сердце–мозг». Совокупность представленных данных позволяет предложить интегративную концепцию, согласно которой когнитивные нарушения при ХОБЛ являются результатом взаимодействия трех ключевых систем.

Первым компонентом являются легкие, где хроническое воспаление и нарушение вентиляции приводят к гипоксемии и гиперкапнии. Вторым компонентом является сердечно-сосудистая система, которая определяет эффективность доставки кислорода к мозгу и может быть

поражена системным воспалением и оксидативным стрессом. Третьим компонентом является головной мозг, где хроническая гипоксия и гипоперфузия вызывают митохондриальную дисфункцию, окислительное повреждение, нейровоспаление и нарушение синаптической пластичности. Таким образом, когнитивная дисфункция может рассматриваться как конечный клинический результат взаимодействия легочной недостаточности, сосудистой патологии и церебральной энергетической недостаточности.

Обсуждение. Современная литература свидетельствует о том, что когнитивные нарушения при ХОБЛ нельзя объяснить одним патогенетическим фактором. Хроническая гипоксия является важным инициатором, однако ее воздействие реализуется через сложную сеть метаболических и сосудистых механизмов. Окислительный стресс занимает центральное положение в данной системе. Избыточное образование активных форм кислорода приводит к повреждению митохондрий, мембран и ДНК. Митохондриальная дисфункция, в свою очередь, ограничивает энергетические возможности нейронов и усиливает продукцию свободных радикалов. Параллельно развивается системное воспаление, способствующее эндотелиальной дисфункции и нарушению гематоэнцефалического барьера. Сердечно-сосудистая коморбидность дополнительно снижает резерв церебральной перфузии. Совокупность этих механизмов позволяет объяснить, почему когнитивный дефицит у пациентов с ХОБЛ может сохраняться даже при отсутствии выраженной острой гипоксии. Новые систематические исследования подтверждают, что хроническая гипоксия при ХОБЛ связана с повышенным риском когнитивного нарушения, а митохондриальная дисфункция и нейровоспаление рассматриваются как общие механистические звенья гипоксического повреждения мозга. При этом следует подчеркнуть, что причинно-следственные связи между гипоксемией, митохондриальной дисфункцией и когнитивным снижением еще не полностью установлены. Большинство исследований имеют наблюдательный характер, а пациенты с ХОБЛ отличаются высокой распространенностью множества сопутствующих факторов. Поэтому необходимы проспективные исследования, позволяющие оценить динамику когнитивных функций одновременно с показателями оксигенации, воспаления, окислительного стресса, сосудистой функции и митохондриального метаболизма.

Заключение. Когнитивные нарушения являются клинически значимым внелегочным проявлением хронической обструктивной болезни легких. Их формирование представляет собой сложный многофакторный процесс, в котором хроническая гипоксемия и гиперкапния взаимодействуют с системным воспалением, окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, эндотелиальным повреждением и сосудистой патологией.

Гипоксия-индуцированный окислительный стресс может рассматриваться как одно из центральных патогенетических звеньев. Нарушение работы митохондрий приводит к снижению продукции АТФ, повышенному образованию активных форм кислорода, повреждению клеточных структур и активации механизмов нейровоспаления. Сердечно-сосудистая коморбидность существенно усиливает эти процессы посредством снижения церебральной перфузии, нарушения сосудистой ауторегуляции и прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Таким образом, когнитивные нарушения при ХОБЛ целесообразно рассматривать в рамках единой патофизиологической оси «легкие–сердце–мозг». Такой подход позволяет объединить респираторные, сосудистые, метаболические и нейродегенеративные механизмы в единую модель. Раннее выявление когнитивной дисфункции, особенно у пациентов с гипоксемией и сердечно-сосудистой коморбидностью, имеет важное клиническое значение. Перспективным направлением является разработка комплексных биомаркерных панелей, включающих показатели оксигенации, системного воспаления, окислительного стресса, митохондриального повреждения и нейрональной дегенерации. Дальнейшее изучение этих механизмов может способствовать формированию персонализированных стратегий профилактики когнитивного снижения и улучшению долгосрочного прогноза пациентов с ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16–27.
2. Agustí A., Celli B., Faner R. What does endotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? Lancet. 2018;391(10126):1771–1772.
3. GOLD. Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2026.
4. Dodd J.W. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. Ageing Res Rev. 2015;23(Pt B):39–49.
5. Dodd J.W., Getov S.V., Jones P.W. Cognitive function in COPD. Eur Respir J. 2010;35(4):913–922.
6. Thakur N., Blanc P.D., Julian L.J., et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and

oxygen therapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;5:263–269.

7. Incalzi R.A., Gemma A., Marra C., et al. Chronic obstructive pulmonary disease. An independent risk factor for cognitive decline? Age Ageing. 2001;30(2):107–111.

8. Hung W.W., Wisnivesky J.P., Siu A.L., Ross J.S. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(2):134–137.

9. Schou L., Østergaard B., Rasmussen L.S., Rydahl-Hansen S., Phanareth K. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Nurs. 2012;21(3-4):418–426.

10. Yohannes A.M., Chen W., Moga A.M., Leroi I., Connolly M.J. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(9):A717.

11. Cleutjens F.A., Spruit M.A., Ponds R.W., et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis. 2018;15(2):147–157.

12. Torres-Sánchez I., Rodríguez-Alzueta E., Cabrera-Martos I., López-Torres I., Moreno-Ramírez M.P., Valenza M.C. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2015; 35(4):273–280.

13. Zhang X., et al. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. Front Physiol. 2021;12:719054.

14. Dodd J.W., Charlton R.A., van den Broek M.D., Jones P.W. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. Chest. 2013;144(4):119–127.

15. Antonelli-Incalzi R., Corsonello A., Trojano L., et al. Screening for cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2008;102(4):612–618.

16. Yohannes A.M., Chen W., Moga A.M., et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med. 2017;11(3): 233–242.

17. Dodd J.W. Cognitive function in COPD. Eur Respir J. 2010;35(4):913–922.

18. Torres-Sánchez I., Valenza M.C., Cebrián A.M., et al. Respiratory rehabilitation and cognitive function in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2125–2133.

19. Muellerova H., Agusti A., Erqou S., et al. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. Chest. 2013;144(4):1163–1178.

20. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., Fitz-Gerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(8):631–639.

21. Rabe K.F., Hurst J.R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? Eur Respir Rev. 2018;27(149):180057.

22. Waschki B., Kirsten A., Holz O., et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD. Chest. 2011;140(2): 331–342.

23. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2008;31(1):204–212.

24. Zuo L., Nogueira L., Hogan M.C. Reactive oxygen species, oxidative stress, and hypoxia-induced mitochondrial dysfunction. Respir Physiol Neurobiol. 2011;178(3):298–305.

25. Barnes P.J. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. Redox Biol. 2020;33:101544.

26. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. Chest. 2013;144(1):266–273.

27. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. Eur Respir J. 2006;28(1):219–242.

28. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airway diseases. Eur J Pharmacol. 20 01;429(1-3):195–207.

29. Foronjy R., D'Armiento J. The effect of cigarette smoke-derived oxidants on the lung. Clin Chest Med. 2007;28(4):705–719.

30. He Z., et al. COPD and cognitive impairment: a review of associated factors and intervention strategies. Front Psychiatry. 2025;16:1714708.

ДИНАМИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОСТИ РТА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Мухиддинов Абдурахмонжон Лазизович – врач стоматолог
Казакова Нозима Нодировна – к.м.н., доцент
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Статья посвящена изучению динамики микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом, протекающим на фоне желчнокаменной болезни (ЖКБ), в зависимости от клинической формы гепатобилиарной патологии и метода лечения. В исследование были включены 123 пациента, распределённые на три группы в соответствии с клинической формой ЖКБ: I группа (n=41) — сформированный калькулёзный холецистит; II группа (n=43) — билиарный сладж; III группа (n=39) — пародонтит без гепатобилиарной патологии. Каждая группа была стратифицирована на подгруппы комплексного и стандартного лечения. Бактериологическое исследование содержимого пародонтальных карманов проводилось до лечения, через 6 и 12 месяцев с определением частоты встречаемости кариесогенной (Streptococcus mutans), пародонтопатогенной (Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia), грибковой (Candida albicans) и здоровой комменсальной (Streptococcus mitis, Streptococcus salivarius) микрофлоры. Установлено, что комплексное лечение, включающее гиалуронатсодержащий препарат местного действия и пробиотик на основе Lactobacillus reuteri, за 12 месяцев обеспечило снижение частоты встречаемости S. mutans до 20,0–33,3%, P. gingivalis — до 10,0–19,0%, C. albicans — до 4,8–14,3% во всех трёх группах, тогда как доля здоровой комменсальной флоры (S. mitis и S. salivarius) возросла до 76,2–85,7%. При стандартном лечении патогенная флора сохранялась на существенно более высоком уровне (S. mutans 47,4–65,0%, P. gingivalis 31,6–55,0%). Полученные данные подтверждают патогенетическую обоснованность и клинико-микробиологическую эффективность предложенного комплексного алгоритма лечения независимо от клинической формы гепатобилиарного фактора.*

Ключевые слова: *желчнокаменная болезнь, хронический генерализованный пародонтит, микробиоценоз полости рта, Porphyromonas gingivalis, Streptococcus mutans, пробиотик, комплексное лечение.*

DYNAMICS OF ORAL MICROBIOCENOSIS DURING COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS

Muhiddinov Abdurakhmonjon Lazizovich – dentist
Kazakova Nozima Nodirovna – D.M.Sc., associate professor
Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Abstract. *This article is devoted to studying the dynamics of oral microbiocenosis in patients with chronic generalized periodontitis occurring against the background of cholelithiasis (gallstone disease, GSD), depending on the clinical form of hepatobiliary pathology and the treatment method. The study included 123 patients divided into three groups according to the clinical form of GSD: Group I (n=41) — formed calculous cholecystitis; Group II (n=43) — biliary sludge; Group III (n=39) — periodontitis without hepatobiliary pathology. Each group was stratified into complex- and standard-treatment subgroups. Bacteriological examination of periodontal pocket contents was performed before treatment and at 6 and 12 months, determining the frequency of occurrence of cariogenic (Streptococcus mutans), periodontopathogenic (Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia), fungal (Candida albicans), and healthy commensal (Streptococcus mitis, Streptococcus salivarius) microflora. It was established that complex treatment, including a hyaluronate-containing topical agent and a Lactobacillus reuteri-based probiotic, achieved a reduction in the frequency of S. mutans to 20.0–33.3%, P. gingivalis to 10.0–19.0%, and C. albicans to 4.8–14.3% over 12 months across all three groups, while the proportion of healthy commensal flora (S. mitis and S. salivarius) increased to 76.2–85.7%. Under standard treatment, pathogenic flora persisted at a substantially higher level (S. mutans 47.4–65.0%, P. gingivalis 31.6–55.0%). The findings confirm the pathogenetic validity and clinical-microbiological efficacy of the proposed complex treatment algorithm regardless of the clinical form of the hepatobiliary factor.*

Keywords: *cholelithiasis, chronic generalized periodontitis, oral microbiocenosis, Porphyromonas gingivalis, Streptococcus mutans, probiotic, complex treatment.*

ЎТ-ТОШ КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА СУРУНКАЛИ ГЕНЕРАЛЛАШГАН ПАРОДОНТИТНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА ОҒИЗ БЎШЛИҒИ МИКРОБИОЦЕНОЗИНИНГ ДИНАМИКАСИ

Муҳиддинов Абдурахмонжон Лазизович – стоматолог
Казакова Нозима Нодировна – t.f.d., dotsent
Бухоро давлат тиббиёт институти (Бухоро, Ўзбекистон)

Аннотация. *Мақола ўт-тош касаллиги (ЎТК) фонида кечувчи сурункали генераллашган пародонтитли беморларда оғиз бўшлиғи микробиоценозининг динамикасини гепатобилиар патологиянинг клиник шакли ва даволаш усулига боғлиқ ҳолда ўрганишга бағишланган. Тадқиқотга ЎТКнинг клиник шаклига мувофиқ уч гуруҳга ажратилган 123 нафар бемор жалб этилди: I гуруҳ (n=41) — шаклланган калькулёз холецистит; II гуруҳ (n=43) — билиар сладж; III гуруҳ (n=39) — гепатобилиар патологиясиз пародонтит. Ҳар бир гуруҳ комплекс ва стандарт даво кичик гуруҳларига стратификацияланди. Пародонтал чўнтаклар таркибининг бактериологик текшируви даводан олдин, 6 ва 12 ойдан кейин ўтказилиб, кариесоген (Streptococcus mutans), пародонтопатоген (Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia), замбуруғ (Candida albicans) ва соғлом комменсал (Streptococcus mitis, Streptococcus salivarius) микрофлоранинг учраш частотаси аниқланди. Гиалуронат сақловчи маҳаллий таъсир этувчи препарат ва Lactobacillus reuteri асосидаги пробиотикни ўз ичига олган комплекс даво 12 ой давомида барча уч гуруҳда ҳам S. mutans частотасини 20,0–33,3% гача, P. gingivalis ни 10,0–19,0% гача, C. albicans ни эса 4,8–14,3% гача пасайтирганлиги аниқланди, шу билан бирга соғлом комменсал флора (S. mitis ва S. salivarius) улуши 76,2–85,7% гача ортди. Стандарт даволашда патоген флора анча юқори даражада сақланиб қолди (S. mutans 47,4–65,0%, P. gingivalis 31,6–55,0%). Олинган маълумотлар гепатобилиар омилнинг клиник шаклидан қатъи назар, таклиф этилган комплекс даволаш алгоритмининг патогенетик асосланганлигини ва клиник-микробиологик самарадорлигини тасдиқлайди.*

Калит сўзлар: *ўт-тош касаллиги, сурункали генераллашган пародонтит, оғиз бўшлиғи микробиоценози, Porphyromonas gingivalis, Streptococcus mutans, пробиотик, комплекс даво.*

Актуальность. Микробиота полости рта играет ключевую роль в патогенезе хронического генерализованного пародонтита: смещение баланса от комменсальной флоры (Streptococcus mitis, Streptococcus salivarius) в сторону пародонтопатогенных (Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Aggregatibacter actinomycetemcomitans) и кариесогенных (Streptococcus mutans) видов лежит в основе прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта [1,2]. Хронические диффузные заболевания печени и желчевыводящих путей, в том числе желчнокаменная болезнь (ЖКБ), способны усугублять этот дисбаланс за счёт системной эндогенной интоксикации, снижения местного иммунитета (sIgA) и закисления среды полости рта, создающих благоприятные условия для колонизации пародонтопатогенной и грибковой флоры [3,4].

Несмотря на очевидную клиническую значимость проблемы, в доступной литературе данные о характере и динамике изменений микробиоценоза полости рта у больных пародонтитом на фоне различных клинических форм ЖКБ (сформированный калькулёз, билиарный сладж) представлены фрагментарно, а сравнительная микробиологическая эффективность комплексных схем лечения, включающих местную патогенетическую терапию и пробиотическую коррекцию, изучена недостаточно [5,6]. Это определяет необходимость проведения систематизированного исследования в данном направлении.

Цель исследования: изучить динамику качественного состава микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне желчнокаменной болезни в зависимости от клинической формы гепатобилиарной патологии и оценить сравнительную микробиологическую эффективность комплексного и стандартного методов лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 123 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом. В зависимости от клинической формы гепатобилиарного фактора больные были разделены на три группы: I группа (n=41) — сформированная калькулёзная стадия ЖКБ (хронический калькулёзный холецистит); II группа (n=43) — преклиническая форма ЖКБ (билиарный сладж); III группа (n=39) — пародонтит без клинических и ультразвуковых признаков гепатобилиарной патологии. Внутри каждой группы методом стратифицированной рандомизации были сформированы подгруппы комплексного и стандартного лечения: в I группе — n=21 и n=20, во II группе — n=21 и n=22, в III группе — n=20 и n=19 соответственно.

Пациентам подгруппы стандартного лечения проводился общепринятый пародонтологический протокол (профессиональная гигиена, антисептическая ирригация, местная противо-

воспалительная терапия). В подгруппе комплексного лечения дополнительно применялся гель на основе гиалуроната натрия, пробиотический препарат на основе двух запатентованных штаммов Lactobacillus reuteri (ATCC PTA 5289 и DSM 17938, формула Prodentis) в дозировке 5 капель в сутки курсом 3–4 недели, а также курс коррекции дефицита жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). Бактериологическое исследование содержимого пародонтальных карманов проводилось до лечения, через 6 и 12 месяцев методом посева на селективные питательные среды с определением частоты встречаемости (в % и абс. числах) кариесогенной, пародонтопатогенной, грибковой и комменсальной флоры. Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни, нормальность распределения оценивалась по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова (уровень значимости $p<0,05$).

Результаты и обсуждение. До начала лечения во всех трёх группах отмечалось высокое обсеменение пародонтальных карманов кариесогенной, пародонтопатогенной и грибковой микрофлорой при сниженной доле здоровой комменсальной флоры, что коррелировало с выраженностью клинических индексов воспаления. Через 12 месяцев комплексного лечения во II группе частота встречаемости S. mutans снизилась с 16/76,2% до 6/28,6%, P. gingivalis — с 13/61,9% до 3/14,3%, при этом доля здоровой S. mitis возросла с 13/61,9% до 18/85,7% (табл. 1). В подгруппе стандартного лечения этой же группы (n=22) снижение патогенной флоры было выражено значительно слабее: S. mutans снизился с 16/72,7% лишь до 12/54,5%, P. gingivalis — с 14/63,6% до 10/45,5%, а доля S. salivarius возросла лишь с 12/54,5% до 14/63,6%.

Таблица 1.

Состав микрофлоры полости рта

Группа / метод лечения	n	S. mutans, до/после	P. gingivalis, до/после	S. mitis/salivarius, до/после	C. albicans, после
II — комплекс	21	76,2%→28,6%	61,9%→14,3%	61,9%→85,7%	≤14,3%
II — стандарт	22	72,7%→54,5%	63,6%→45,5%	54,5%→63,6%	—
III — комплекс	20	—	≤5,0% (P. int.)	→80,0%/85,0%	≤5,0%
III — стандарт	19	68,4%→47,4%	57,9%→31,6%	57,9%→68,4%	—

В I группе (наиболее выраженная клиническая форма гепатобилиарного фактора) комплексное лечение за 12 месяцев обеспечило существенное снижение частоты встречаемости кариесогенной, пародонтопатогенной, грибковой флоры, а также патогенной флоры кишечно-оральной оси, с последовательным нарастанием доли здоровой комменсальной флоры, что свидетельствует о нормализации микробиоценоза полости рта. В подгруппе стандартного лечения этой же группы (n=20) снижение доли патогенной и условно-патогенной микрофлоры происходило умеренными темпами, при более медленном приросте показателей здоровой комменсальной флоры.

В III группе (без гепатобилиарной патологии) комплексная терапия за 12 месяцев снизила показатели патогенной и грибковой флоры до минимальных значений во всём исследовании (P. intermedia и C. albicans — до 5,0%), тогда как доля здоровой S. salivarius и S. mitis возросла соответственно до 80,0% и 85,0%. В подгруппе стандартного лечения (n=19) снижение основных кариесогенного (S. mutans 13/68,4% → 9/47,4%) и пародонтопатогенного (P. gingivalis 11/57,9% → 6/31,6%) штаммов происходило медленными темпами, а доля здоровой комменсальной флоры (S. mitis 11/57,9% → 13/68,4%) возрастала в ограниченной степени.

Обобщённый анализ показал, что во всех трёх исследуемых группах (I, II, III) комплексное лечение эффективно нормализовало микробиоценоз полости рта: за 12 месяцев частота встречаемости основных кариесогенных (S. mutans) штаммов снизилась до 20,0–33,3%, пародонтопатогенных (P. gingivalis) — до 10,0–19,0%, грибковой флоры (C. albicans) — до 4,8–14,3%, тогда как показатели здоровой комменсальной флоры (S. mitis и S. salivarius) поднялись до 76,2–85,7%. В группах, получавших стандартное лечение, степень сохранения патогенной флоры оставалась существенно выше (S. mutans 47,4–65,0%, P. gingivalis 31,6–55,0%), что клинически коррелировало с более медленной положительной динамикой воспалительных индексов пародонта и пробы Шиллера–Писарева.

Заключение. В заключение проведенного исследования следует подчеркнуть, что исходное состояние микробиоценоза полости рта во всех клинических группах характеризовалось выраженным дисбиозом, проявлявшимся в высокой обсемененности патогенной, кариесогенной и грибковой флорой на фоне угнетения комменсальных штаммов. Применение разработанного комплексного подхода за 12-месячный период наблюдения обеспечило глубокую санацию пародонтальных карманов, выраженное подав-

ление ключевых пародонтопатогенов и грибковых агентов (включая снижение *P. gingivalis* до 10,0–19,0% и *C. albicans* до 4,8–14,3%), а также восстановление защитного потенциала микрофлоры с ростом доли *S. mitis* и *S. salivarius* до 76,2–85,7%.

В то же время в группах сравнения, получавших стандартную терапию, динамика микробиологических показателей носила менее выраженный и замедленный характер, сохраняя высокие уровни персистенции патогенов (*S. mutans* в пределах 47,4–65,0% и *P. gingivalis* в пределах 31,6–55,0%). Полученные данные убедительно доказывают высокую клинико-микробиологическую эффективность предложенной комплексной коррекции, которая патогенетически обоснованно нормализует экосистему полости рта и напрямую коррелирует со стабилизацией воспалительных процессов в пародонте.

Выводы.

1. У больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне желчнокаменной болезни исходное состояние микробиоценоза полости рта характеризуется преобладанием кариесогенной, пародонтопатогенной и грибковой флоры при сниженной доле здоровой комменсальной флоры, причём выраженность данных сдвигов пропорциональна тяжести клинической формы гепатобилиарного фактора.

2. Включение в схему лечения гиалуронатсодержащего местного препарата и пробиотика на основе Lactobacillus reuteri обеспечивает статистически достоверно более эффективную нормализацию микробиоценоза полости рта по сравнению со стандартным пародонтологическим лечением во всех клинических формах гепатобилиарной патологии ($p<0,001$), что патогенетически обосновывает целесообразность включения таргетной микробиологической коррекции в комплексную схему лечения пародонтита у больных желчнокаменной болезнью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Ф.Х. и соавт. Современное представление о желчнокаменной болезни, диагностики и методах хирургического лечения // Биология и интегративная медицина. – 2022. – №1 (54). – С. 15-29.

2. Xlevchuk N.E. и соавт. Дифференциальный подход к ведению коморбидного пациента на стоматологическом приеме, прогнозирование риска развития осложнений. Клинический случай // Вестник науки. – 2023. – Т. 3, № 12(69). – С. 1172-1181.

3. Хамроев Х.Н. и соавт. Влияние диффузных заболеваний печени на течение и прогноз механической желтухи // Новый день в медицине. – 2019. – Т. 3. – С. 275-278.

4. Щёкотова А.П. Циррозы печени // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 41-57. doi:10.17816/pmj39441-57

5. Alberts C.J. et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 7, № 8. – P. 724-735.

6. Genco R.J., Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview // Periodontology 2000. – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 7-13.

7. Hajishengallis G., Lamont R.J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology // Molecular Oral Microbiology. – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 409-419.

8. Krasse P., Carlsson B., Dahl C. et al. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic Lactobacillus reuteri // Swedish Dental Journal. – 2006. – Vol. 30, № 2. – P. 55-60.

9. Socransky S.S., Haffajee A.D. Periodontal microbial ecology // Periodontology 2000. – 2005. – Vol. 38, № 1. – P. 135-187.

10. Twetman S., Keller M.K. Probiotics for caries prevention and control // Advances in Dental Research. – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 98-102.

СОН СУЯГИ ПРОКСИМАЛ ҚИСМИ СИНИШЛАРИ БЎЛГАН КЕКСА БЕМОРЛАРДА МАЖМУАВИЙ ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИНГ КЛИНИК-ФУНКЦИОНАЛ НАТИЖАЛАРГА ТАЪСИРИ

Нематов Дилшод Амриллоевич
Акрамов Вохид Рустамович
Бухоро давлат тиббиёт институти (Бухоро, Ўзбекистон)

Аннотация. *Мазкур тадқиқот кекса ва қари ёшдаги беморларда сон суяги проксимал қисми синишларида ташқи фиксация аппарати ёрдамида ёпиқ репозиция ва кейинчалик остеосинтезни ўз ичига олган хирургик тактика билан антиоксидант терапияни уйғунлаштирувчи мажмуавий даволаш ёндашувининг клиник-функционал натижаларга таъсирини баҳолашга бағишланган. Тадқиқотга 107 нафар бемор (60-89 ёш, ўртача 72,4±6,8 йил) киритилди ва улар даволаш тактикасига қараб уч гуруҳга ажратилди: асосий гуруҳ (n=43), таққослаш гуруҳи (n=41) ва назорат гуруҳи (n=23). Оғриқ синдроми жадаллиги визуал-аналог шкала (VAS) бўйича, функционал ҳолат эрта фаоллаштириш ва мустақил юриш қобилиятининг тикланиши бўйича, даволаш самарадорлиги эса операциядан кейинги асоратлар частотаси ва суяк синиши битиш муддатлари бўйича баҳоланди. Асосий гуруҳда умумий асоратлар частотаси 18,6% ни ташкил этиб, таққослаш (31,7%) ва назорат (60,8%) гуруҳларидан сезиларли паст бўлди. Суяк синишининг ўртача битиш муддати асосий гуруҳда 12,4±1,2 ҳафтани, назорат гуруҳида эса 16,3±1,6 ҳафтани ташкил этди. Асосий гуруҳда беморларнинг 74,4% и дастлабки уч суткада вертикализация қилинди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 43,5% дан ошмади. Оксидатив стресс кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда табақалаштирилган антиоксидант терапия билан уйғунлашган оптималлаштирилган хирургик тактика оғриқ синдромининг тезроқ сусайиши, эрта фаоллаштириш, асоратлар частотасининг камайиши ва функционал тикланишнинг тезлашишини таъминлайди.*

Калит сўзлар: *сон суяги проксимал қисми синиши, кекса ёш, остеосинтез, оғриқ синдроми, операциядан кейинги асоратлар, функционал тикланиш, реабилитация, мажмуавий даволаш.*

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Нематов Дилшод Амриллоевич
Акрамов Вохид Рустамович
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Данное исследование посвящено оценке влияния комплексного подхода к лечению, объединяющего хирургическую тактику, включающую закрытую репозицию с применением аппарата внешней фиксации и последующий остеосинтез, с антиоксидантной терапией, на клинико-функциональные результаты у пациентов пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости. В исследование включено 107 пациентов (60-89 лет, средний возраст 72,4±6,8 года), разделённых на три группы в зависимости от лечебной тактики: основная группа (n=43), группа сравнения (n=41) и контрольная группа (n=23). Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функциональное состояние — по ранней активизации и восстановлению способности к самостоятельной ходьбе, эффективность лечения — по частоте послеоперационных осложнений и срокам консолидации перелома. В основной группе общая частота осложнений составила 18,6%, что достоверно ниже показателей группы сравнения (31,7%) и контрольной группы (60,8%). Средние сроки консолидации перелома в основной группе составили 12,4±1,2 недели, в контрольной группе — 16,3±1,6 недели. В основной группе 74,4% пациентов были вертикализированы в первые трое суток, тогда как в контрольной группе этот показатель не превысил 43,5%. Оптимизированная хирургическая тактика в сочетании с дифференцированной антиоксидантной терапией, назначаемой с учётом показателей оксидативного стресса, обеспечивает более быстрое купирование болевого синдрома, раннюю активизацию, снижение частоты осложнений и ускорение функционального восстановления.*

Ключевые слова: *перелом проксимального отдела бедренной кости, пожилой возраст, остеосинтез, болевой синдром, послеоперационные осложнения, функциональное восстановление, реабилитация, комплексное лечение.*

IMPACT OF A COMBINED TREATMENT TACTIC ON CLINICAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES IN ELDERLY PATIENTS WITH PROXIMAL FEMUR FRACTURES

Nematov Dilshod Amrilloevich
Akramov Vokhid Rustamovich
Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Abstract. *This study evaluates the effect of a combined treatment approach, integrating a surgical tactic that includes closed reduction using an external fixation device followed by osteosynthesis, together with antioxidant therapy, on clinical and functional outcomes in elderly and senile patients with proximal femur fractures. The study included 107 patients (60-89 years, mean age 72.4±6.8 years), divided into three groups according to treatment tactic: the main group (n=43), the comparison group (n=41), and the control group (n=23). Pain intensity was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS); functional status was assessed by early mobilization and recovery of independent walking ability; treatment efficacy was assessed by the incidence of postoperative complications and fracture union time. The overall complication rate in the main group was 18.6%, significantly lower than in the comparison group (31.7%) and the control group (60.8%). The mean fracture union time was 12.4±1.2 weeks in the main group and 16.3±1.6 weeks in the control group. In the main group, 74.4% of patients were mobilized within the first three days, while this indicator did not exceed 43.5% in the control group. An optimized surgical tactic combined with differentiated antioxidant therapy, tailored to oxidative stress markers, provides faster pain relief, earlier mobilization, a lower incidence of complications, and accelerated functional recovery.*

Keywords: *proximal femur fracture, elderly age, osteosynthesis, pain syndrome, postoperative complications, functional recovery, rehabilitation, combined treatment.*

Долзарблиги. Сон суяги проксимал қисми синишлари кекса ва қари ёшдаги беморларда ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Бундай беморларнинг катта қисми синишдан кейин олдинги ҳаракат фаоллиги даражасига қайтмайди, бу узоқ муддатли парвариш эҳтиёжини кучайтиради ва оила ҳамда жамият учун ижтимоий-иқтисодий юклама туғдиради [1,4,10]. Хирургик даволашнинг замонавий усуллари — ташқи фиксация аппарати билан ёпиқ репозиция ва кейинчалик блокланувчи интрамедулляр остеосинтез ёки пластина-винтлар билан остеосинтез — суяк бўлакларининг барқарор фиксациясини таъминлайди, аммо клиник амалиётда операциядан кейинги асоратлар (яллиғланиш, консолидациянинг секинлашиши, синиқнинг бирлашмаслиги) частотаси юқорилигича қолмоқда [7,9,11].

Оғриқ синдроми ва ҳаракат фаоллигининг чекланиши кекса беморларда эрта фаоллаштиришни қийинлаштиради, бу эса ўз навбатида гипостатик асоратлар (пневмония, тромбоэмболия, босим яраси) хавфини оширади. Шу сабабли, даволаш самарадорлигини баҳолашда фақат рентгенологик консолидация мезонлари билан чекланмасдан, оғриқ синдроми динамикаси, эрта фаоллаштириш имконияти ва функционал тикланиш даражасини ҳам ҳисобга олувчи комплекс клиник-функционал баҳолаш зарур [2,6,14].

Сўнгги йиллардаги тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, суяк синишининг метаболик жиҳатларини, хусусан оксидатив стрессни, ҳисобга олган ҳолда антиоксидант терапияни хирургик даво билан уйғунлаштириш репаратив жараёнларни жадаллаштиради ва операциядан кейинги даврнинг қулай кечишига хизмат қилади [3,5,8]. Шунга қарамасдан, мажмуавий (табақалаштирилган антиоксидант терапия + оптималлаштирилган хирургик тактика) ёндашувнинг аниқ клиник-функционал самарадорлиги, жумладан оғриқ синдроми динамикаси ва функционал тикланиш кўрсаткичлари бўйича, кундалик амалиётда етарлича ўрганилмаган [12,15,16].

Кекса ва қари ёшдаги беморларнинг ҳамроҳ патологиялар (юрак-қон томир касалликлари, қандли диабет) билан юклатилганлиги, шунингдек уларнинг мослашиш захираси чекланганлиги даволаш тактикасини танлашда алоҳида эҳтиёткорликни талаб қилади [13,17]. Шу боис, оптималлаштирилган хирургик тактика ва табақалаштирилган антиоксидант терапияни уйғунлаштирувчи мажмуавий даволаш усулининг клиник-функционал натижаларга таъсирини ҳар томонлама баҳолаш долзарб илмий-амалий вазифа ҳисобланади.

Тадқиқот мақсади. Кекса ва қари ёшдаги беморларда сон суяги проксимал қисми синишларида мажмуавий даволаш тактикасининг оғриқ синдроми динамикаси, операциядан кейинги асоратлар частотаси, суяк синиши битиш муддатлари ва функционал тикланиш кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқотга шифохоналарнинг травматология

бўлимларида стационар даволанган, сон суяги проксимал қисми синишлари билан 60-89 ёшдаги (ўртача 72,4±6,8 йил) 107 нафар бемор киритилди. Қўлланилган даволаш тактикасига қараб беморлар уч гуруҳга ажратилди: асосий гуруҳ (n=43) — ташқи фиксация аппарати билан ёпиқ репозиция ва кейинчалик блокланувчи интрамедулляр остеосинтез ёки пластина-винтлар билан остеосинтез, шунингдек табақалаштирилган антиоксидант терапия; таққослаш гуруҳи (n=41) — стандарт хирургик даво ва стандарт схемадаги антиоксидант терапия; назорат гуруҳи (n=23) — фақат стандарт хирургик даво. Гуруҳлар ёш, жинс, синиш хусусияти ва ҳамроҳ патологиялар бўйича ўзаро мутаносиб эди (1-жадвал).

1-жадвал.

Текширилаётган гуруҳлардаги беморларнинг умумий тавсифи

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=43)	Таққослаш гуруҳи (n=41)	Назорат гуруҳи (n=23)	Жами (n=107)
Эркаклар	18 (41,9%)	17 (41,5%)	9 (39,1%)	44 (41,1%)
Аёллар	25 (58,1%)	24 (58,5%)	14 (60,9%)	63 (58,9%)
Ёш (йил)	72,1±6,5	73,0±7,1	72,4±6,9	72,4±6,8
Медиал синиш	19 (44,2%)	18 (43,9%)	10 (43,5%)	47 (43,9%)
Латерал синиш	24 (55,8%)	23 (56,1%)	13 (56,5%)	60 (56,1%)
БИОС	26 (60,5%)	24 (58,5%)	13 (56,5%)	63 (58,9%)
Пластина ва винтлар	17 (39,5%)	17 (41,5%)	10 (43,5%)	44 (41,1%)

Оғриқ синдроми жадаллиги визуал-аналог шкала (VAS, баллда) бўйича шифохонага ётқизилганда ва операциядан кейинги 1-2, 5-7 ва 14-21 кунларда баҳоланди. Функционал ҳолат эрта фаоллаштириш (3 суткагача вертикализация), мустақил юришни тиклаш муддатлари (14-21 суткага келиб) ва функционал чекловлар мавжудлиги бўйича баҳоланди. Операциядан кейинги асоратлар (яллиғланиш, консолидациянинг секинлашиши, синиқнинг бирлашмаслиги) частотаси ва суяк синишининг битиш муддатлари клиник ва рентгенологик назорат орқали аниқланди. Статистик таҳлил Стьюдент мезони ёрдамида ўтказилди, p<0,05 даражаси статистик ишончли деб қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари. Шифохонага ётқизиш вақтида оғриқ синдромининг жадаллиги барча гуруҳларда ўзаро мутаносиб бўлди: асосий гуруҳда 7,8±0,6 балл, таққослаш гуруҳида 7,9±0,5 балл, назорат гуруҳида 8,0±0,6 балл (p>0,05), бу беморларнинг дастлабки клиник ҳолати бир жинсли эканлигини тасдиқлади (2-жадвал).

2-жадвал.

Оғриқ синдроми динамикаси (VAS, баллда) (M±m)

Муддат	Асосий гуруҳ (n=43)	Таққослаш гуруҳи (n=41)	Назорат гуруҳи (n=23)
Даволашгача	7,8±0,6	7,9±0,5	8,0±0,6
1-2 кун	6,2±0,5	6,8±0,6	7,4±0,6
5-7 кун	4,1±0,4	4,9±0,5	5,8±0,5
14-21 кун	2,3±0,3	3,2±0,4	4,6±0,5

Операциядан кейинги эрта даврда (1-2 кун) оғриқнинг юқори жадаллиги сақланиб қолди, лекин унинг даражаси гуруҳлар кесимида фарқ қилди: асосий гуруҳда 6,2±0,5 балл, таққослаш ва назорат гуруҳларида мос равишда 6,8±0,6 ва 7,4±0,6 балл (фарқ 1,2 балл). 5-7 кунга келиб табақаланиш янада кучайди: асосий гуруҳда 4,1±0,4 баллгача, таққослаш гуруҳида 4,9±0,5 баллгача пасайди, назорат гуруҳида эса 5,8±0,5 балл даражасида сақланди (фарқ 1,7 балл). 14-21 кунга келиб фарқлар максимал даражага етди: асосий гуруҳда оғриқ синдроми 2,3±0,3 баллгача, таққослаш гуруҳида 3,2±0,4 баллгача пасайди, назорат гуруҳида эса 4,6±0,5 балл даражасида қолди (фарқ 2,3 балл, p<0,05). Асосий гуруҳда оғриқ синдромининг пасайиши тезроқ ва барқарорроқ хусусиятга эга бўлди.

Даволаш натижаларининг клиник баҳоси операциядан кейинги асоратлар частотаси ва суяк синишининг битиш муддатларида сезиларли фарқларни аниқлаш имконини берди (3-жадвал). Асоратларнинг умумий частотаси асосий гуруҳда 18,6% ни ташкил этиб, таққослаш гуруҳи (31,7%) ва назорат гуруҳига (60,8%) нисбатан паст бўлди — асосий ва назорат гуруҳлари орасидаги фарқ уч баравардан кўпроқни ташкил этди.

3-жадвал.

Текширилаётган гуруҳлардаги беморларда операциядан кейинги асоратлар частотаси

Асорат	Асосий гуруҳ (n=43)	Таққослаш гуруҳи (n=41)	Назорат гуруҳи (n=23)
Яллиғланиш асоратлари	4 (9,3%)	6 (14,6%)	6 (26,1%)
Консолидациянинг секинлашиши	3 (7,0%)	5 (12,2%)	5 (21,7%)
Синиқнинг бирлашмаслиги	1 (2,3%)	2 (4,9%)	3 (13,0%)
Жами асоратлар	8 (18,6%)	13 (31,7%)	14 (60,8%)

Асосий гуруҳда яллиғланиш асоратлари 9,3% ҳолатда, назорат гуруҳида эса 26,1% ҳолатда қайд этилди. Консолидация секинлашиши частотаси асосий гуруҳда 7,0%, назорат гуруҳида 21,7% ни ташкил этди. Синиқнинг бирлашмаслиги барча гуруҳларда нисбатан кам учради, бироқ назорат гуруҳида (13,0%) асосий гуруҳга (2,3%) нисбатан анча юқори бўлди.

Суяк синишларининг битиш муддатлари қиёсланганда, асосий гуруҳда суяк қадоғи шаклланиши бошқа гуруҳларга нисбатан эртароқ юз бергани аниқланди (4-жадвал): асосий гуруҳда ўртача битиш муддати 12,4±1,2 ҳафта, таққослаш гуруҳида 14,1±1,4 ҳафта, назорат гуруҳида эса 16,3±1,6 ҳафтани ташкил этди. Асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги фарқ ўртача 3-4 ҳафтани ташкил этди.

4-жадвал.

Текширилаётган гуруҳлардаги беморларда суяк синишларининг битиш муддатлари (M±m, ҳафтада)

Гуруҳ	Консолидация муддатлари (ҳафта)
Асосий гуруҳ	12,4±1,2
Таққослаш гуруҳи	14,1±1,4
Назорат гуруҳи	16,3±1,6

Функционал натижалар таҳлили шуни кўрсатдики (5-жадвал), асосий гуруҳда дастлабки уч суткада вертикализация 74,4% ҳолатда имконли бўлди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 43,5% ни ташкил этди (фарқ 30% дан ошди). 14-21 суткага келиб асосий гуруҳда мустақил юриш қобилиятини тиклаган беморлар улуши 67,4% га етди, назорат гуруҳида эса 39,1% дан ошмади, таққослаш гуруҳи оралиқ позицияни эгаллади (58,5%).

5-жадвал.

Текширилаётган гуруҳлардаги беморларда даволашнинг функционал натижалари, абс. (%)

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=43)	Таққослаш гуруҳи (n=41)	Назорат гуруҳи (n=23)
Эрта фаоллаштириш (3 суткагача)	32 (74,4%)	25 (61,0%)	10 (43,5%)
Мустақил юриш (14-21 суткага келиб)	29 (67,4%)	24 (58,5%)	9 (39,1%)
Функционал чекловлар мавжудлиги	6 (14,0%)	9 (22,0%)	8 (34,8%)

Функционал чекловларнинг учраш частотаси асосий гуруҳдан назорат гуруҳига қараб ортиб борди — 14,0% дан 34,8% гача, яъни назорат гуруҳида ҳаракат дефицити сақланиб қолиш хавфи икки баравардан ҳам юқори бўлди. Аниқланган фарқларнинг кузатув давомида изчил кучайиб бориши уларни тасодифий эмас, балки тикланиш жараёнлари кечишидаги ҳақиқий фарқларнинг натижаси деб қараш имконини беради.

Муҳокама. Олинган натижалар оптималлаштирилган хирургик тактика (ташқи фиксация аппарати билан ёпиқ репозиция ва кейинчалик барқарор остеосинтез) билан табақалаштирилган антиоксидант терапиянинг уйғунлашуви клиник-функционал натижаларга комплекс ижобий таъсир кўрсатишини тасдиқлайди. Оғриқ синдромининг тезроқ сусайиши беморларни эрта фаоллаштириш имконини беради, бу эса гипостатик асоратлар (пневмония, тромбоэмболия, босим яраси) хавфини камайтиради — бу боғлиқлик адабиётларда ҳам кўрсатиб ўтилган [2,6,14]. Операциядан кейинги асоратлар частотасининг уч бараварга камайиши ва консолида-

ция муддатининг 3-4 ҳафтага қисқариши мажмуавий ёндашувнинг метаболик ва механик жиҳатларни бир вақтда тўғрилаши билан изоҳланади [3,5,8]. Функционал тикланиш кўрсаткичларининг устунлиги, айниқса эрта вертикализация ва мустақил юришни тиклаш муддатлари бўйича, кекса беморларда мустақилликни сақлаб қолиш нуқтаи назаридан алоҳида клиник аҳамиятга эга [1,4,10,17]. Олинган маълумотлар мажмуавий даволаш ёндашувини кекса ва қари ёшдаги беморларда сон суяги проксимал қисми синишларини даволаш амалиётига кенг жорий этиш заруратини асослайди.

Хулосалар:

1. Оптималлаштирилган хирургик тактика билан табақалаштирилган антиоксидант терапияни уйғунлаштирувчи мажмуавий даволаш усули оғриқ синдромининг тезроқ ва барқарор пасайишини таъминлайди (14-21 кунда VAS 2,3±0,3 балл, назорат гуруҳида 4,6±0,5 балл, p<0,05).

2. Мажмуавий ёндашув операциядан кейинги умумий асоратлар частотасини уч баравардан кўпроқ камайтиради (асосий гуруҳда 18,6%, назорат гуруҳида 60,8%) ва суяк синишининг битиш муддатини 3-4 ҳафтага қисқартиради.

3. Мажмуавий даволаш олган беморларда эрта фаоллаштириш ва мустақил юришни тиклаш кўрсаткичлари сезиларли юқори бўлди (тегишлича 74,4% ва 67,4%), бу кекса беморларда функционал мустақилликни тезроқ тиклаш ва ногиронлик хавфини камайтиришга хизмат қилади.

4. Олинган натижалар оптималлаштирилган хирургик тактика ва табақалаштирилган антиоксидант терапияни уйғунлаштирувчи мажмуавий даволаш алгоритмини кекса ва қари ёшдаги беморларда сон суяги проксимал қисми синишларини даволашнинг стандарт амалиётига жорий этишни асослайди.

АДАБИЁТЛАР

1. Ершова О.Б. и соавт. Эпидемиология и медико-социальные последствия переломов проксимального отдела бедра // Научно-практическая ревматология. — 2021. — Т. 59, № 4. — С. 392-398.

2. Ситник А.А. и соавт. Оксидативный стресс и репаративный остеогенез: патогенетические аспекты // Медицинский журнал. — 2020. — № 3. — С. 88-94.

3. Родионова С.С. и соавт. Биохимические маркеры костного ремоделирования при остеопоротических переломах // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22, № 1. — С. 15-21.

4. Cauley J.A. Osteoporosis: fracture epidemiology update 2023 // Current Opinion in Rheumatology. — 2023. — Vol. 35, № 4. — P. 213-219.

5. Меньшикова Е.Б. и соавт. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2017. — 284 с.

6. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. — 2018. — № 2. — С. 13-19.

7. World Health Organization. Falls and fractures in older age: global report. — Geneva: WHO, 2022. — 64 p.

8. Rizzoli R. et al. Antioxidants and bone health // Osteoporosis International. — 2021. — Vol. 32, № 5. — P. 837-846.

9. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // Osteoporosis International. — 2020. — Vol. 17, № 12. — P. 1726-1733.

10. Katsoulis M. et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons // Journal of Internal Medicine. — 2021. — Vol. 281, № 3. — P. 300-310.

11. Лазарев А.Ф. и соавт. Особенности лечения переломов проксимального отдела бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста // Вестник травматологии и ортопедии. — 2021. — Т. 28, № 2. — С. 45-52.

12. Тихилов Р.М. и соавт. Персонализированный подход к лечению переломов у пациентов пожилого возраста // Травматология и ортопедия России. — 2022. — Т. 28, № 1. — С. 22-30.

13. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 6th ed. — Oxford: Oxford University Press, 2021. — 944 p.

14. Sies H. Oxidative stress: concept and some practical aspects // Antioxidants. — 2020. — Vol. 9, № 9. — P. 852.

15. Загородний Н.В. и соавт. Современные аспекты остеосинтеза при переломах проксимального отдела бедра // Кремлевская медицина. — 2021. — № 2. — С. 55-61.

16. Дедух Н.В. Метаболические аспекты репаративного остеогенеза // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2019. — № 3. — С. 112-119.

17. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: role of oxidative stress // Endocrine Reviews. — 2021. — Vol. 31, № 3. — P. 266-300.

UDK: 618.19-006.6:616.24-033.2

SUT BEZI SARATONI METASTAZLARIDA O‘PKA TO‘QIMASINING STRUKTURAVIY QAYTA QURILISHI: EKSPERIMENTAL TADQIQOTLAR TAHLILI

Hasanov Komiljon Sunnatillayevich – mustaqil izlanuvchi
Djumayev Karomat Shoyimovich – Ph.D., dotsent
Buxoro davlat tibbiyot institute (Buxoro, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Sut bezi saratonining o‘pkaga metastazlanishi o‘sma hujayralarining birlamchi o‘choqdan ajralib qon oqimiga tushishi bilan boshlansa-da, metastatik kolonizatsiyaning muvaffaqiyati ko‘p jihatdan o‘pka mikro-muhitining oldindan qayta dasturlanishiga bog‘liq. Ushbu sharhning maqsadi tajribaviy sut bezi saratoni modellarida o‘pka to‘qimasining metastazoldi va metastatik bosqichlarda yuz beradigan strukturaviy o‘zgarishlarini tizimlashtirish, ekstrasellyulyar matriks, fibroblastlar, makrofaglar, neytrofillar, qon tomir endoteliysi va metastatik hujayralar o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni tahlil qilishdan iborat. Adabiyotlarni tanlashda 2005–2026-yillar oralig‘ida e’lon qilingan eksperimental va translatsion tadqiqotlarga ustuvorlik berildi. Tahlil qilingan modellar tarkibiga 4T1, MMTV-PyMT, EO771, D2A1, MDA-MB-231, SUM159 va boshqa sut bezi saratoni tizimlari, shuningdek ex vivo PuMA, single-cell RNA-seq, spatial profiling va immunogistokimyoviy usullar kiritildi. Dastlabki tadqiqotlar metastazoldi nishning fibronectin va VEGFR1+ mieloid progenitor hujayralari bilan bog‘liqligini ko‘rsatgan bo‘lsa, keyingi ishlar o‘pka interstitsiyasida collagen IV, periostin, tenascin-C, fibronectin, MMP-2, MMP-9, MMP-14 va boshqa matriks komponentlarining qayta tashkil topishini aniqladi. 4T1 va boshqa spontan metastaz modellarida o‘pkaga neytrofil, monotsit va makrofaglarning erta to‘planishi qayd etilgan. 2023–2024-yillardagi fazoviy va single-cell tadqiqotlari esa metastatik chegarada TREM2+ makrofaglar hamda PDGFRA+ matritsali fibroblastlarning alohida mikronishlarini ko‘rsatdi. Shuningdek, birlamchi o‘smadan ajralgan ekstrasellyulyar vezikulalar o‘pka fibroblastlari va endoteliysini qayta dasturlashi, CCL2 va profibrotik signallarni kuchaytirishi, occludin va ZO-1 kamayishi orqali qon tomir o‘tkazuvchanligini oshirishi aniqlandi. Tahlil natijalariga ko‘ra, sut bezi saratonida o‘pka metastazi faqat metastatik tugun hosil bo‘lishidan iborat hodisa emas; u alveolyar-interstitsial tuzilma, ekstrasellyulyar matriks, mikrotsirkulyatsiya va immun hujayralar tarkibining parallel qayta qurilishi bilan kechadigan murakkab morfogenetik jarayondir.*

Kalit so‘zlar: *sut bezi saratoni, o‘pka metastazi, metastazoldi nish, ekstrasellyulyar matriks, fibroblast, kollagen, fibronectin, periostin, tenascin-C, MMP-9, LOX, makrofag, neytrofil, ekstrasellyulyar vezikula, endoteliya, morfologik qayta qurilish.*

СТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ТКАНИ ЛЁГКИХ ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Хасанов Комилжон Суннатиллаевич – соискатель
Джумаев Каромат Шойимович – Ph.D., доцент
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Метастазирование рака молочной железы в лёгкие начинается с отделения опухолевых клеток от первичного очага и их проникновения в кровоток, однако успешность метастатической колонизации во многом зависит от предварительного перепрограммирования микроокружения лёгких. Целью настоящего обзора является систематизация структурных изменений ткани лёгких, происходящих на предшествующей метастазированию и метастатической стадиях в экспериментальных моделях рака молочной железы, а также анализ взаимосвязей между внеклеточным матриксом, фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, эндотелием кровеносных сосудов и метастатическими опухолевыми клетками. При отборе литературы приоритет отдавался экспериментальным и трансляционным исследованиям, опубликованным в период с 2005 по 2026 год. В анализ были включены модели 4T1, MMTV-PyMT, EO771, D2A1, MDA-MB-231, SUM159 и другие системы рака молочной железы, а также методы ex vivo PuMA, single-cell RNA-seq, пространственного профилирования и иммуногистохимии. Ранние исследования показали связь преметастатической ниши с фибронектином и VEGFR1+ миелоидными клетками-предшественниками, тогда как более поздние работы выявили перестройку компонентов внеклеточного матрикса в интерстиции лёгких, включая коллаген IV, периостин, tenascin-C, фибронектин, MMP-2, MMP-9, MMP-14 и другие матриксные компоненты. В моделях 4T1 и других моделях со спонтанным метастазированием была зарегистрирована ранняя аккумуляция нейтрофилов, моноцитов и макрофагов в лёгочной ткани. Пространственные и одноклеточные исследования 2023–2024 годов выявили отдельные микрониши, содержащие TREM2+ макрофаги и PDGFRA+ матриксные фибробласты, преимущественно в области метастатической границы. Кроме того, было*

установлено, что внеклеточные везикулы, выделяемые первичной опухолью, способны перепрограммировать фибробласты и эндотелий лёгких, усиливать продукцию CCL2 и профибротических сигналов, а также повышать сосудистую проницаемость за счёт снижения экспрессии occludin и ZO-1. Согласно результатам анализа, лёгочный метастаз при раке молочной железы представляет собой не только формирование метастатического узла, но и сложный морфогенетический процесс, сопровождающийся параллельной перестройкой альвеолярно-интерстициальной структуры, внеклеточного матрикса, микроциркуляторного русла и иммунного клеточного состава.

Ключевые слова: *рак молочной железы, метастаз в лёгкие, преметастатическая ниша, внеклеточный матрикс, фибробласт, коллаген, фибронектин, периостин, tenascin-C, MMP-9, LOX, макрофаг, нейтрофил, внеклеточная везикула, эндотелий, морфологическая перестройка.*

STRUCTURAL REMODELING OF LUNG TISSUE IN BREAST CANCER METASTASES: ANALYSIS OF EXPERIMENTAL STUDIES

Hasanov Komiljon Sunnatillayevich – independent researcher
Djumayev Karomat Shoyimovich – Ph.D., associate professor
Bukhara state Medical University (Bukhara, Uzbekistan)

Abstract*. Breast cancer metastasis to the lungs begins with the detachment of tumor cells from the primary lesion and their entry into the bloodstream; however, the success of metastatic colonization depends largely on the prior reprogramming of the pulmonary microenvironment. The aim of this review is to systematize the structural changes occurring in lung tissue during the premetastatic and metastatic stages in experimental models of breast cancer and to analyze the interactions among the extracellular matrix, fibroblasts, macrophages, neutrophils, vascular endothelium, and metastatic tumor cells. In selecting the literature, priority was given to experimental and translational studies published between 2005 and 2026. The analysis included 4T1, MMTV-PyMT, EO771, D2A1, MDA-MB-231, SUM159, and other breast cancer models, as well as ex vivo PuMA, single-cell RNA sequencing, spatial profiling, and immunohistochemical approaches. Early studies demonstrated an association of the premetastatic niche with fibronectin and VEGFR1+ myeloid progenitor cells, whereas subsequent studies identified remodeling of extracellular matrix components within the pulmonary interstitium, including collagen IV, periostin, tenascin-C, fibronectin, MMP-2, MMP-9, MMP-14, and other matrix components. Early accumulation of neutrophils, monocytes, and macrophages in lung tissue has been documented in 4T1 and other spontaneous metastasis models. Spatial and single-cell studies published in 2023–2024 identified distinct microniches containing TREM2+ macrophages and PDGFRA+ matrix fibroblasts, particularly at the metastatic boundary. In addition, tumor-derived extracellular vesicles have been shown to reprogram pulmonary fibroblasts and endothelial cells, enhance CCL2 and profibrotic signaling, and increase vascular permeability through reduced expression of occludin and ZO-1. According to the analyzed evidence, lung metastasis in breast cancer is not limited to the formation of metastatic nodules but represents a complex morphogenetic process accompanied by parallel remodeling of the alveolar-interstitial architecture, extracellular matrix, microcirculation, and immune-cell composition.*

Keywords: *breast cancer, lung metastasis, premetastatic niche, extracellular matrix, fibroblast, collagen, fibronectin, periostin, tenascin-C, MMP-9, LOX, macrophage, neutrophil, extracellular vesicle, endothelium, structural remodeling.*

Kirish.

Sut bezi saratonining uzoq a’zolarga tarqalishi kasallikning eng og‘ir biologik bosqichlaridan biri bo‘lib, ayniqsa o‘pka metastazi klinik va eksperimental jihatdan katta qiziqish uyg‘otadi. So‘nggi yillarda metastazni tushuntirishda “o‘sma hujayrasi — nishon organ” munosabati markazga chiqdi, chunki uzoqdagi a’zo metastatik hujayra yetib kelgandan keyingina o‘zgaradigan passiv to‘qima emas, balki u kelishidan oldin biologik jihatdan tayyorlanadigan muhit sifatida qaralmoqda. Kaplan va hammualliflar tomonidan o‘tkazilgan klassik tajribada VEGFR1+ gematopoetik progenitor hujayralar o‘sma hujayralari kelishidan avval metastaz rivojlanadigan a’zolarga to‘planishi va fibroblastlarda fibronectin ekspressiyasi oshishi ko‘rsatilgan. Mazkur ish metastazoldi nish tushunchasining eksperimental asosini yaratdi [1]. Keyingi tadqiqotlarda birlamchi sut bezi o‘smasidagi gipoksiya o‘pka mikro-muhitining qayta qurilishiga ta’sir qiluvchi muhim signal sifatida ajralib chiqdi. Erler va hammualliflar gipoksik sut bezi o‘smasidan ajraladigan lysyl oxidase, ya’ni LOX, o‘pka kabi metastazoldi organlarda to‘planib, collagen IV ning ko‘ndalang bog‘lanishini kuchaytirishini, natijada CD11b+ mieloid hujayralarining matriksga yopishishi va MMP-2 ishlab chiqarishi ortishini ko‘rsatgan. LOX faoliyatini to‘sish esa CD11b+ hujayralar to‘planishini va metastatik o‘sishni kamaytirgan [2]. Gipoksiyaning immun komponentga ta’siri ham bevosita ko‘rsatilgan. Sceneay va hammualliflar immun-kompetent sichqonlarda gipoksik mammary tumor hujayralaridan olingan konditsionlangan muhit birlamchi o‘sma bo‘lmagan sharoitda ham

o‘pkaga CD11b+/Ly6C^med/Ly6G+ mieloid hujayralar infiltratsiyasini oshirishini, shu bilan birga NK-hujayralar sitotoksikligining susayishini aniqlagan. Demak, o‘pkada metabolik yoki yallig‘lanishli fon o‘zgargani metastatik hujayraning hali kelishidan oldin aniqlanishi mumkin [3]. 4T1 modelidagi boshqa tajriba birlamchi o‘smaning o‘pkada TARC/CCL17 va CCL22 ifodasini masofadan turib oshirishi, CCR4+ regulyator T-hujayralar orqali NK-hujayra nazoratining susayishi metastazni qo‘llab-quvvatlashini ko‘rsatgan [4]. Bu natijalar o‘pka to‘qimasining strukturaviy qayta qurilishini faqat kollagen ko‘payishi sifatida talqin qilish cheklanganligini ko‘rsatadi. O‘pka stromasi, immun hujayralar, qon tomir endoteliysi va ekstrasellyulyar matriks bir vaqtda o‘zgaradi. Ayniqsa, periostinning o‘rni shu nuqtai nazardan muhim. Wang va hammualliflar periostin MDSC to‘planishini kuchaytirishi, periostin yetishmovchiligida mieloid hujayralar soni hamda ularning ERK, AKT va STAT3 faolligi pasayishini aniqlagan; tadqiqotda periostinning pro-metastatik ta’siri asosan ER-manfiy sut bezi saratoni bilan bog‘langan [5]. Makrofaglar ham o‘pka mikro-muhitining qayta tashkil topishida faol ishtirok etadi. Chen va hammualliflar 4T1 spontan metastaz modelida CYP4A+ o‘sma bilan bog‘liq makrofaglar metastazoldi nish shakllanishi bilan bog‘liqligini va CYP4A inhibatsiyasi VEGFR1+ mieloid hujayralarning o‘pkaga jalb qilinishini kamaytirishini ko‘rsatgan [6]. O‘pka mikro-muhitining organ-spetsifik xususiyatlari ham alohida ahamiyatga ega. Chu va hammualliflar organ-konditsionlangan muhit modelida o‘pkadan ajratilgan eruvchan omillar sut bezi saratoni hujayralari migratsiyasini kuchaytirishini, ayrim ta’sirlar CD44 retseptor-ligand munosabatlariga bog‘liqligini ko‘rsatgan [7]. Shunday qilib, metastazning dastlabki tayyorgarlik davridayoq o‘pka parenximasida bir necha yo‘nalishli qayta qurilish boshlanadi: matriksning mexanik xossalari o‘zgaradi, fibroblastlar faollashadi, immun hujayralar yig‘iladi, tomir endoteliysi sezuvchanlashadi va o‘pka kelayotgan saraton hujayralari uchun nisbatan mos muhitga aylanadi. Mazkur jarayonni ayniqsa morfologik nuqtai nazardan tahlil qilish muhim, chunki gistologik kesmada ko‘rinadigan kichik o‘zgarishlar ko‘pincha molekulyar jihatdan ancha katta qayta dasturlanishning yakuniy ko‘rinishidir.

Materiallar va usullar.

Ushbu ish tizimlashtirilgan narrativ sharh shaklida tayyorlandi. Qidiruv konsepsiyasi Scopus va Web of Science uchun ishlatiladigan kombinatsiyalangan kalit so‘zlarga asoslandi: “breast cancer”, “lung metastasis”, “premetastatic niche”, “lung microenvironment”, “extracellular matrix remodeling”, “fibroblast”, “macrophage”, “neutrophil”, “extracellular vesicle”, “vascular permeability”, “periostin”, “fibronectin”, “tenascin-C”, “MMP9”, “LOX” va “TDO2”. 2005–2026-yillar oralig‘idagi ishlar ustuvor ko‘rib chiqildi; hayvon modellarida o‘tkazilgan tadqiqotlar, spontan va eksperimental metastaz modellari, ex vivo o‘pka tizimlari, immunogistokimyo, immunoflyuorestsensiya, single-cell RNA-seq va fazoviy profillash usullaridan foydalangan maqolalar asosiy tanlov mezonlari bo‘ldi. Dastlab 20 tadan ko‘proq nomzod maqola aniqlandi, shundan o‘pka to‘qimasining strukturaviy qayta qurilishini bevosita tushuntiradigan 20 ta asosiy ish ajratildi. Tahlilda har bir ish bo‘yicha eksperimental model, o‘rganilgan hujayra yoki matriks komponenti, qo‘llangan marker, metastazoldi yoki metastatik bosqich, asosiy miqdoriy ko‘rsatkich va biologik xulosa qayd etildi. Sharhning morfologik yo‘nalishini aniqlashda ilova qilingan dissertatsiyada qo‘llangan H&E, Van-Gieson, CD68 va QuPath asosidagi morfometrik yondashuv ham metodik fon sifatida hisobga olindi; dissertatsiyada o‘pka to‘qimasining strukturaviy birliklari va qon bilan ta’minlovchi tuzilmalari morfometriyasi hamda CD68+ hujayralarning foiz miqdorini aniqlash yondashuvi bayon qilingan. Manbalarni baholashda faqat “metastaz oshdi” yoki “metastaz kamaydi” kabi yakuniy iboralarga emas, o‘zgarishning qaysi anatomik kompartmentda kechgani, qaysi molekulyar yoki hujayraviy marker bilan tasdiqlangani va u o‘pka to‘qimasining strukturaviy holatiga qanday aloqador ekaniga e’tibor qaratildi. Shu sababli sharhda klinik epidemiologik maqolalardan ko‘ra eksperimental dalilga ega ishlar ko‘proq ulushni egalladi.

Natijalar.

Tahlil qilingan ishlarning eng izchil topilmasi o‘pka ekstrasellyulyar matriksining metastaz jarayonidan ancha oldin o‘zgarishidir. Kaplan va hammualliflar tomonidan ko‘rsatilgan fibronectin–VEGFR1/VLA-4 o‘qi metastazoldi nishning dastlabki strukturaviy asoslaridan birini tashkil etadi: o‘sma ta’sirida fibronectin ko‘payadi va VEGFR1+ progenitor hujayralarning o‘pka stromasiga yopishishi osonlashadi [1]. Erler va hammualliflar esa o‘pka bazal membranasining collagen IV qismi LOX ta’sirida qayta tashkil topishini va ushbu o‘zgarish CD11b+ hujayralar hamda MMP-2 orqali kuchayishini ko‘rsatgan [2]. Bu mexanizm morfologik jihatdan muhim, chunki metastazoldi bosqichda birlamchi o‘sma hali o‘pkada makroskopik tugun hosil qilmagan bo‘lsa ham, interstitsial matriksning tolali arxitekturasi va bazal membrana bilan bog‘liq strukturaviy muvozanat allaqachon siljigan bo‘ladi. Sceneay tadqiqotida o‘pka mikro-muhitiga CD11b+/Ly6C^med/Ly6G+ mieloid hujayralar kirib kelishi va NK-hujayralar funksiyasi pasayishi aniqlangani [3] biriktiruvchi to‘qima o‘zgarishi bilan immun komponentning bir-biridan mustaqil emasligini ko‘rsatadi. Periostin bo‘yicha olingan ma’lumotlar esa ECM komponenti immun mikro-muhitni ham boshqarishi mumkinligini ko‘rsatdi: periostin MDSC to‘planishi va ularning ERK/AKT/STAT3 signalizatsiyasini kuchaytirgan [5]. 4T1 modelida CYP4A+ makrofaglar ham metastazoldi nish shakllanishida faol ishtirok etgani qayd etilgan [6]. Shu bilan birga, o‘pka fibroblastlari oddiy “stroma” tushunchasiga

sig‘maydigan darajada funksional geterogenlikka ega. Pein va hammualliflar o‘pka kolonizatsiyasi vaqtida sut bezi saratoni hujayralari fibroblastlarda yallig‘lanishli fenotipni chaqirishini, o‘sma hujayralari ajratgan IL-1α va IL-1β esa fibroblastlarda NF-κB orqali CXCL9 va CXCL10 hosil bo‘lishini kuchaytirishini ko‘rsatgan [8]. CXCR3+ kichik o‘sma hujayralari populyatsiyasi ushbu fibroblastik muhitdan foydalanib, metastatik o‘sishni kuchaytirgan. Medeiros va hammualliflarning SUM159 triple-negative hamda MCF7 luminal A modellarini taqqoslagan tadqiqoti aynan strukturaviy markerlar bo‘yicha juda aniq ma’lumot beradi: SUM159 o‘smasi bo‘lgan sichqonlarning o‘pkasida fibronectin, tenascin-C, periostin va MMP9 ekspressiyasi MCF7 va o‘smasiz nazoratga nisbatan oshgan. Mualliflar har bir guruhda 9 ta sichqondan foydalangan, har bir hayvon o‘pkasidan 4 ta tasodifiy kesma va har bir kesmadan 10 ta yuqori kattalashtirish maydonini, 400× kattalashtirishda, tahlil qilgan; asosiy morfologik markerlarning farqi p≤0,05 darajasida statistik ahamiyatli bo‘lgan [9]. Ushbu natija juda muhim: triple-negative birlamchi o‘sma mavjud bo‘lgan paytda o‘pka to‘qimasida metastatik hujayra ko‘payishidan oldin ham fibrotik va matriksga boy fenotip yuzaga keladi. Neytrofil komponent ham vaqt bo‘yicha tartibsiz emas. Wang va hammualliflar 4T1 modelida CD62L^dim neytrofillar soni sut bezi saratoni progressiyasi davomida ortib borishini va ularning o‘pkaga to‘planishi CXCL12–CXCR4 signallanishi bilan bog‘liqligini ko‘rsatgan. CD62L^dim hujayralar CD62L^hi neytrofillarga nisbatan kuchliroq yopishish va yaxshiroq yashab qolish xususiyatiga ega bo‘lgan [10]. O‘pka endoteliysining metastaz uchun o‘ziga xos “eshik” vazifasi bajarishi ham tajribada ko‘rsatilgan. Khan va hammualliflar o‘pka kelib chiqishidagi E-, L- va P-selektinlar triple-negative sut bezi saratoni hujayralarining migratsiyasini kuchaytirishini, uchala selektin genetik jihatdan yetishmaydigan sichqonlarning o‘pkasida esa ex vivo PuMA modelida metastatik progressiya pasayishini aniqlagan; individual selektinlar bo‘yicha migratsiya farqlari p≤0,05 darajasida qayd etilgan [11]. O‘pka fibroblastlarining o‘ziga xos immunomodulyator xususiyati Gong va hammualliflarning ishida yanada aniq namoyon bo‘ldi. Single-cell RNA-seq va immunoflyuorestsensiya asosida ular COX-2 ekspressiya qiluvchi o‘pka adventitsial fibroblastlarini aniqlagan. Ushbu fibroblastlar PGE2 ishlab chiqarib, dendrit hujayralari va monotsitlarning disfunksional yoki immunosupressiv holatga o‘tishini rag‘batlantirgan; birlamchi o‘smadan keladigan IL-1β signali bu dasturni kuchaytirgan [12]. Makrofaglarning ECMga bevosita ta’siri Qi va hammualliflarning 4T1 modelida ko‘rsatildi. Metastazoldi davrda o‘pkaga makrofaglarning erta jalb qilinishi fibroblast faollashuvi va ECM oqsillari depozitsiyasi bilan bog‘langan; S100A4 ishlab chiqaruvchi M2 makrofaglar ERK signallanishi orqali fibroblastlarning faollashuvini kuchaytirgan [13]. Ekstrasellyulyar vezikulalar esa yuqoridagi o‘zgarishlarni bir nuqtadan ikkinchisiga “uzatuvchi” tizimlardan biridir. Sun va hammualliflar 4T1 hujayralaridan ajraladigan LC3+ EVlar o‘pka fibroblastlarida HSP60–TLR2–MyD88–NF-κB o‘qini faollashtirib, CCL2 ishlab chiqarishini oshirishini aniqlagan. CCL2 monotsitlar migratsiyasini kuchaytirgan, LC3+ EVlar yoki HSP60ni kamaytirish va CCL2ni neytrallash esa metastazoldi nish va o‘pka metastazini kamaytirgan. Bemor plazmasida LC3+ EV miqdori va EVdagi HSP60 kasallik progressiyasi hamda o‘pka metastazi bilan ijobiy bog‘langan, LC3+ EV uchun AUC 0,898 ko‘rsatkichi qayd etilgan [14]. Demak, EVlar o‘pka stromasining morfologik va immunologik xususiyatlarini birgalikda o‘zgartirishga qodir. Keyingi tajribada birlamchi o‘sma ajratadigan omillarning fibrozga olib keluvchi yo‘li yanada yaqqol ko‘rsatildi. Cohen va hammualliflar o‘z-o‘zidan metastaz beruvchi sut bezi saratoni sichqon modellarida metastazdan oldin o‘pka fibroblastlari qayta dasturlanishini va qon tarkibidagi Activin A miqdori keskin oshishini aniqlagan. Activin A o‘pka fibroblastlarida profibrotik omillarni kuchaytirib, collagen depozitsiyasini oshirgan; saraton hujayralaridagi Activin Ani genetik yo‘l bilan kamaytirish o‘pka metastazini susaytirgan [15]. ECMni to‘g‘ridan-to‘g‘ri molekulyar darajada xaritalagan Cai va hammualliflar metastazoldi o‘pkada Col4A5, MMP9 va MMP14 oshgani, MMP13 va LOX esa pasayganini ko‘rsatdi. O‘pka fibroblastlarining metastatik saraton hujayralari konditsionlangan muhitida Col14A1, Col4A5 va GPC1 ko‘paygan, Col5A1, Col15A1, LOX, LOXL2 va P4HA1 kamaygan; MMP2, MMP3 va MMP14 esa oshgan. Mualliflar buni interstitsial fibrillyar kollagenning ko‘payishi, bazal membrana buzilishi va “leaky” qon tomirlar shakllanishi bilan bog‘lagan [16]. Ushbu natijalar bir jihatdan avvalgi LOX tadqiqotlariga zid ko‘rinadi, biroq bu farq o‘sma modeli, uning hajmi, gipoksiya darajasi va metastazoldi bosqichning qaysi nuqtasida o‘pka tekshirilganiga bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bu yerda bitta markerga tayanish emas, butun ECM panelini baholash kerak. Fazoviy tahlillar esa morfologik o‘zgarishlarning shunchaki diffuz emasligini ko‘rsatdi. Yofe va hammualliflar spontan sut bezi saratoni–o‘pka metastazi modelida 27 sichqondan olingan 63 namuna bo‘yicha single-cell tahlil o‘tkazib, 24 020 immun hujayrani tahlil qilgan. Premetastatik o‘pkada yallig‘lanishli neytrofil va monotsitlar ko‘paygan, metastaz paydo bo‘lishi bilan supressiv makrofaglar ortgan. Metastatik o‘choqning invaziv chetida TREM2+ regulyator makrofaglar selektiv ravishda to‘plangan va ularning ECM qayta qurilishiga bog‘liq molekulyar xususiyatlari aniqlangan [17]. Bu topilma morfologik preparatni butun o‘pka bo‘yicha “o‘rtacha” tahlil qilishdan ko‘ra metastatik tugun markazi, invaziv cheti va undan uzoq normal ko‘rinadigan to‘qimani alohida baholash samaraliroq bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi. Dalla va hammualliflarning 2024-yildagi Cell jurnalidagi tadqiqotida o‘pkaning rezident alveolyar makrofaglari butunlay pro-metastatik hujayralar emasligi, aksincha ayrim

disseminatsiyalangan o‘sma hujayralarini uzoq vaqt dormant holatda ushlab turishi aniqlangan. Bu ta’sir TGF-β2–TGF-βRIII orqali amalga oshgan; alveolyar makrofaglarni olib tashlash yoki o‘sma hujayrasidagi TGF-βRIII signalini yo‘qotish metastatik “uyg‘onish”ni kuchaytirgan [18]. Shunday qilib, CD68 yoki boshqa umumiy makrofag markerining o‘zi makrofaglarning biologik rolini to‘liq ifodalamaydi; bir xil morfologik guruh ichida metastazni cheklovchi va metastazni qo‘llab-quvvatlovchi hujayra holatlari bo‘lishi mumkin. Liu va hammualliflar o‘pka metastatik mikro-muhitida uchta asosiy metastaz bilan bog‘liq fibroblast subtipini aniqlagan va PDGFRA+ matritsali fibroblastlar asosan metastaz chetida joylashishini ko‘rsatgan. TDO2+ fibroblastlar kynurenine ishlab chiqarib, disseminatsiyalangan o‘sma hujayralarida FTH1 darajasini oshirgan, ferroptozga chidamlilikni kuchaytirgan, shuningdek CCL8 va CCL11 orqali immun hujayra tarkibiga ta’sir ko‘rsatgan. Fibroblastlardagi Tdo2 yo‘qotilishi o‘pka metastazini kamaytirgan [19]. Nihoyat, eng yangi ma’lumotlar metastazga tayyorlanayotgan o‘pkaning qon tomir to‘sig‘i ham strukturaviy qayta qurilishini ko‘rsatdi. Shen va hammualliflarning 2026-yilgi ishida LC3+ EVlar o‘pka qon tomir endoteliysiga ta’sir qilib, tight junction oqsillari occludin va ZO-1ni kamaytirgan; natijada tomir o‘tkazuvchanligi oshgan va circulating tumor cells ning o‘pka to‘qimasiga kirishi osonlashgan. Ushbu ta’sir EV yuzasidagi HSP60 va TLR2–MyD88–Snail signal kaskadi bilan bog‘langan [20].

Muhokama.

Tahlil qilingan eksperimental ma’lumotlar sut bezi saratonining o‘pkaga metastazlanishini bitta mexanizm bilan tushuntirib bo‘lmasligini, aksincha o‘pka mikro-muhitining bosqichma-bosqich qayta qurilishini ko‘rsatadi. Birinchi bosqichda birlamchi o‘smadan keladigan gipoksiya, LOX, sitokinlar, chemokinlar, Activin A va ekstrasellyulyar vezikulalar o‘pka stromasiga uzoqdan signal yuboradi [2,3,14,15]. Keyingi bosqichda fibroblastlar va immun hujayralar o‘z fenotipini o‘zgartiradi. Fibroblastlar fibronectin, tenascin-C, periostin va turli kollagenlarni ko‘proq sintez qilishi, MMP fermentlari esa mavjud matriksning qayta ishlanishini jadallashtirishi mumkin [5,9,16]. Bu ikki jarayon bir-biriga qarama-qarshi emas: ECM bir vaqtning o‘zida ham zichlashishi, ham qayta parchalanishi mumkin. Ya’ni matriks “ko‘payadi” degan oddiy ta’rif yetarli emas; uning tarkibi, tolalarining fazoviy joylashishi, ko‘ndalang bog‘lanish darajasi, qattiqligi va parchalanish tezligi birgalikda o‘zgaradi. Cai va hammualliflar ko‘rsatgan Col14A1 va Col4A5 o‘zgarishlari shu ma’noda ahamiyatli [16].

O‘pka fibroblastlari haqidagi yangi ma’lumotlar morfologik tadqiqotlarga ham bevosita ta’sir qiladi. Gong guruhida COX-2+ adventitsial fibroblastlar, Pein ishida metastaz-assotsiatsiyalangan yallig‘lanishli fibroblastlar, Liu ishida esa TDO2+ matritsali fibroblastlar aniqlangan [8,12,19]. Demak, kelgusida “fibroblastlar soni” kabi umumiy ko‘rsatkichdan ko‘ra ularning fenotipini aniqlash ilmiy jihatdan qimmatroq. Gistologik preparatda interstitsial kengayish, perivaskulyar biriktiruvchi to‘qima zichlashuvi va kollagen tolalarining ko‘payishi qayd etilsa, bularni α-SMA, PDGFRA, periostin, fibronectin yoki tenascin-C kabi markerlar bilan bog‘lash natijani ancha chuqurlashtiradi. Shunga o‘xshash tarzda CD68+ makrofaglar miqdori oshganining o‘zi ularning metastazni qo‘llab-quvvatlayotganini anglatmaydi. Dalla ishida rezident alveolyar makrofaglar disseminatsiyalangan saraton hujayralarini dormant holatda ushlab turishi ko‘rsatilgan bo‘lsa [18], Yofe tadqiqotida TREM2+ makrofaglar metastatik invaziv chetda immunosupressiv va ECM qayta qurilishi bilan bog‘liq fenotipda joylashgani aniqlangan [17]. Shuning uchun CD68 bo‘yicha umumiy ko‘rsatkichni TREM2, F4/80, CD206 yoki boshqa fenotipik markerlar bilan kengaytirish maqsadga muvofiq bo‘lishi mumkin. Siz yuborgan dissertatsiyada CD68 immunogistokimyosi va QuPath orqali pozitiv hujayralarning foiz miqdorini aniqlash yondashuvi mavjudligi shu nuqtai nazardan metodik jihatdan muhim asos beradi.

Neytrofillar ham o‘pka metastazining morfologik manzarasida katta ahamiyatga ega. Sceneay va Wang ishlarida neytrofil yoki boshqa mieloid populyatsiyalarning metastazoldi davrda o‘pkaga to‘planishi ko‘rsatilgan [3,10]. Yofe tadqiqotida esa yallig‘lanishli neytrofil va monotsitlar metastazdan oldin ko‘payib, metastaz rivojlanishi bilan supressiv makrofaglar ko‘proq uchragan [17]. Bu vaqtli almashinish shuni anglatadiki, bir xil gistologik kesmada ko‘riladigan yallig‘lanish infiltrati metastazning qaysi bosqichiga to‘g‘ri kelayotganiga qarab boshqa biologik ma’no kasb etishi mumkin. Shuning uchun eksperimental tadqiqotda hayvonlarni faqat “nazorat” va “metastaz” guruhlariga emas, imkon bo‘lsa vaqtga asoslangan bosqichlarga ajratish aniqroq ma’lumot beradi.

O‘pka qon tomir endoteliysi ham jarayonning passiv ishtirokchisi emas. Khan va hammualliflarning selektinlar haqidagi ishida o‘pka tomonidan ishlab chiqariladigan E-, L- va P-selektinlar TNBC hujayralarining migratsiyasini kuchaytirgan [11]. Shen tadqiqotida esa occludin va ZO-1 kamayishi tomir o‘tkazuvchanligining oshishi bilan bevosita bog‘langan [20]. Bu ikkala natijani birga ko‘rganda, metastazoldi nishning “vaskulyar komponenti” ikki yo‘l bilan shakllanishi ko‘rinadi: avval endotelial yuzada o‘sma hujayrasi bilan aloqa qilish osonlashadi, keyinchalik hujayralararo tight junctionlar zaiflashib, ekstravazatsiya uchun fizik to‘siq kamayadi. Morfologik nuqtai nazardan perivaskulyar shish, tomir devori strukturasi, endoteliyning immunofenotipi va mikroqon tomirlar zichligini alohida baholash shu sababli o‘zini oqlaydi.

Yana bir muhim jihat — metastazoldi o‘pka va haqiqiy metastatik o‘choqni bir xil biologik holat deb qabul qilmaslikdir. Metastazoldi bosqichda ECM, fibroblast va mieloid hujayralar qayta tashkil topishi ustun bo‘lsa, metastatik kolonizatsiya boshlangach metastaz chetida TREM2+ makrofaglar, PDGFRA+ fibroblastlar va boshqa maxsus hujayraviy populyatsiyalar shakllanadi [17,19]. Bu holat morfometrik tekshiruv dizayniga ham taalluqli. Alveolyar septa qalinligi, interstitsial maydon, kollagen tolalari yuzasi, perivaskulyar stroma, metastatik o‘choq maydoni va CD68+ hujayralar zichligi alohida ko‘rsatkich sifatida hisoblanishi, keyin ular o‘rtasidagi korrelyatsiya baholanishi maqsadga muvofiq. Van-Gieson bo‘yog‘i kollagen miqdoridagi siljishni, H&E esa alveolyar arxitektura va yallig‘lanish infiltratsiyasini aniqlashda foydali; dissertatsiyada aynan shu morfologik va morfometrik yondashuvlardan foydalanilgani ko‘rsatilgan.

Eksperimental modellar o‘rtasidagi farqlar ham natijalarni sharhlashda hisobga olinishi kerak. 4T1 modeli immun tizimi saqlangan sinjenik sharoitda spontan metastaz va immun mikro-muhitni o‘rganish uchun qulay [3,6,13,14]. MMTV-PyMT modeli uzoq davom etuvchi spontan metastatik jarayonni kuzatishga yordam beradi [5]. EO771 modeli fazoviy single-cell xaritalash uchun qo‘llanilgan [17], MDA-MB-231 va SUM159 esa inson TNBC biologiyasini o‘rganishda ko‘proq ishlatilgan [9,19]. PuMA modeli esa o‘pka to‘qimasining uch o‘lchamli mikromuhitini saqlagan holda metastatik kolonizatsiyani baholash imkonini beradi [11]. Shu sababli turli ishlarning natijalarini bir-biriga so‘zma-so‘z tenglashtirish to‘g‘ri emas. Masalan, Cai tadqiqotida LOX kamaygani [16], avvalgi Erler modelida esa LOX oshishi [2] kuzatilgan; bu farq tajriba vaqt nuqtasi va o‘sma biologiyasi bilan bog‘liq bo‘lishi ehtimol. Ilmiy nuqtai nazardan bu qarama-qarshilik muammo emas, balki metastazoldi nish dinamik jarayon ekanini bildiruvchi muhim dalildir.

Yuqoridagi ma’lumotlardan kelib chiqib, o‘pka to‘qimasining strukturaviy qayta qurilish modelini quyidagicha tavsiflash mumkin: avval birlamchi o‘sma gipoksiyasi va sekretor mahsulotlari o‘pkaga yetib boradi; keyin fibroblastlar va endoteliya qayta dasturlanadi; fibronectin, tenascin-C, periostin va kollagenlar tarkibi o‘zgaradi; MMP va boshqa matriksni qayta ishlovchi fermentlar faollashadi; monotsit, neytrofil va makrofaglar o‘pkaga to‘planadi; keyinchalik immunosupressiv va metastazni qo‘llab-quvvatlovchi hujayra fenotiplari paydo bo‘ladi; tomir o‘tkazuvchanligi oshishi bilan circulating tumor cells uchun o‘pka parenximasiga kirish osonlashadi [2,9,12,14–20]. Bu zanjirning hech bir bo‘g‘ini yakka holda butun jarayonni ifodalamaydi. Aynan ularning birikishi metastaz uchun qulay mikroarxitekturani yaratadi. Shu sababli kelgusidagi eksperimental morfologik tadqiqotlarda faqat metastaz o‘chog‘ining soni va hajmini emas, balki alveolyar septalar, interstitsial matriks, perivaskulyar stromalar, kollagen tolalari, CD68+ makrofaglar, zarur hollarda TREM2+ hujayralar va endotelial markerlarni bir vaqtning o‘zida baholash ilmiy jihatdan asosli bo‘ladi. Ayniqsa biokorreksiyadan keyingi o‘zgarishlarni o‘rganishda “metastaz kamaydi” degan yakuniy ko‘rsatkichning o‘zi yetarli emas; fibrotik ECM susayganmi, makrofaglar infiltratsiyasi o‘zgarganmi, tomir o‘tkazuvchanligi normallashganmi, alveolyar arxitektura tiklanganmi — ana shu savollar javobini ham berish kerak.

Shunday qilib, zamonaviy eksperimental ma’lumotlar sut bezi saratonining o‘pkaga metastazlanishini o‘pka to‘qimasining oddiy ikkilamchi shikastlanishi sifatida emas, balki birlamchi o‘sma bilan uzoqdagi nishon organ o‘rtasida shakllanadigan murakkab morfogenetik aloqaning natijasi sifatida ko‘rsatmoqda. O‘pka metastazi paydo bo‘lguncha ham matriks, fibroblast, immun hujayralar va mikroqon tomirlarda aniq strukturaviy siljishlar yuz beradi. Metastatik o‘choq shakllangach esa bu qayta qurilish yanada mahalliylashib, invaziv chegarada alohida hujayraviy mikronishlar paydo bo‘ladi. Demak, o‘pka metastazining morfologik diagnostikasi va eksperimental baholashida “o‘sma bor yoki yo‘q” mezonidan ko‘ra to‘qimaning qanday qayta tashkil topgani ko‘proq ma’lumot beradi. Aynan shu yondashuv o‘pka metastazini erta bosqichda aniqlash, uning morfogenetik mexanizmlarini tushuntirish va biokorrektiv ta’sirni to‘qima darajasida baholash uchun istiqbolli asos bo‘lib xizmat qiladi.

ADABIYOTLAR

1. Kaplan, R. N., Riba, R. D., Zacharoulis, S., Bramley, A. H., Vincent, L., Costa, C., MacDonald, D. D., Jin, D. K., Shido, K., Kerns, S. A., Zhu, Z., Hicklin, D., Wu, Y., Port, J. L., Altorki, N., Port, E. R., Ruggero, D., Shmelkov, S. V., Jensen, K. K., Rafii, S., & Lyden, D. (2005). VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature, 438*(7069), 820–827. https://doi.org/10.1038/nature04186

2. Erler, J. T., Bennewith, K. L., Cox, T. R., Lang, G., Bird, D., Koong, A., Le, Q.-T., & Giaccia, A. J. (2009). Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell, 15*(1), 35–44. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.11.012

3. Sceneay, J., Chow, M. T., Chen, A., Halse, H. M., Wong, C. S. F., Andrews, D. M., Sloan, E. K., Parker, B. S., Bowtell, D. D., Smyth, M. J., & Möller, A. (2012). Primary tumor hypoxia recruits CD11b+/Ly6C^med/Ly6G+ immune suppressor cells and compromises NK cell cytotoxicity in the premetastatic niche. *Cancer Research, 72*(16), 3906–3911. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3873

4. Olkhanud, P. B., Baatar, D., Bodogai, M., Hakim, F., Gress, R., Anderson, R. L., Deng, J., Xu, M., Briest, S., & Biragyn, A. (2009). Breast cancer lung

metastasis requires expression of chemokine receptor CCR4 and regulatory T cells. *Cancer Research, 69*(14), 5996–6004. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4619

5. Wang, Z., Xiong, S., Mao, Y., Chen, M., Ma, X., Zhou, X., Ma, Z., Liu, F., Huang, Z., Luo, Q., & Ouyang, G. (2016). Periostin promotes immunosuppressive premetastatic niche formation to facilitate breast tumour metastasis. *The Journal of Pathology, 239*(4), 484–495. https://doi.org/10.1002/path.4747

6. Chen, X. W., Yu, T. J., Zhang, J., Li, Y., Chen, H. L., Yang, G. F., Yu, W., Liu, Y. Z., Liu, X. X., Duan, C. F., Tang, H. L., Qiu, M., Wang, C. L., Zheng, H., Yue, J., Guo, A. M., & Yang, J. (2017). CYP4A in tumor-associated macrophages promotes pre-metastatic niche formation and metastasis. *Oncogene, 36*, 5045–5057. https://doi.org/10.1038/onc.2017.118

7. Chu, J. E., Xia, Y., Chin-Yee, B., Goodale, D., Croker, A. K., & Allan, A. L. (2014). Lung-derived factors mediate breast cancer cell migration through CD44 receptor-ligand interactions in a novel ex vivo system for analysis of organ-specific soluble proteins. *Neoplasia, 16*(2), 180–191. https://doi.org/10.1593/neo.132076

8. Pein, M., Insua-Rodríguez, J., Hongu, T., Riedel, A., Meier, J., Wiedmann, L., Decker, K., Essers, M. A. G., Sinn, H.-P., Spaich, S., Sütterlin, M., Schneeweiss, A., Trumpp, A., & Oskarsson, T. (2020). Metastasis-initiating cells induce and exploit a fibroblast niche to fuel malignant colonization of the lungs. *Nature Communications, 11*, 1494. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15188-x

9. Medeiros, B., Goodale, D., Postenka, C., Lowes, L. E., Kiser, P., Hearn, S., Salmond, N., Williams, K. C., & Allan, A. L. (2020). Triple-negative primary breast tumors induce supportive premetastatic changes in the extracellular matrix and soluble components of the lung microenvironment. *Cancers, 12*(1), 172. https://doi.org/10.3390/cancers12010172

10. Wang, Z., Yang, C., Li, L., Zhang, Z., Pan, J., Su, K., Chen, W., Li, J., Qiu, F., & Huang, J. (2020). CD62L^dim neutrophils specifically migrate to the lung and participate in the formation of the pre-metastatic niche of breast cancer. *Frontiers in Oncology, 10*, 540484. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.540484

11. Khan, S. U., Xia, Y., Goodale, D., Schoettle, G., & Allan, A. L. (2021). Lung-derived selectins enhance metastatic behavior of triple negative breast cancer cells. *Biomedicines, 9*(11), 1580. https://doi.org/10.3390/biomedicines9111580

12. Gong, Z., Li, Q., Shi, J., Wei, J., Li, P., Chang, C.-H., Shultz, L. D., & Ren, G. (2022). Lung fibroblasts facilitate pre-metastatic niche formation by remodeling the local immune microenvironment. *Immunity, 55*(8), 1483–1500.e9. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.07.001

13. Qi, Y., Zhao, T., Li, R., & Han, M. (2022). Macrophage-secreted S100A4 supports breast cancer metastasis by remodeling the extracellular matrix in the premetastatic niche. *BioMed Research International, 2022*, 9895504. https://doi.org/10.1155/2022/9895504

14. Sun, X., Wang, X., Yan, C., Zheng, S., Gao, R., Huang, F., Wei, Y., Wen, Z., Chen, Y., Zhou, X., Liu, X., Chen, B., Shen, Y., Cai, Y., Pan, N., & Wang, L. (2022). Tumor cell-released LC3-positive EVs promote lung metastasis of breast cancer through enhancing premetastatic niche formation. *Cancer Science, 113*(10), 3405–3416. https://doi.org/10.1111/cas.15507

15. Cohen, N., Mundhe, D., Deasy, S. K., Adler, O., Ershaid, N., Shami, T., Levi-Galibov, O., Wassermann, R., Scherz-Shouval, R., & Erez, N. (2023). Breast cancer-secreted factors promote lung metastasis by signaling systemically to induce a fibrotic premetastatic niche. *Cancer Research, 83*(20), 3354–3367. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-3707

16. Cai, R., Tressler, C. M., Cheng, M., Sonkar, K., Tan, Z., Paidi, S. K., Ayyappan, V., Barman, I., & Glunde, K. (2023). Primary breast tumor induced extracellular matrix remodeling in premetastatic lungs. *Scientific Reports, 13*, 18566. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45832-7

17. Yofe, I., Shami, T., Cohen, N., Landsberger, T., Sheban, F., Stoler-Barak, L., Yalin, A., Phan, T. S., Li, B., Monteran, L., Scharff, Y., Giladi, A., Elbaz, M., David, E., Gurevich-Shapiro, A., Gur, C., Shulman, Z., Erez, N., & Amit, I. (2023). Spatial and temporal mapping of breast cancer lung metastases identify TREM2 macrophages as regulators of the metastatic boundary. *Cancer Discovery, 13*(12), 2610–2631. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0299

18. Dalla, E., Papanicolaou, M., Park, M. D., Barth, N., Hou, R., Segura-Villalobos, D., Valencia Salazar, L., Sun, D., Forrest, A. R. R., Casanova-Acebes, M., Entenberg, D., Merad, M., & Aguirre-Ghiso, J. A. (2024). Lung-resident alveolar macrophages regulate the timing of breast cancer metastasis. *Cell, 187*(23), 6631–6648.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.016

19. Liu, Y., Chen, S., Wan, X., Wang, R., Luo, H., Chang, C., Dai, P., Gan, Y., Guo, Y., Hou, Y., Sun, Y., Teng, Y., Cui, X., & Liu, M. (2024). Tryptophan 2,3-dioxygenase-positive matrix fibroblasts fuel breast cancer lung metastasis via kynurenine-mediated ferroptosis resistance of metastatic cells and T cell dysfunction. *Cancer Communications, 44*(11), 1261–1286. https://doi.org/10.1002/cac2.12608

20. Shen, Y., Shen, Y., Wang, X., Wang, F., Liu, P., Sun, C., Zhang, Y., Miao, F.-Q., Zhang, J., & Wang, L. (2026). LC3-positive extracellular vesicles released from tumor cells promote lung metastasis of breast cancer by inducing vascular permeability. *The FEBS Journal, 293*(5), 1478–1494. https://doi.org/10.1111/febs.70335

TUXUMDONLAR POLIKISTOZ SINDROMI BO‘LGAN AYOLLARDA NORMOGLIKEMIK INSULINREZISTENTLIK: HOMA-IR, GLYUKOZA VA GLIKIRLANGAN GEMOGLOBIN KO‘RSATKICHLARI O‘RTASIDAGI NOMUVOFIQLIKNING RETROSPEKTIV TAHLILI

Najmutdinova Dilorom Kamaritdinovna – t.f.d., professor
Mahmadullayeva Shaxnoza Sodiqjon qizi – tayanch doktorant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Dolzarbligi. *Tuxumdonlar polikistoz sindromi (TPS) reproduktiv yoshdagi ayollar orasida eng ko‘p uchraydigan endokrin kasalliklardan biri bo‘lib, insulinrezistentlik uning asosiy metabolik komponentlaridan hisoblanadi. Shu bilan birga, och qoringa glyukoza va glikirlangan gemoglobin (HbA1c) ko‘rsatkichlari normal diapazonda bo‘lgan ayrim bemorlarda ham insulinrezistentlik mavjud bo‘lishi mumkin.*

Maqsad. *TPS bo‘lgan ayollarda HOMA-IR, och qoringa glyukoza va HbA1c ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi moslikni baholash hamda normoglikemik insulinrezistentlik uchrash tezligini aniqlash.*

Material va usullar. *Retrospektiv tadqiqotga TPS tashxisi qo‘yilgan 79 nafar reproduktiv yoshdagi ayol kiritildi. Tahlil uchun antropometrik va laborator ko‘rsatkichlar (TVI, och qoringa qondagi glyukoza, insulin, HbA1c va HOMA-IR) o‘rganildi. HOMA-IR ≥2,5 bo‘lgan bemorlar insulinrezistentlik guruhi sifatida baholandi. Statistik tahlilda Mann–Whitney U testi va Spearman korrelyatsion tahlili qo‘llanildi.*

Natijalar. *Tadqiqotga kiritilgan ayollarning median yoshi 26,0 (23,0–28,0) yoshni tashkil etdi. HOMA-IR yuqoriligi 51,9% hollarda aniqlandi. Glyukoza va HbA1c ko‘rsatkichlari normal bo‘lgan 71 nafar ayolning 34 tasida (47,9%) HOMA-IR yuqori bo‘ldi. HOMA-IR yuqori bo‘lgan bemorlarda insulin darajasi sezilarli yuqori bo‘ldi (p<0,001), HbA1c esa guruhlar o‘rtasida farq qilmadi (p=0,741). HOMA-IR bilan insulin o‘rtasida juda kuchli musbat bog‘liqlik kuzatildi (rho=0,979; p<0,001), HbA1c bilan esa ahamiyatli bog‘liqlik aniqlanmadi (rho=0,056; p=0,623).*

Xulosa. *TPS bo‘lgan ayollarda och qoringa glyukoza va HbA1c ko‘rsatkichlari normal bo‘lishiga qaramay, insulinrezistentlik keng tarqalgan. HbA1c HOMA-IRni yetarli darajada aks ettirmasligi mumkin. Shu sababli TPS bilan og‘rigan ayollarda metabolik xavfni baholashda insulin va HOMA-IR ko‘rsatkichlarini qo‘shimcha ravishda aniqlash maqsadga muvofiqdir.*

Kalit so‘zlar: *tuxumdonlar polikistoz sindromi (TPS), insulinrezistentlik, HOMA-IR, glikirlangan gemoglobin, glyukoza, metabolik buzilishlar.*

НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ НЕСООТВЕТСТВИЯ МЕЖДУ HOMA-IR, ГЛЮКОЗОЙ НАТОЩАК И ГЛИКИРОВАННЫМ ГЕМОГЛОБИНОМ

Нажмутдинова Дилором Камаритдиновна – д.м.н., профессор
Махмадуллаева Шахноза Содикжон кизи – базовый докторант
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Актуальность. *Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее распространённых эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Наряду с репродуктивными проявлениями, СПКЯ характеризуется выраженными метаболическими нарушениями, среди которых инсулинорезистентность занимает одно из ключевых мест. При этом у части пациенток показатели глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) могут оставаться в пределах нормы, несмотря на наличие повышенной инсулинорезистентности.*

Цель исследования. *Оценить частоту нормогликемической инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ и проанализировать несоответствие между HOMA-IR, глюкозой натощак и HbA1c.*

Материал и методы. *Проведено ретроспективное исследование данных 79 женщин репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ. Анализировались антропометрические и лабораторные показатели: индекс массы тела, глюкоза натощак, инсулин натощак, HbA1c и индекс HOMA-IR. Значение HOMA-IR ≥2,5 расценивалось как повышенное. Для статистического анализа применялись описательная статистика, U-критерий Манна–Уитни и корреляционный анализ Спирмена.*

Результаты. *Медиана возраста пациенток составила 26,0 (23,0–28,0) года. Повышение HOMA-IR выявлено у 41 из 79 пациенток (51,9%). Среди женщин с нормальными показателями глюкозы натощак и HbA1c повышенный HOMA-IR наблюдался у 34 из 71 пациентки (47,9%). У пациенток с HOMA-IR ≥2,5 уровень инсулина был достоверно выше по сравнению с группой HOMA-IR <2,5 (p<0,001), тогда как HbA1c между группами значимо не различался (p=0,741). HOMA-IR имел выраженную положительную корреляцию с инсулином (rho=0,979; p<0,001), слабую положительную корреляцию с глюкозой натощак (rho=0,289; p=0,010) и не коррелировал с HbA1c (rho=0,056; p=0,623).*

Заключение. *У женщин с СПКЯ инсулинорезистентность может выявляться даже при нормальных показателях глюкозы натощак и HbA1c. Полученные данные указывают на ограниченную информативность изолированной оценки гликемических показателей для выявления ранних метаболических нарушений при СПКЯ. В клинической практике оценка инсулина натощак и HOMA-IR может быть полезным дополнением к стандартному метаболическому скринингу.*

Ключевые слова: *синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, HOMA-IR, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин, нормогликемия.*

NORMOGLYCEMIC INSULIN RESISTANCE IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DISCORDANCE BETWEEN HOMA-IR, FASTING GLUCOSE AND GLYCATED HEMOGLOBIN

Najmutdinova Dilorom Kamaritdinovna – D.M.Sc., professor
Makhmadullayeva Shakhnoza Sodikjon kizi – Ph.D. doctoral student
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Background. *Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age and is frequently associated with metabolic abnormalities. Insulin resistance is considered a central metabolic feature of PCOS. However, fasting glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) may remain within the normal range in a substantial proportion of women despite elevated insulin resistance.*

Objective. *To assess the prevalence of normoglycemic insulin resistance in women with PCOS and to evaluate the discordance between HOMA-IR, fasting glucose and HbA1c.*

Materials and methods. *This retrospective study included 79 women of reproductive age diagnosed with PCOS. Anthropometric and laboratory parameters were analyzed, including body mass index, fasting glucose, fasting insulin, HbA1c and HOMA-IR. Elevated HOMA-IR was defined as HOMA-IR ≥2.5. Statistical analysis included descriptive statistics, the Mann–Whitney U test and Spearman correlation analysis.*

Results. *The median age of the study participants was 26.0 (23.0–28.0) years. Elevated HOMA-IR was detected in 41 of 79 women (51.9%). Among women with both normal fasting glucose and normal HbA1c, elevated HOMA-IR was found in 34 of 71 cases (47.9%). Women with elevated HOMA-IR had significantly higher fasting insulin levels compared with those with normal HOMA-IR (p<0.001), whereas HbA1c did not differ significantly between the groups (p=0.741). HOMA-IR showed a very strong positive correlation with fasting insulin (rho=0.979; p<0.001), a weak positive correlation with fasting glucose (rho=0.289; p=0.010), and no significant correlation with HbA1c (rho=0.056; p=0.623).*

Conclusion. *Insulin resistance is common in women with PCOS even when fasting glucose and HbA1c are within the normal range. These findings suggest that isolated assessment of glycemic markers may underestimate early metabolic disturbances in PCOS. Fasting insulin and HOMA-IR may provide additional value in metabolic risk assessment in women with PCOS.*

Keywords: *polycystic ovary syndrome, insulin resistance, HOMA-IR, fasting glucose, glycated hemoglobin, normoglycemia.*

Kirish.

Tuxumdonlar polikistozi sindromi (TPS) reproduktiv yoshdagi ayollar orasida eng ko‘p uchraydigan endokrin-metabolik kasalliklardan biri bo‘lib, zamonaviy adabiyotlarda uning tarqalishi taxminan 8–13% atrofida baholanadi [1,2]. So‘nggi yillarda TPS faqat reproduktiv tizim kasalligi sifatida emas, balki insulinrezistentlik, giperandrogenizm, ovulyator disfunksiya, kardiometabolik xavf va psixoemotsional buzilishlar bilan kechuvchi kompleks sindrom sifatida qaralmoqda [1–3].

Insulinrezistentlik TPS patogenezining markaziy bo‘g‘inlaridan biri hisoblanadi. Periferik to‘qimalarning insulin ta’siriga sezuvchanligi pasayganda kompensator giperinsulinemiya rivojlanadi. Bu holat tuxumdonlarda androgen ishlab chiqarilishini kuchaytirishi, ovulyator disfunksiyani chuqurlashtirishi hamda metabolik sindrom va 2-tip qandli diabet xavfini oshirishi mumkin [3–5]. Shu sababli TPS bilan og‘rigan ayollarda metabolik xavfni erta aniqlash klinik amaliyot uchun muhim hisoblanadi.

2023-yilda e’lon qilingan xalqaro dalillarga asoslangan tavsiyalarda TPS bilan og‘rigan ayollarda metabolik xavfni tizimli baholash zarurligi ta’kidlangan. Ushbu tavsiyalarda glikemik holatni aniqlashda oral glyukoza tolerantlik testi eng informativ usul sifatida ko‘rsatiladi, och qoringa glyukoza va HbA1c esa ayrim hollarda metabolik buzilishlarni yetarli darajada aks ettirmasligi mumkinligi qayd etilgan [1]. Bu holat ayniqsa insulinrezistentlikning erta bosqichlarida muhim: organizm glyukozani normal darajada saqlab turish uchun insulin sekretsiyasini oshiradi, natijada glyukoza va HbA1c normal bo‘lsa ham HOMA-IR yuqori bo‘lishi mumkin [4,6].

HOMA-IR och qoringa glyukoza va insulin ko‘rsatkichlari asosida hisoblanadigan amaliy indeks bo‘lib, klinik va epidemiologik tadqiqotlarda insulinrezistentlikni baholash uchun keng qo‘llaniladi [6,7].

HOMA-IR euglikemik-giperinsulinemik klemp usulining o‘rnini to‘liq bosa olmasa-da, retrospektiv tahlillar va kundalik klinik amaliyotda qulay, iqtisodiy jihatdan maqbul va keng qo‘llash mumkin bo‘lgan ko‘rsatkich hisoblanadi [6,7]. TPS bo‘lgan ayollarda HOMA-IR oshishi semizlik, giperinsulinemiya, giperandrogenizm va turli fenotiplarning metabolik og‘irligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin [5,8].

Amaliyotda esa ko‘p hollarda bemorning metabolik xavfi faqat och qoringa glyukoza yoki HbA1c natijalariga qarab baholanadi. Biroq bu yondashuv insulinrezistentlikning erta bosqichlarini aniqlashda yetarli bo‘lmasligi mumkin. HbA1c oxirgi 2–3 oy ichidagi o‘rtacha glikemik holatni aks ettiradi, lekin kompensator giperinsulinemiya hisobiga glyukoza me’yorida saqlanib turgan davrda u normal diapazonda qolishi mumkin [1,9]. Shu sababli normoglikemik insulinrezistentlik — ya’ni glyukoza va HbA1c normal bo‘lgan holatda insulin va HOMA-IR yuqoriligi — TPSli bemorlarda klinik jihatdan muhim, ammo yetarlicha baholanmaydigan metabolik holat hisoblanadi.

So‘nggi yillarda TPSda insulinrezistentlikni aniqlash bo‘yicha ko‘plab tadqiqotlar olib borilgan bo‘lsa-da, mavjud ishlarning katta qismi umumiy IR tarqalishi, semizlik bilan bog‘liqlik, TPS fenotiplari yoki davolashga javob masalalariga qaratilgan [5,8,10]. Normal glyukoza va normal HbA1c fonida HOMA-IR yuqori bo‘lishi, ya’ni metabolik xavfning “yashirin” ko‘rinishi esa kamroq yoritilgan. Ayniqsa Markaziy Osiyo, jumladan O‘zbekiston sharoitida TPS bilan og‘rigan reproduktiv yoshdagi ayollarda normoglikemik insulinrezistentlikning uchrash tezligi bo‘yicha ma’lumotlar cheklangan.

Ilmiy yangilik. Mazkur tadqiqotning ilmiy yangiligi shundaki, unda TPS bilan og‘rigan reproduktiv yoshdagi ayollarda och qoringa glyukoza va HbA1c ko‘rsatkichlari normal bo‘lgan holatda HOMA-IR yuqoriligi alohida klinik-metabolik fenomen sifatida baholandi. Tadqiqot nafaqat HOMA-IR yuqori va normal guruhlarni taqqoslaydi, balki odatiy glikemik skrining ko‘rsatkichlari normal bo‘lgan bemorlarda yashirin insulinrezistentlik ulushini aniqlashga qaratilgan. Bu yondashuv TPSli ayollarda faqat glyukoza yoki HbA1c asosida metabolik xavfni baholash yetarli bo‘lmasligi mumkinligini mahalliy klinik material asosida ko‘rsatadi.

Tadqiqot gipotezasi. TPS bilan og‘rigan reproduktiv yoshdagi ayollarda och qoringa glyukoza va HbA1c ko‘rsatkichlari normal diapazonda bo‘lishiga qaramay, bemorlarning sezilarli qismida HOMA-IR yuqori bo‘ladi. Shu sababli glyukoza va HbA1c ko‘rsatkichlari insulinrezistentlikni yetarli darajada aks ettirmasligi, och qoringa insulin va HOMA-IR esa metabolik xavfni erta aniqlashda qo‘shimcha klinik ahamiyatga ega bo‘lishi mumkin.

Tadqiqot maqsadi — TPS bilan og‘rigan reproduktiv yoshdagi ayollarda normoglikemik insulinrezistentlikning uchrash tezligini aniqlash hamda HOMA-IR, och qoringa glyukoza, insulin va HbA1c ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi nomuvofiqlikni baholash.

Material va usullar.

Tadqiqot dizayni. Mazkur tadqiqot retrospektiv kuzatuvli tahlil shaklida olib borildi. Tadqiqotga tuxumdonlar polikistozi sindromi (TPS) tashxisi qo‘yilgan reproduktiv yoshdagi 79 nafar ayolning klinik-laborator ma’lumotlari kiritildi. Retrospektiv xarakterga ega bo‘lganligi sababli tahlil mavjud tibbiy hujjatlar, laborator natijalar va antropometrik ko‘rsatkichlar asosida amalga oshirildi.

Tadqiqot obyekti. Tadqiqot obyekti sifatida TPS bilan og‘rigan reproduktiv yoshdagi ayollar tanlab olindi. Bemorlarning yoshi, tana vazni indeksi (TVI), och qoringa glyukoza, och qoringa insulin, glikirlangan gemoglobin (HbA1c) va HOMA-IR ko‘rsatkichlari baholandi. Tadqiqotga faqat ushbu asosiy klinik-metabolik ko‘rsatkichlari to‘liq mavjud bo‘lgan bemorlar kiritildi.

Kiritish mezonlari:

— reproduktiv yoshdagi ayol bemorlar;

— TPS tashxisi qo‘yilgan bo‘lishi;

— och qoringa glyukoza, insulin, HbA1c va TVI ko‘rsatkichlarining mavjudligi;

— HOMA-IR hisoblash uchun zarur laborator ma’lumotlarning to‘liqligi.

Chiqarish mezonlari:

— glyukoza, insulin yoki HbA1c bo‘yicha ma’lumotlarning yetishmasligi;

— HOMA-IR hisoblash imkonini bermaydigan to‘liq bo‘lmagan laborator natijalar;

— homiladorlik davri;

— og‘ir somatik yoki o‘tkir yallig‘lanish holatlari;

— glyukoza almashinuviga bevosita ta’sir qiluvchi dori vositalarini qabul qilish holatlari, agar bu haqida ma’lumot mavjud bo‘lsa.

Baholangan ko‘rsatkichlar. Barcha bemorlarda tana vazni indeksi, och qoringa glyukoza, och qoringa insulin, HbA1c va HOMA-IR ko‘rsatkichlari tahlil qilindi. TVI kg/m^2 birlikda baholandi. Och qoringa glyukoza mmol/l, insulin mkXB/ml, HbA1c esa foiz (%) ko‘rinishida ifodalandi.

HOMA-IR quyidagi formula asosida hisoblandi:

HOMA-IR = och qoringa insulin × och qoringa glyukoza / 22,5.

Insulinrezistentlikni baholash uchun HOMA-IR ≥2,5 qiymati yuqori HOMA-IR sifatida qabul qilindi. Shunga ko‘ra bemorlar ikki guruhga ajratildi: HOMA-IR <2,5 bo‘lgan bemorlar “normal HOMA-IR” guruhi, HOMA-IR ≥2,5 bo‘lgan bemorlar esa “yuqori HOMA-IR” guruhi sifatida baholandi.

Normoglikemik insulinrezistentlikni aniqlash mezonlari. Tadqiqotning asosiy tahlil yo‘nalishi normal glikemik ko‘rsatkichlar fonida HOMA-IR yuqoriligini aniqlashga qaratildi. Normal och qoringa glyukoza <5,6 mmol/l, normal HbA1c esa <5,7% sifatida belgilandi. Agar bemorda glyukoza va HbA1c normal bo‘lsa, lekin HOMA-IR

≥2,5 aniqlansa, bu holat normoglikemik insulinrezistentlik sifatida talqin qilindi.

Statistik tahlil. Statistik qayta ishlashda dastlab barcha ko‘rsatkichlar uchun tavsiflovchi statistika hisoblandi. Miqdoriy ko‘rsatkichlar o‘rtacha qiymat ± standart og‘ish, mediana, interkvartil oralig‘i hamda minimum–maksimum qiymatlar ko‘rinishida berildi. Ko‘rsatkichlarning taqsimoti Shapiro–Wilk testi yordamida baholandi.

Ko‘rsatkichlarning aksariyati normal taqsimotga mos kelmagani sababli guruhlararo taqqoslashda noparametrik Mann–Whitney U testi qo‘llanildi. HOMA-IR <2,5 va HOMA-IR ≥2,5 guruhlarida yosh, TVI, och qoringa glyukoza, och qoringa insulin va HbA1c ko‘rsatkichlari solishtirildi. Kategorik natijalar son va foiz ko‘rinishida ifodalandi. Normal glyukoza va normal HbA1c fonida HOMA-IR yuqoriligi uchrash tezligi alohida hisoblandi.

Ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni baholash uchun Spearman korrelyatsion tahlili qo‘llanildi. HOMA-IR bilan yosh, TVI, och qoringa glyukoza, insulin va HbA1c o‘rtasidagi bog‘liqliklar baholandi. Statistik ahamiyatlilik darajasi p<0,05 sifatida qabul qilindi.

Tadqiqotning asosiy natija ko‘rsatkichi. Asosiy natija sifatida glyukoza va HbA1c normal bo‘lgan bemorlar orasida HOMA-IR yuqoriligi uchrash tezligi baholandi. Qo‘shimcha natija sifatida HOMA-IR yuqori va normal bo‘lgan guruhlar o‘rtasida klinik-metabolik ko‘rsatkichlar farqi hamda HOMA-IRning glyukoza, insulin va HbA1c bilan korrelyatsion bog‘liqligi tahlil qilindi.

Natijalar.

Tadqiqotga tuxumdonlar polikistozi sindromi tashxisi qo‘yilgan reproduktiv yoshdagi 79 nafar ayol kiritildi. Tadqiqot ishtirokchilarining o‘rtacha yoshi 26,03 ± 3,80 yilni, median yoshi esa 26,00 (23,00–28,00) yilni tashkil etdi. Tana vazni indeksi bo‘yicha o‘rtacha ko‘rsatkich 25,79 ± 4,09 kg/m^2, mediana esa 26,00 (23,75–27,80) kg/m^2 bo‘ldi. Bu ko‘rsatkich tadqiqot guruhida ortiqcha tana vazniga moyillik mavjudligini ko‘rsatadi.

Och qoringa glyukoza darajasi umumiy guruhda 4,80 ± 0,49 mmol/l bo‘lib, median qiymat 4,80 (4,40–5,15) mmol/l ni tashkil etdi. HbA1c ko‘rsatkichi esa 4,78 ± 0,47%, median qiymati 4,80 (4,50–5,05)% bo‘ldi. Ushbu natijalar tadqiqot ishtirokchilarining aksariyatida glikemik ko‘rsatkichlar normal diapazonda ekanligini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, och qoringa insulin darajasi 12,28 ± 6,91 mkXB/ml, HOMA-IR esa 2,64 ± 1,59 ni tashkil etdi. HOMA-IR medianasi 2,52 (1,52–3,33) bo‘lib, bu ko‘rsatkich umumiy tanlamada insulinrezistentlikka moyillik mavjudligini bildiradi.

1-jadval.

Tadqiqot ishtirokchilarining umumiy klinik-metabolik tavsifi

Ko‘rsatkich	n	O‘rtacha ± SD	Mediana	IQR	Min–Max
Yosh, yil	79	26,03 ± 3,80	26,00	23,00–28,00	20,00–37,00
TVI, kg/m^2	79	25,79 ± 4,09	26,00	23,75–27,80	14,90–36,50
Och qoringa glyukoza, mmol/l	79	4,80 ± 0,49	4,80	4,40–5,15	3,20–6,20
Och qoringa insulin, mkXB/ml	79	12,28 ± 6,91	11,20	7,80–14,80	4,48–50,00
HbA1c, %	79	4,78 ± 0,47	4,80	4,50–5,05	4,10–6,50
HOMA-IR	79	2,64 ± 1,59	2,52	1,52–3,33	0,88–12,00

HOMA-IR qiymatiga ko‘ra bemorlar ikki guruhga ajratildi: HOMA-IR <2,5 bo‘lgan 38 nafar bemor normal HOMA-IR guruhi, HOMA-IR ≥2,5 bo‘lgan 41 nafar bemor esa yuqori HOMA-IR guruhi sifatida baholandi. Shunday qilib, umumiy tanlamada HOMA-IR yuqoriligi 41/79 nafar bemorda, ya’ni 51,9% hollarda aniqlandi.

2-jadval.

HOMA-IR holatiga ko‘ra klinik-metabolik ko‘rsatkichlarning taqqoslanishi

Ko‘rsatkich	HOMA-IR <2,5 (n=38)	HOMA-IR ≥2,5 (n=41)	p
Yosh, yil	26,00 (23,00–28,00)	26,00 (23,00–28,00)	0,779
TVI, kg/m^2	25,45 (23,18–28,40)	26,10 (24,50–27,50)	0,620
Och qoringa glyukoza, mmol/l	4,70 (4,20–5,10)	5,00 (4,60–5,30)	0,009
Och qoringa insulin, mkXB/ml	7,40 (5,96–9,32)	14,80 (13,10–18,20)	<0,001
HbA1c, %	4,65 (4,50–5,07)	4,80 (4,50–5,00)	0,741

HOMA-IR holatiga ko‘ra guruhlar taqqoslanganda, yosh va tana vazni indeksi bo‘yicha statistik ahamiyatli farq aniqlanmadi. Normal HOMA-IR guruhida median yosh 26,00 (23,00–28,00) yil, yuqori HOMA-IR guruhida esa 26,00 (23,00–28,00) yil bo‘lib, guruhlar o‘rtasida farq kuzatilmadi (p=0,779). TVI bo‘yicha ham o‘xshash natija qayd etildi: HOMA-IR <2,5 guruhida TVI medianasi 25,45 (23,18–28,40) kg/m^2, HOMA-IR ≥2,5 guruhida esa 26,10 (24,50–27,50) kg/m^2 bo‘ldi (p=0,620). Bu natija ushbu tanlamada HOMA-IR yuqoriligi faqat tana vazni indeksi bilan izohlanmasligini ko‘rsatadi.

Glikemik ko‘rsatkichlar tahlilida och qoringa glyukoza yuqori HOMA-IR guruhida statistik jihatdan yuqoriroq bo‘ldi. Normal HOMA-IR guruhida glyukoza medianasi 4,70 (4,20–5,10) mmol/l, yuqori

HOMA-IR guruhida esa 5,00 (4,60–5,30) mmol/l ni tashkil etdi (p=0,009). Biroq har ikkala guruhdagi median glyukoza qiymatlari normal diapazonda qoldi. Bu holat glyukoza darajasi biroz yuqoriroq bo‘lsa-da, ko‘pchilik bemorlarda klinik jihatdan normoglikemiya saqlanganini ko‘rsatadi.

Insulin ko‘rsatkichi bo‘yicha guruhlar o‘rtasida eng yaqqol farq aniqlandi. Normal HOMA-IR guruhida och qoringa insulin medianasi 7,40 (5,96–9,32) mkXB/ml bo‘lgan bo‘lsa, yuqori HOMA-IR guruhida bu ko‘rsatkich 14,80 (13,10–18,20) mkXB/ml ni tashkil etdi. Farq statistik jihatdan yuqori ahamiyatga ega bo‘ldi (p<0,001). Ushbu natija HOMA-IR yuqoriligining asosiy laborator komponenti sifatida kompensator giperinsulinemiya muhim rol o‘ynashini tasdiqlaydi.

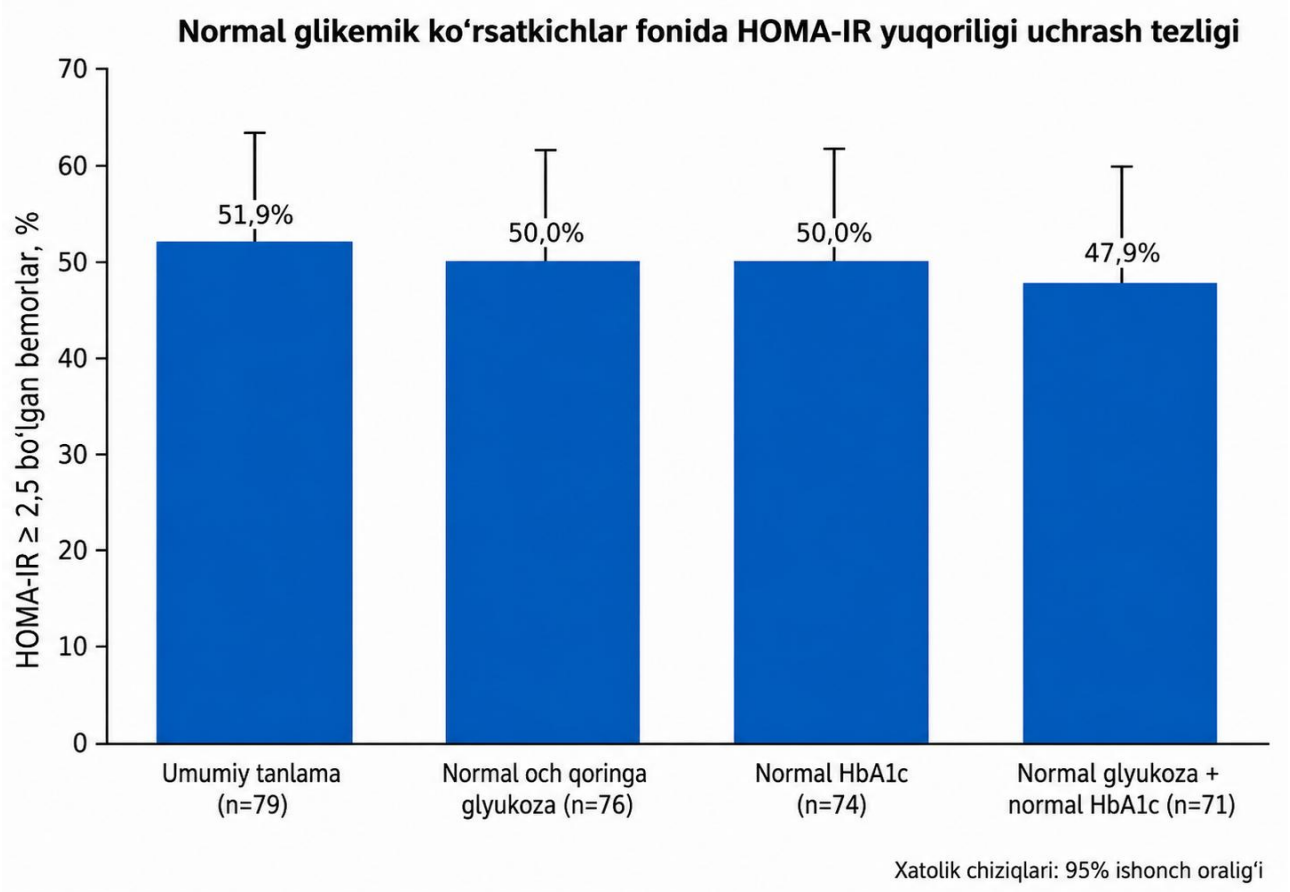
HbA1c ko‘rsatkichi esa HOMA-IR guruhlari o‘rtasida statistik ahamiyatli farq ko‘rsatmadi. Normal HOMA-IR guruhida HbA1c medianasi 4,65 (4,50–5,07)%, yuqori HOMA-IR guruhida esa 4,80 (4,50–5,00)% bo‘ldi (p=0,741). Bu natija HbA1c ko‘rsatkichi insulinrezistentlik mavjudligini yetarli darajada aks ettirmasligi mumkinligini ko‘rsatadi.

Tadqiqotning asosiy natijalaridan biri normal glikemik ko‘rsatkichlar fonida HOMA-IR yuqoriligi uchrash tezligini baholashdan iborat bo‘ldi. Umumiy tanlamada HOMA-IR yuqoriligi 41/79 nafar bemorda, ya’ni 51,9% holatda qayd etildi. Normal och qoringa glyukozaga ega ayollar orasida HOMA-IR yuqoriligi 38/76 nafar bemorda aniqlanib, 50,0% ni tashkil etdi. Normal HbA1c ko‘rsatkichiga ega ayollar orasida esa HOMA-IR yuqoriligi 37/74 nafar bemorda, ya’ni 50,0% holatda kuzatildi.

3-jadval.

Normal glikemik ko‘rsatkichlar fonida HOMA-IR yuqoriligi uchrash tezligi

Ko‘rsatkich	HOMA-IR yuqori, n	Jami n	Ulushi, %	95% CI
Umumiy tanlamada	41	79	51,9	41,1–62,6
Normal glyukozaga ega ayollar	38	76	50,0	39,0–61,0
Normal HbA1c ga ega ayollar	37	74	50,0	38,9–61,1
Normal glyukoza va normal HbA1c	34	71	47,9	36,7–59,3



1-rasm. **Normal glikemik ko‘rsatkichlar fonida HOMA-IR yuqoriligi uchrash tezligi**

Eng muhim natija shundan iboratki, bir vaqtning o‘zida och qoringa glyukoza ham, HbA1c ham normal bo‘lgan 71 nafar bemorning 34 tasida HOMA-IR ≥2,5 aniqlandi. Bu 47,9% ni tashkil etdi. Demak, glikemik ko‘rsatkichlari normal bo‘lgan TPSli ayollarning deyarli yarmida yashirin insulinrezistentlik mavjud bo‘lgan. Ushbu natija faqat och qoringa glyukoza yoki HbA1c asosida metabolik xavfni baholash TPSli bemorlarda yetarli bo‘lmasligi mumkinligini ko‘rsatadi.

Umuman olganda, tadqiqot natijalari TPS bilan og‘rigan ayollarda HOMA-IR yuqoriligi keng tarqalganini va bu holat ko‘p hollarda normal glyukoza hamda normal HbA1c fonida aniqlanishini ko‘rsatdi. HOMA-IR yuqori bo‘lgan bemorlarda insulin darajasining sezilarli oshishi, HbA1c esa guruhlar o‘rtasida farq qilmasligi normoglikemik insulinrezistentlik konsepsiyasini qo‘llab-quvvatlaydi.

Muhokama.

Mazkur retrospektiv tadqiqot tuxumdonlar polikistozi sindromi (TPS) bo‘lgan reproduktiv yoshdagi ayollarda normal glikemik ko‘rsatkichlar fonida insulinrezistentlik keng uchrashi mumkinligini ko‘rsatdi. Tadqiqotda umumiy tanlamaning 51,9%ida HOMA-IR ≥2,5 aniqlandi. Eng muhim natija shundan iboratki, och qoringa glyukoza va HbA1c bir vaqtning o‘zida normal bo‘lgan ayollarning 47,9%ida HOMA-IR yuqori bo‘ldi. Bu holat TPSli bemorlarda faqat glyukoza yoki HbA1cga asoslangan metabolik baholash insulinrezistentlikning erta bosqichlarini yetarli aniqlamasligi mumkinligini ko‘rsatadi.

Olingan natijalar TPSning zamonaviy konsepsiyasi bilan mos keladi. Hozirgi adabiyotlarda TPS faqat reproduktiv tizim kasalligi emas, balki insulinrezistentlik, giperinsulinemiya, giperandrogenizm, ovulyator disfunksiya va kardiometabolik xavf bilan kechuvchi kompleks endokrin-metabolik sindrom sifatida talqin qilinadi [1,2]. Insulinrezistentlik TPS patogenezida markaziy bo‘g‘inlardan biri bo‘lib, periferik to‘qimalarning insulin ta’siriga sezuvchanligi pasayishi kompensator giperinsulinemiyaga olib keladi. Giperinsulinemiya esa tuxumdonlarda androgen ishlab chiqarilishini kuchaytirishi, FSG miqdorini kamaytirishi va ovulyator disfunksiyani chuqurlashtirishi mumkin [3,4].

Bizning tadqiqotimizda HOMA-IR yuqori bo‘lgan guruhda och qoringa insulin darajasi normal HOMA-IR guruhiga nisbatan sezilarli yuqori bo‘ldi: 14,80 (13,10–18,20) mkXB/ml va 7,40 (5,96–9,32) mkXB/ml, p<0,001. Bu natija HOMA-IR oshishining asosiy laborator komponenti kompensator giperinsulinemiya ekanligini ko‘rsatadi. Amisi tomonidan 2022-yilda e’lon qilingan sharhda ham normal glyukoza tolerantligi fonida yuqori insulin darajasi insulinrezistentlikning erta belgisi bo‘lishi mumkinligi qayd etilgan [4]. Demak, glyukoza normal bo‘lsa ham, insulin darajasining yuqori bo‘lishi metabolik xavf mavjudligini ko‘rsatishi mumkin.

Tadqiqotda HbA1c HOMA-IR guruhlari o‘rtasida farq qilmadi: normal HOMA-IR guruhida 4,65 (4,50–5,07)%, HOMA-IR ≥2,5 guruhida esa 4,80 (4,50–5,00)%, p=0,741. Bu natija HbA1c insulinrezistentlikni, ayniqsa uning erta yoki kompensatsiyalangan bosqichlarini aks ettirmasligi mumkinligini ko‘rsatadi. 2023-yilgi xalqaro TPS tavsiyalarida ham TPSli ayollarda glikemik holatni baholash uchun 75 g oral glyukoza tolerantlik testi eng aniq usul sifatida tavsiya etiladi, och qoringa glyukoza va HbA1c esa OGTTga nisbatan aniqligi pastroq bo‘lishi mumkinligi qayd etilgan [1]. Belsti va hammualliflarining 2024-yildagi systematic review va meta-analysis ishida ham TPSli ayollarda 2-tip qandli diabet skriningi uchun OGTT fasting plasma glucose va HbA1cga nisbatan ustun ekani ko‘rsatilgan [11].

Mazkur tadqiqotda och qoringa glyukoza yuqori HOMA-IR guruhida statistik jihatdan yuqoriroq bo‘ldi, lekin har ikki guruh median qiymatlari normal diapazonda qoldi. Bu holat klinik jihatdan muhim: glyukoza qiymati statistik farq qilishi mumkin, biroq u hali diagnostik chegaradan oshmagan bo‘ladi. Shu sababli bemor “normoglikemik” deb baholansa ham, kompensator giperinsulinemiya hisobiga metabolik xavf mavjud bo‘lishi mumkin. Parker va hammualliflarining 2025-yildagi sharhida TPSda glyukozaga yo‘naltirilgan modelning cheklanishlari ko‘rsatilib, fasting glucose, OGTT va HbA1c asosan glyukoza buzilishlarini aniqlashga qaratilgani, insulinrezistentlik va giperinsulinemiyani bevosita aks ettirmasligi ta’kidlangan [12].

Bizning natijalarimiz TPSda insulinrezistentlikning yuqori uchrash tezligi haqidagi boshqa tadqiqotlar bilan hamohangdir. Szkodziak va hammualliflari 2025-yilda TPS fenotiplari bo‘yicha olib borgan tadqiqotda insulinrezistentlik 57,5% bemorlarda aniqlanganini va HOMA-IR fenotipga qarab farqlanishini ko‘rsatgan [8]. Mansour va hammualliflarining 2023-yildagi tadqiqotida ham TPSli ayollar insulinrezistentlik mavjud yoki mavjud emasligiga qarab klinik-metabolik jihatdan farqlanishi qayd etilgan [5]. Bizning tanlamamizda HOMA-IR yuqoriligi 51,9% bo‘lib, ushbu ko‘rsatkich xalqaro tadqiqotlarda keltirilgan diapazon bilan mos keladi.

HOMA-IR bo‘yicha kesish nuqtasi masalasi alohida e’tibor talab qiladi. Tadqiqotimizda HOMA-IR ≥2,5 insulinrezistentlik mezoni sifatida qabul qilindi. Adabiyotlarda HOMA-IR uchun yagona universal cut-off mavjud emas; u populyatsiya, yosh, etnik xususiyat, tana vazni va metodologiyaga qarab farqlanishi mumkin [13,14]. Biernacka-Bartnik va hammualliflari 2023-yilda TPSli 854 ayol ma’lumotlari asosida HOMA-IRning empirik kesish nuqtalarini baholagan va HOMA-IR cut-off qiymatlari klinik markerlarga qarab o‘zgarishi mumkinligini ko‘rsatgan [13]. Shu sababli HOMA-IR ≥2,5 klinik amaliyotda foydali orientir bo‘lsa-da, uni mutlaq diagnostik mezon emas, balki metabolik xavfni baholovchi ko‘rsatkich sifatida talqin qilish maqsadga muvofiqdir.

Tadqiqotimizda TVI HOMA-IR guruhlari o‘rtasida statistik farq bermadi. Bu natija bir tomondan tanlamaning nisbatan kichikligi va TVI diapazonining cheklanganligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Ikkinchi tomondan, TPSda insulinrezistentlik faqat ortiqcha tana vazni bilan izohlanmasligini ko‘rsatadi. 2025-yilda e’lon qilingan sharhda TPSning o‘zi ham 2-tip qandli diabet xavfi uchun mustaqil omil bo‘lishi mumkinligi, ayrim populyatsiyalarda BMI normal bo‘lgan ayollarda ham metabolik xavf saqlanishi ta’kidlangan [15]. Glintborg va hammualliflari ham normal vaznli TPSli ayollarda 2-tip qandli diabet xavfi va insulinrezistentlik masalasi klinik e’tibordan chetda qolmasligi kerakligini qayd etgan [16].

Ushbu tadqiqotning asosiy klinik ahamiyati shundaki, normal glyukoza va normal HbA1c mavjudligi TPSli bemorda metabolik xavf yo‘qligini kafolatlamaydi. Bizning natijamizga ko‘ra, glyukoza va HbA1c normal bo‘lgan ayollarning deyarli yarmida HOMA-IR yuqori bo‘lgan. Bu esa klinik amaliyotda TPSli ayollarda glyukozaga asoslangan skriningdan tashqari insulin va HOMA-IRni ham baholash zarurligini ko‘rsatadi. Biroq bu tavsiya xalqaro tavsiyalar bilan ehtiyotkor muvozanatda talqin qilinishi kerak: tavsiyalar HOMA-IRni glikemik statusni aniqlash uchun majburiy test sifatida tavsiya qilmaydi, lekin IR TPSning muhim xususiyati ekanini tan oladi [1]. Shuning uchun HOMA-IRni diabet tashxisi uchun emas, balki metabolik xavfni erta stratifikatsiya qilish va individual profilni baholash uchun qo‘shimcha ko‘rsatkich sifatida ishlatish mantiqan to‘g‘ri bo‘ladi.

Mazkur ishning yana bir muhim jihati O‘zbekiston va Markaziy Osiyo sharoitida normoglikemik insulinrezistentlik masalasini mahalliy klinik material asosida ko‘rsatishidir. Mavjud xalqaro adabiyotlarda TPS va insulinrezistentlik keng o‘rganilgan bo‘lsa-da, aksariyat ishlar umumiy insulinrezistentlik, fenotiplar, semizlik yoki kardiometabolik xavfga qaratilgan [2,5,8,17]. Normal glyukoza va HbA1c fonida HOMA-IR yuqoriligi esa amaliy jihatdan muhim bo‘lsa-da, ko‘plab klinik muassasalarda alohida tahlil qilinmaydi. Shu sababli ushbu tadqiqot mahalliy amaliyotda metabolik xavfni chuqurroq baholash zaruratini asoslaydi.

Natijalar kardiometabolik xavf nuqtayi nazaridan ham muhimdir. So‘nggi meta-tahlillar va sharhlar TPSli ayollarda yurak-qon tomir kasalliklari, metabolik sindrom va 2-tip qandli diabet xavfi yuqori ekanini ko‘rsatmoqda [17,18]. Tay va hammualliflarining 2024-yildagi tizimli adabiyotlar sharhi va meta-analiz ishi 2023-yilgi TPS tavsiyalari uchun asos bo‘lib, TPSni klinik yurak-qon tomir xavfi bilan bog‘liq holat sifatida ko‘rib chiqish zarurligini ta’kidlagan [17]. Shuning uchun reproduktiv yoshdayoq insulinrezistentlikni erta aniqlash uzoq muddatli profilaktika nuqtayi nazaridan ham ahamiyatlidir.

Tadqiqotning kuchli tomoni shundaki, unda TPSli ayollarda glyukoza, HbA1c, insulin va HOMA-IR o‘rtasidagi nomuvofiqlik bevosita baholandi. Ayniqsa normal glikemik ko‘rsatkichlar fonida HOMA-IR yuqoriligi ulushi alohida hisoblandi. Bu yondashuv klinik amaliyotga yaqin bo‘lib, shifokor uchun muhim savolga javob beradi: “glyukoza va HbA1c normal bo‘lgan TPSli bemorda insulinrezistentlik yashirin qolishi mumkinmi?” Mazkur tadqiqot natijalari bu savolga ijobiy javob beradi.

Shu bilan birga, tadqiqotning ayrim cheklovlari mavjud. Birinchidan, tadqiqot retrospektiv dizaynga ega bo‘lib, sabab-oqibat bog‘liqligini isbotlash imkonini bermaydi. Ikkinchidan, tanlama hajmi nisbatan cheklangan va nazorat guruhi mavjud emas. Uchinchidan, OGTT bajarilmagani sababli och qoringa glyukoza va HbA1c normal bo‘lgan bemorlarda postprandial glyukoza buzilishlarini baholash imkoni bo‘lmadi. To‘rtinchidan, HOMA-IR cut-off qiymati populyatsiyaga bog‘liq bo‘lishi mumkin; shu sababli natijalarni boshqa populyatsiyalarga umumlashtirishda ehtiyotkorlik talab etiladi. Kelgusida prospektiv dizayndagi, OGTT, lipid profili, bel aylanishi va androgen fenotiplari kiritilgan kengroq tadqiqotlar o‘tkazish maqsadga muvofiqdir.

Umuman olganda, tadqiqot natijalari TPSli ayollarda insulinrezistentlik ko‘p hollarda normoglikemiya fonida kechishini ko‘rsatdi. Glyukoza va HbA1c normal bo‘lishi HOMA-IR yuqoriligini istisno qilmaydi. Shu sababli reproduktiv yoshdagi TPSli ayollarda metabolik xavfni baholashda och qoringa insulin va HOMA-IR ko‘rsatkichlarini qo‘shimcha ravishda aniqlash klinik jihatdan asosli yondashuv bo‘lishi mumkin.

Xulosa.

O‘tkazilgan retrospektiv tadqiqot natijalari tuxumdonlar polikistozi sindromi bo‘lgan reproduktiv yoshdagi ayollarda insulinrezistentlik normal glikemik ko‘rsatkichlar fonida ham keng uchrashi mumkinligini ko‘rsatdi. Umumiy tanlamada HOMA-IR ≥2,5 bo‘lgan bemorlar ulushi 51,9% ni tashkil etdi, bu esa TPSda metabolik xavfni erta aniqlash zarurligini tasdiqlaydi.

Tadqiqotning eng muhim natijasi shundan iboratki, och qoringa glyukoza va HbA1c ko‘rsatkichlari bir vaqtning o‘zida normal bo‘lgan ayollarning 47,9%ida HOMA-IR yuqori aniqlandi. Bu holat normoglikemiya insulinrezistentlik yo‘qligini to‘liq istisno qilmasligini va odatiy glikemik skrining ko‘rsatkichlari TPSli bemorlarda metabolik xavfni yetarlicha aks ettirmasligi mumkinligini ko‘rsatadi.

HOMA-IR yuqori bo‘lgan guruhda och qoringa insulin darajasi sezilarli yuqori bo‘ldi, HbA1c esa guruhlar o‘rtasida statistik ahamiyatli farq ko‘rsatmadi. Ushbu natijalar kompensator giperinsulinemiyaning TPSda erta metabolik buzilish sifatida namoyon bo‘lishi mumkinligini, HbA1c esa ushbu bosqichda insulinrezistentlikni yetarli darajada aks ettirmasligini tasdiqlaydi.

Shunday qilib, TPS bilan og‘rigan reproduktiv yoshdagi ayollarda metabolik xavfni baholashda faqat och qoringa glyukoza va HbA1c ko‘rsatkichlariga tayanish yetarli emas. Och qoringa insulin va HOMA-IR ko‘rsatkichlarini qo‘shimcha baholash normoglikemik insulinrezistentlikni erta aniqlash, bemorlarni metabolik xavf bo‘yicha stratifikatsiya qilish va individual profilaktik-davolash yondashuvini belgilashda klinik ahamiyatga ega bo‘lishi mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E., Dokras A., Moran L.J., Piltonen T.T., et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2023; 108(10):2447–2469. doi:10.1210/clinem/dgad463.
2. Stener-Victorin E., Teede H., Norman R.J., Legro R., Goodarzi M.O., Dokras A., Laven J., et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2024;10(1):27. doi:10.1038/s41572-024-00511-3.
3. Zhao H., Zhang J., Cheng X., Nie X., He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. J Ovarian Res. 2023;16:9. doi:10.1186/s13048-022-01091-0.
4. Amisi C.A. Markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome women: an update. World J Diabetes. 2022;13(3):129–149. doi:10.4239 /wjd. v13.i3.129.
5. Mansour A., Mirahmad M., Aghajanova L., et al. Risk factors for insulin resistance related to polycystic ovarian syndrome in Iranian population. Sci Rep. 2023; 13:9446. doi:10.1038/s41598-023-375 13-2.
6. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7): 412–419. doi:10.1007/BF00280883.
7. Tosi F., Bonora E., Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. Hum Reprod. 2017;32(12):2515–2521. doi: 10.1093/humrep/dex308.
8. Szkodziak P., Szkodziak F., Trzeciak K., Woźniak S., Mlynarczyk M., Paszkowski T. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome phenotypes and the vicious cycle model in its etiology. Sci Rep. 2025. doi:10.1038/s41598-025-26718-2.
9. Lerchbaum E., Schwetz V., Giuliani A., Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. Hum Reprod. 2013;28 (9):2537–2544. doi:10.1093/humrep/det255.
10. Goldberg A., Fruhbeck G., Teede H.J., et al. Anti-obesity pharmacological agents for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis to inform the 2023 international evidence-based guideline. Obes Rev. 2024;25(4):e13653.
11. Belsti Y., Enticott J., Azumah R., Tay C.T., Moran L.J., Ma R.C.W., et al. Diagnostic accuracy of oral glucose tolerance tests, fasting plasma glucose and haemoglobin A1c for type 2 diabetes in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2024;18 (1):102970. doi:10.1016/j.dsx.2024.102970.
12. Parker J., Briden L., Gersh F.L. Recognizing the Role of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: A Paradigm Shift from a Glucose-Centric Approach to an Insulin-Centric Model. J Clin Med. 2025;14(12):4021. doi:10.3390/jcm14124021.
13. Biernacka-Bartnik A., Kocełak P., Owczarek A.J., Chudek J., Olszanecka-Glinianowicz M. The cut-off value for HOMA-IR discriminating insulin resistance based on the SHBG level in women with polycystic ovary syndrome. Front Med. 2023; 10:11 00547. doi:10.3389/fmed.2023.1100547.
14. Lewandowski K.C., Płusajska J., Horzelski W., Bieniek E., Lewiński A. How much insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Comparison of HOMA-IR and insulin resistance index. Arch Med Sci. 2019;15(3):613–618.
15. Prosperi S., Chiarelli F. Insulin resistance, metabolic syndrome and polycystic ovaries: an intriguing conundrum. Front Endocrinol. 2025; 16:16 69716. doi:10.3389/fendo.2025.1669716.
16. Glintborg D., Kolster N.D., Ravn P., Andersen M.S. Prospective Risk of Type 2 Diabetes in Normal Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. Biomedicines. 2022;10(6):1455. doi:10.33 90/biomedicines10061455.
17. Tay C.T., Mousa A., Teede H.J., et al. 2023 International evidence-based PCOS guideline update: insights from a systematic review and meta-analysis on elevated clinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. J Am Heart Assoc. 2024;13:e033572. doi:10.1161/JAHA.123.033572.
18. Pililis S., Lampsas S., Kountouri A., Pliouta L., Korakas E., Livadas S., et al. The Cardiometabolic Risk in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. Medicina. 2024;60(10):1656. doi:10.33 90/medicina60101656.

UDC: 616.858-008.6 + 612.397

UCH SHOXLI NERV NEVRALGIYASIDA OG‘RIQNING XRONIZATSIYASI VA VEGETATIV-PSIXOEMOTSIONAL DISFUNKSIYANING NEYROBIOLOGIK ASOSLARI

Xodjiyeva Dilbar Tadjiyevna – t.f.d., professor
Muhamadiyeva Ferangiz Shuxratovna – Ph.D. doktoranti
Buxoro davlat tibbiyot institute (Buxoro, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Uch shoxli nerv nevralgiyasi (UShNN) yuz sohasida qisqa davom etuvchi, takrorlanuvchi, bir tomonlama va nihoyatda kuchli paroksizmal og‘riq xurujlari bilan namoyon bo‘ladigan neyropatik og‘riq sindromidir. Kasallikning klassik shaklida trigeminal nerv ildizining kirish zonasidagi neyrovaskulyar kompressiya va fokal demiyelinizatsiya asosiy periferik patogenetik mexanizmlar hisoblanadi. Biroq zamonaviy neyrofiziologik, neyroimaging va klinik tadqiqotlar UShNNning klinik fenotipini faqat periferik shikastlanish bilan izohlash yetarli emasligini ko‘rsatmoqda. Takrorlanuvchi patologik afferent impulsatsiya trigeminal miya ustuni kompleksida, talamusda, insula va oldingi singulyar korteksda, prefrontal va limbik tizimlarda, shuningdek og‘riqni tushuvchi nazorat qiluvchi tizimlarda funksional va strukturaviy qayta tashkil topishni yuzaga keltirishi mumkin [1–8] .Markaziy sensibilizatsiya UShNNda og‘riqning xronizatsiyasini tushuntiruvchi ehtimoliy mexanizmlardan biridir. Miqdoriy sensor testlash (QST) tadqiqotlarida odatiy nevrologik tekshiruv bilan aniqlanmaydigan ikki tomonlama termal va og‘riq sezgirligi o‘zgarishlari aniqlangan. 2026-yilgi tadqiqotda 65 nafar UShNN bemorida ikki tomonlama termal gipesteziya va og‘riq giperesteziyasi, mexanik giperalgeziya hamda termal giperalgeziya fenotiplari aniqlangan; sensor yo‘qotish fenotipi natriy-kanal blokatorlariga yomonroq javob bilan bog‘langan [9]. Neyroimaging tadqiqotlari talamus, singulyar korteks, insula, striatum, frontal korteks, temporal sohalar va miyacha kabi og‘riqni qayta ishlash tarmoqlarida strukturaviy va funksional o‘zgarishlarni ko‘rsatgan [10–13] .Vegetativ nerv tizimi ham ushbu patologik jarayonning muhim komponentidir. Eksperimental og‘riq sharoitida UShNN bemorlarida simpatik yurak faolligining kuchliroq ortishi va parasimpatik faollikning kamayishi kuzatilgan [14]. Bu holat vegetativ tizimning doimiy yetishmovchiligidan ko‘ra og‘riqqa bo‘lgan reaktivlikning o‘zgarishi sifatida qaralishi mumkin .UShNNning psixoemotsional oqibatlari ham klinik jihatdan muhimdir. Sistematik sharhlar va populyatsion tadqiqotlarda xavotir, depressiv simptomlar, uyqu buzilishlari, funksional cheklanish va hayot sifatining pasayishi yuqori darajada qayd etilgan [15–18]. Ayniqsa, og‘riq xurujining oldindan aytib bo‘lmasligi anticipator xavotirni kuchaytiradi; bemor ovqatlanish, gapirish, tish yuvish, yuzga tegish yoki ijtimoiy muloqotdan qochishi mumkin. Natijada og‘riq–xavotir–uyqu buzilishi–vegetativ qo‘zg‘alishdan iborat o‘zaro kuchayuvchi patofiziologik sikl shakllanadi .Mazkur obzorda UShNNda periferik trigeminal patologiya, neyrovaskulyar kompressiya, markaziy sensibilizatsiya, neyroplastiklik, vegetativ disfunksiya, xavotir, depressiya, uyqu buzilishi va funksional nogironlikning o‘zaro bog‘liqligi tahlil qilinadi. Og‘riqning xronizatsiyasini periferik va markaziy mexanizmlarning dinamik o‘zaro ta’siri sifatida baholashga asoslangan integrativ neyrobiologik model taklif etiladi.*

Kalit so‘zlar: *uch shoxli nerv nevralgiyasi; markaziy sensibilizatsiya; og‘riq xronizatsiyasi; neyroplastiklik; vegetativ disfunksiya; simpatik nerv tizimi; xavotir; depressiya; uyqu buzilishi; miqdoriy sensor testlash; neyroimaging; neyropatik og‘riq.*

CLINICAL AND NEUROBIOLOGICAL CORRELATES OF PAIN CHRONIFICATION AND AUTONOMIC-PSYCHOEMOTIONAL DYSFUNCTION IN TRIGEMINAL NEURALGIA

Khodjiyeva Dilbar Tadjiyevna – D.M.Sc., professor
Mukhamadieva Ferangiz Shukhratovna – Ph.D. candidate
Bukhara state Medical University (Bukhara, Uzbekistan)

Abstract. Trigeminal *neuralgia (TN) is a severe neuropathic facial pain disorder characterized by recurrent unilateral paroxysmal attacks of electric shock-like, stabbing, or shooting pain. Classical TN is frequently associated with neurovascular compression and focal demyelination of the trigeminal root entry zone. Nevertheless, accumulating clinical, neurophysiological and neuroimaging evidence suggests that peripheral pathology alone cannot explain the persistence, variability and multidimensional burden of the disease [1–8]. Repeated pathological trigeminal afferent activity may induce neuroplastic changes within the trigeminal brainstem complex, thalamocortical circuits, limbic structures, insular and cingulate cortices, and descending pain-modulatory systems. Quantitative sensory testing has demonstrated bilateral abnormalities of thermal and pain processing, suggesting that central sensory modulation may occur even in the absence of clinically evident neurological deficits [9]. Recent QST data from 65 patients with classical or idiopathic TN demonstrated bilateral thermal hypoesthesia and pain hyperesthesia, with mechanical and thermal hyperalgesic phenotypes and a sensory-loss phenotype associated with*

poorer response to sodium-channel blockers [9]. Neuroimaging studies further demonstrate that TN is associated with alterations in distributed pain networks rather than a single "pain centre". Structural and functional changes have been reported in the thalamus, insula, cingulate cortex, striatum, frontal and temporal regions, cerebellum and other structures involved in sensory discrimination, salience attribution, affective processing and descending modulation of pain [10–13]. Autonomic dysfunction represents another clinically relevant dimension. Experimental pain studies have shown increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiac reactivity in patients with TN [14]. Psychological morbidity is also substantial. TN is associated with anxiety, depressive symptoms, sleep disturbance, functional limitations and impaired quality of life [15–18]. Importantly, psychological and autonomic abnormalities should not be interpreted as evidence that TN is primarily a psychiatric disorder. Rather, they may represent interacting components of a multidimensional pain network. The present review synthesizes contemporary evidence concerning peripheral trigeminal pathology, central sensitization, pain chronification, autonomic reactivity, anxiety, depression, sleep disturbance and functional disability. An integrated neurobiological model is proposed in which peripheral trigeminal pathology initiates abnormal nociceptive signalling, while central plasticity, autonomic activation and psychoemotional factors determine persistence and clinical severity.

Keywords: *trigeminal neuralgia; central sensitization; pain chronification; neuroplasticity; autonomic dysfunction; anxiety; depression; sleep disturbance; quantitative sensory testing; neuropathic pain; neuroimaging.*

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХРОНИЗАЦИИ БОЛИ И ВЕГЕТАТИВНО-ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Ходжиева Дильбар Таджиевна – д.м.н., профессор
Мухамадиева Ферангиз Шухратовна – Ph.D., докторант
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Невралгия тройничного нерва (НТН) представляет собой нейропатический болевой синдром, характеризующийся кратковременными, рецидивирующими, односторонними и чрезвычайно интенсивными пароксизмами боли в области лица. При классической форме заболевания нейроваскулярная компрессия в зоне входа корешка тройничного нерва в ствол мозга и очаговая демиелинизация рассматриваются как основные периферические патогенетические механизмы. Однако современные нейрофизиологические, нейровизуализационные и клинические исследования свидетельствуют о том, что клинический фенотип НТН не может быть полностью объяснён исключительно периферическим поражением. Повторяющаяся патологическая афферентная импульсация может приводить к функциональной и структурной реорганизации тригеминального комплекса ствола мозга, таламуса, островковой и передней поясной коры, префронтальных и лимбических структур, а также нисходящих систем контроля боли [1–8] .Центральная сенситизация рассматривается как один из вероятных механизмов, участвующих в хронизации боли при НТН. В исследованиях с использованием количественного сенсорного тестирования (QST) выявлены двусторонние изменения термальной и болевой чувствительности, которые могут не определяться при стандартном неврологическом обследовании. В исследовании 2026 года с участием 65 пациентов с НТН были выявлены двусторонняя термальная гипестезия и гиперестезия боли, а также фенотипы механической и термальной гипералгезии; сенсорный фенотип с преобладанием потери чувствительности ассоциировался с менее выраженным ответом на блокаторы натриевых каналов [9]. Нейровизуализационные исследования выявили структурные и функциональные изменения в таламусе, поясной коре, островковой коре, стриатуме, лобной коре, височных областях и мозжечке — структурах, участвующих в формировании и модуляции боли [10–13]. Вегетативная нервная система также является важным компонентом данного патологического процесса. В условиях экспериментальной болевой стимуляции у пациентов с НТН наблюдалось более выраженное увеличение симпатической сердечной активности и снижение парасимпатической активности [14]. Данное состояние может рассматриваться не столько как постоянная вегетативная недостаточность, сколько как изменение реактивности вегетативной нервной системы на болевой стимул.*

Психоэмоциональные последствия НТН также имеют существенное клиническое значение. Систематические обзоры и популяционные исследования демонстрируют высокую частоту тревожных расстройств, депрессивной симптоматики, нарушений сна, функциональных ограничений и снижения качества жизни [15–18]. В частности, непредсказуемость возникновения болевого приступа способствует формированию антиципаторной тревоги; пациенты могут избегать приёма пищи, разговора, чистки зубов, прикосновений к лицу и социальных контактов. В результате формируется взаимно усиливающийся патофизиологический цикл, включающий боль, тревогу, нарушение сна и вегетативное возбуждение.

В настоящем обзоре анализируется взаимосвязь периферической тригеминальной патологии, нейроваскулярной компрессии, центральной сенситизации, нейропластичности, вегетативной дисфункции, тревоги, депрессии, нарушений сна и функциональной инвалидизации при НТН. Предлагается интегративная нейробиологическая модель хронизации боли, основанная на динамическом взаимодействии периферических и центральных механизмов.

Ключевые слова: *невралгия тройничного нерва; центральная сенситизация; хронизация боли; нейропластичность; вегетативная дисфункция; симпатическая нервная система; тревога; депрессия; нарушения сна; количественное сенсорное тестирование; нейровизуализация; нейропатическая боль.*

Kirish. Uch shoxli nerv nevralgiyasi eng og‘ir va nogironlikka olib keluvchi kraniofasial og‘riq sindromlaridan biri hisoblanadi. Kasallikning asosiy klinik belgisi — uch shoxli nervning bir yoki bir nechta shoxlari innervatsiya qiladigan sohada takrorlanuvchi, juda kuchli, qisqa davom etuvchi, elektr toki urgandek yoki sanchuvchi og‘riq xurujlaridir [1–3] .2026-yilda e’lon qilingan global sistematik sharh va meta-regressiya 1945–2024-yillar oralig‘idagi 17 ta tadqiqot va 170 milliondan ortiq ishtirokchini qamrab olgan. Unda UShNNning global yig‘ma insidensiyasi 100 000 kishi-yiliga 25,33 holat, yillik prevalensi esa 100 000 aholiga 45,38 holat deb baholangan. Kasallik ayollarda ko‘proq uchrashi va yuqori yosh guruhlarida ko‘payishi qayd etilgan [1]. Kasallik nisbatan kam uchrasa-da, uning bemor hayotiga ta’siri juda katta. Og‘riq xuruji chaynash, yutish, gapirish, yuzni yuvish, tish yuvish kabi kundalik faoliyatlarni cheklaydi. Eng muhim jihatlardan biri shundaki, xurujlar ko‘pincha oddiy sensor stimullar bilan qo‘zg‘aladi. Bu hodisa trigeminal afferent signalning markaziy nerv tizimida patologik tarzda transformatsiyalanayotganini ko‘rsatadi [2,3]. UShNNni faqat periferik nerv patologiyasi sifatida ko‘rish an’anaviy modelni haddan tashqari soddalashtiradi. So‘nggi yillarda markaziy sensibilizatsiya, neyroplastiklik, og‘riqning tushuvchi nazorati, vegetativ reaktivlik va psixoemotsional modulyatsiya tushunchalari ushbu kasallik patogenezining ajralmas komponentlariga aylanmoqda [7,8,19] .Shu nuqtai nazardan, “og‘riqning xronizatsiyasi” tushunchasi alohida ahamiyatga ega. UShNNda og‘riq xurujlari dastlab periferik neyrovaskulyar konflikt bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin, biroq takroriy patologik afferent oqim markaziy nerv tizimida barqaror neyroplastik o‘zgarishlarni shakllantirishi ehtimoldan xoli emas. Natijada bemorda faqat paroksizmal og‘riq emas, balki doimiy hamroh og‘riq, allodiniya, giperalgeziya, sensor buzilishlar, uyqu buzilishi, xavotir va depressiv simptomlar paydo bo‘lishi mumkin [20,21].

Uch shoxli nerv nevralgiyasining klinik-fenotipik xususiyatlari

UShNN zamonaviy tasnif bo‘yicha klassik, ikkilamchi va idiopatik shakllarga ajratiladi [4]. Klassik shaklda trigeminal nerv ildizida neyrovaskulyar konfliktga mos morfologik o‘zgarishlar mavjud bo‘ladi. Ikkilamchi shakl esa ko‘p skleroz, o‘sma yoki boshqa markaziy/periferik patologiyalar bilan bog‘liq. Idiopatik shaklda esa tipik klinik fenotip mavjud bo‘lsa-da, etiologik substrat aniq belgilanmaydi [4,5] .Klinik jihatdan V2 va V3 shoxlarining zararlanishi ko‘proq uchraydi. Maarbjerg va hamkorlarining 158 bemorni qamrab olgan prospektiv tadqiqotida 69% bemorda faqat ikkinchi va/yoki uchinchi trigeminal shox zararlangani aniqlangan [20]. Tadqiqotning yana bir muhim natijasi — 49% bemorda paroksizmal og‘riqqa qo‘shimcha ravishda doimiy og‘riq mavjud bo‘lganidir. 31% bemorda vegetativ simptomlar, 29% bemorda esa sensor o‘zgarishlar aniqlangan [20]. Bu ma’lumotlar UShNNning klassik “faqat qisqa paroksizmal og‘riq” modelidan ancha murakkab ekanini ko‘rsatadi .Doimiy hamroh og‘riqning mavjudligi ayniqsa muhim. U markaziy sensibilizatsiya, periferik afferent faollikning davom etishi yoki trigeminal tizimning neyroplastik qayta tashkil topishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin [21].

Periferik patogenez: neyrovaskulyar konflikt va demiyelinizatsiya

Klassik UShNN patogenezining asosiy modeli trigeminal nerv ildizining root entry zone sohasida neyrovaskulyar kompressiya bilan bog‘liq [6]. Mazkur soha markaziy va periferik miyelin chegarasi almashadigan anatomik segment bo‘lib, mexanik bosimga nisbatan sezgir hisoblanadi.

Love va Coakham tomonidan olib borilgan neyropatologik tadqiqotlarda trigeminal nerv ildizining proksimal markaziy qismida demiyelinizatsiya aniqlangan. Mualliflar ushbu demiyelinizatsiyani ko‘pincha arteriya yoki vena tomonidan beriladigan kompressiya bilan bog‘lagan [6].

Demiyelinizatsiya natijasida akson membranasining elektr xususiyatlari o‘zgaradi. Natijada:

1. ektopik impulsatsiya;
2. aksonlararo ephaptik uzatilish;
3. mexanosensitivlikning ortishi;
4. yuqori chastotali patologik discharge;
5. trigeminal miya ustuniga haddan tashqari afferent oqim yuzaga kelishi mumkin [6,7,22].

Devor va hamkorlari tomonidan ilgari surilgan “ignition hypothesis” trigeminal afferentlarning patologik tarzda “yonib ketishi”ni UShNNning paroksizmal xususiyatini tushuntiruvchi mexanizmlardan biri sifatida ko‘rsatadi [22] .Ammo neyrovaskulyar kontaktning o‘zi simptomatik UShNN mavjudligini anglatmaydi. Shu sababli MRTda aniqlangan tomir-nerv kontaktini klinik fenotip bilan birgalikda baholash zarur [4,5].

Markaziy sensibilizatsiya: periferiyadan markaziy neyroplastikaga. Markaziy sensibilizatsiya — markaziy nociseptiv neyronlarning afferent stimullarga javobchanligi ortishi bilan tavsiflanadigan murakkab neyrofiziologik holatdir. Uning klinik ko‘rinishlariga giperalgeziya, allodiniya, temporal summatsiya, retseptiv maydonlarning kengayishi va takroriy stimullarga javobning kuchayishi kiradi [19,23] .UShNNda markaziy sensibilizatsiya barcha bemorlarda bir xil darajada namoyon bo‘ladi, degan xulosaga kelish hali erta. Biroq mavjud ma’lumotlar ayrim bemorlarda markaziy sensor qayta ishlashning o‘zgarishini ko‘rsatmoqda [8,9].

2026-yilgi De Stefano va hamkorlari tadqiqotida 65 nafar klassik yoki idiopatik UShNN bemori QST yordamida tekshirilgan. Bemorlarning umumiy guruhida ikki tomonlama termal gipesteziya va og‘riq giperesteziyasi aniqlangan. Mexanik giperalgeziya 49%, termal giperalgeziya 35% bemorda aniqlangan. Sensor yo‘qotish fenotipiga ega bemorlarda natriy-kanal blokatorlariga javob yomonroq bo‘lgan [9].

Trigeminal miya ustuni kompleksi va markaziy amplifikatsiya. Periferik trigeminal afferentlar trigeminal spinal yadro kompleksida sinaps hosil qiladi. Takroriy kuchli afferent impulsatsiya ushbu kompleksning neyronal qo‘zg‘aluvchanligini oshirishi mumkin .Bu jarayonda NMDA-retseptorlar, glutamatergik uzatish, substance P, CGRP, mikroglial faollik va neyroinflammasion mexanizmlar ishtirok etishi mumkin [19,22] .Markaziy sensibilizatsiya shakllangach, avval og‘riqsiz bo‘lgan mexanik afferent signal ham kuchli nociseptiv javobni chaqirishi mumkin. Klinik jihatdan bu allodiniya va trigger zonalarning paydo bo‘lishi bilan ifodalanadi .Shu sababli “trigger zone” hodisasini oddiy periferik gipersezuvchanlik sifatida emas, balki periferik va markaziy neyronal tarmoqlarning o‘zaro kuchayishi sifatida talqin qilish maqsadga muvofiq.

Neyroimaging: UShNNda “og‘riq tarmog‘i”ning qayta tashkil topishi. Zamonaviy neyroimaging UShNNni bitta anatomik o‘choq bilan cheklab bo‘lmasligini ko‘rsatmoqda .Henssen va hamkorlarining sistematik sharhi va meta-tahlilida UShNN va trigeminal neyropatik og‘riqda kulrang modda zichligi hamda funksional bog‘lanishning bir qator miya strukturalarida o‘zgarishi aniqlangan [10]. Tadqiqotda talamus, insula, singulyar korteks, striatum, frontal va boshqa sohalar bilan bog‘liq o‘zgarishlar tahlil qilingan. Kulrang modda hajmi bo‘yicha boshqa meta-tahlilda 13 ta tadqiqot va 407 nafar UShNN bemori tahlil qilingan. Bazal gangliyalar, nucleus accumbens, kaudat yadrosi, amigdala, singulyar korteks, talamus, insula va yuqori temporal girusda o‘zgarishlar qayd etilgan [11]. 2025-yilgi meta-tahlil esa 13 ta strukturaviy tadqiqotdagi 538 bemor va 11 ta resting-state funksional bog‘lanish tadqiqotidagi 368 bemorni qamrab olib, chap talamusdagi o‘zgarishlarni nisbatan izchil topilma sifatida ko‘rsatgan [12]. Talamusning ahamiyati alohida ta’kidlanishi kerak. U periferik va miya ustuni afferent ma’lumotlarini kortikal darajada qayta ishlash uchun muhim integrativ tuzilma hisoblanadi. Talamik disfunksiya sensory-discriminative va affective-motivational komponentlarning birgalikda o‘zgarishiga olib kelishi mumkin .Insula esa tananing ichki holatini, og‘riq intensivligini va salience komponentini integratsiya qiladi. Oldingi singulyar korteks og‘riqning affektiv komponenti bilan bog‘liq bo‘lsa, prefrontal korteks kognitiv nazorat, anticipatsiya va og‘riqni baholashda qatnashadi .Shunday qilib, UShNNda “og‘riq markazi” emas, balki **distribyutiv og‘riq tarmog‘i** qayta tashkil topadi.

Og‘riqning xronizatsiyasi va neyroplastiklik. Og‘riqning xronizatsiyasi vaqtning oddiy o‘tishi emas, balki nerv tizimining funksional va strukturaviy qayta tashkil topish jarayonidir .UShNNda xronizatsiyani shartli ravishda quyidagi bosqichlarga ajratish mumkin:

1-bosqich — periferik boshlanish. Neyrovaskulyar kompressiya yoki boshqa patologik jarayon trigeminal afferentlarning qo‘zg‘aluvchanligini oshiradi.

2-bosqich — patologik impulsatsiya. Demiyelinizatsiyalangan tolalarda ektopik discharge va ephaptik uzatish yuzaga keladi.

3-bosqich — markaziy kuchayish. Trigeminal miya ustuni kompleksida neyronal javob amplitudasi va davomiyligi oshadi.

4-bosqich — yuqori darajadagi neyroplastiklik. Talamokortikal, limbik va prefrontal tarmoqlarda funksional qayta tashkil topish rivojlanadi.

5-bosqich — psixoemotsional va vegetativ integratsiya. Og‘riq xavotir, uyqu buzilishi, vegetativ qo‘zg‘alish va xulqiy qochish bilan mustahkamlanadi.

Natijada bemorda og‘riqni kutishning o‘zi vegetativ va limbik tizimni faollashtirishi mumkin.

Vegetativ nerv tizimining roli. Og‘riq va vegetativ nerv tizimi o‘zaro chambarchas bog‘langan. Gipotalamus, amigdala, periaqueductal gray va miya ustuni yadrolari og‘riqni modulyatsiya qilish bilan birga vegetativ javoblarni ham boshqaradi [25] .Léonard va hamkorlari 12 nafar klassik UShNN bemori va 12 nafar sog‘lom nazorat guruhida sovuq pressor testi yordamida vegetativ javobni o‘rgangan. Bazal holatda guruhlar o‘rtasida sezilarli farq bo‘lmagan. Biroq og‘riqli stimulyatsiya vaqtida UShNN bemorlarida yurak simpatik faolligi kuchliroq oshgan va parasimpatik faollik ko‘proq pasaygan [14]. Bu natija muhim konseptual xulosaga olib keladi: UShNNdagi vegetativ buzilish doimiy vegetativ yetishmovchilik emas, balki og‘riqqa bo‘lgan vegetativ reaktivlikning patologik kuchayishi bo‘lishi mumkin.

Uyqu buzilishi va og‘riq xronizatsiyasi. Uyqu og‘riqni markaziy modulyatsiya qilishning muhim biologik komponentidir. Uyquning yetarli emasligi og‘riq sezgirligini oshirishi, stress tizimini faollashtirishi va emotsional regulyatsiyani yomonlashtirishi mumkin .UShNN bo‘yicha populyatsion ma’lumotlarda uyqu buzilishi xavfining oshishi qayd etilgan [16]. 2025-yildagi klinik ma’lumotlar ham yuz neyropatik og‘riqlari, uyqu, psixososial omillar va og‘riq o‘rtasidagi murakkab munosabatlarni ko‘rsatmoqda [26] .Uyqu buzilishining ikki tomonlama mexanizmi mavjud:

UShNN → uyquning buzilishi → markaziy og‘riq sezgirligining oshishi → og‘riqning kuchayishi → yana uyquning buzilishi.

Shu sababli UShNN bemorini baholashda faqat og‘riq intensivligini aniqlash yetarli emas. Uyqu davomiyligi, uyquga ketish qiyinligi, tungi uyg‘onishlar va kunduzgi uyquchanlik ham baholanishi kerak.

Xulosa. Uch shoxli nerv nevralgiyasi klassik ravishda neyrovaskulyar kompressiya va trigeminal nerv ildizining fokal demiyelinizatsiyasi bilan izohlanadi. Biroq zamonaviy ma’lumotlar ushbu modelni kengaytirish zarurligini ko‘rsatmoqda .Periferik trigeminal patologiya ko‘plab bemorlarda kasallikning boshlang‘ich mexanizmi bo‘lishi mumkin. Takroriy patologik afferent impulsatsiya esa trigeminal miya ustuni kompleksi, talamus, insula, singulyar korteks, prefrontal va limbik tizimlarda neyroplastik o‘zgarishlarni yuzaga keltirishi mumkin [6–13] .QST tadqiqotlarida aniqlangan ikki tomonlama termal va og‘riq sezgirligi o‘zgarishlari markaziy sensor qayta ishlashning klinik jihatdan ahamiyatli bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi [9]. Neyroimaging ma’lumotlari esa UShNNni yagona anatomik o‘choq bilan emas, balki tarqalgan og‘riq tarmog‘i disfunksiyasi bilan tavsiflash zarurligini ko‘rsatmoqda [10–13] .Vegetativ tizimda og‘riqli stimulyatsiyaga nisbatan simpatik javobning kuchayishi va parasimpatik javobning kamayishi aniqlangan [14]. Xavotir, depressiya va uyqu buzilishlari esa UShNNning muhim klinik komponentlari bo‘lib, ular og‘riq bilan ikki tomonlama munosabatda bo‘ladi [15–18]. Ushbu konsepsiya klinik amaliyotda multidimensional diagnostik yondashuvni talab qiladi. Og‘riq intensivligi va xurujlar chastotasidan tashqari sensor fenotip, QST, MRT, vegetativ reaktivlik, uyqu, xavotir, depressiya va hayot sifati baholanishi lozim .Davolash ham individual mexanizmga yo‘naltirilgan bo‘lishi kerak. Karbamazepin va okskarbazepin klassik UShNNda asosiy birinchi qator preparatlar bo‘lib qolmoqda [5,27]. Dori terapiyasiga javobi yetarli bo‘lmagan, klinik jihatdan mos bemorlarda mikrovaskulyar dekompressiya va boshqa jarrohlik usullari muhim o‘rin tutadi [30] .Kelajakda QST, vegetativ monitoring, neyroimaging, psixoemotsional baholash va uyqu monitoringini birlashtirgan multimodal fenotiplash UShNNning individual patogenetik turlarini ajratish va bemorga moslashtirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkonini berishi mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Jeong YD, Jo Y, Son Y, Kim DK, Kim TH, Cho J, Kim S, Kang J, Smith L, Woo HG, Yon DK. Global Incidence and Prevalence of Trigeminal Neuralgia, 1945–2024: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Neurol.* 2026;22(1):102–112. doi:10.3988/jcn.2025.0433.

2. de Toledo IP, Réus JC, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, Linhares MN, Guerra E, Canto GDL. Prevalence of trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016; 147(7):570–576.e2.

3. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia—A prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache.* 2014;54(10):1574–1582. doi:10.1111/head.12441.

4. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, Treede RD, Zakrzewska JM, Nurmikko T. Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology.* 2016;87(2):220–228. doi:10.1212/WNL.0000000000002840.

5. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, Eide PK, Leal PRL, Maarbjerg S, May A, Nurmikko T, Obermann M, Jensen TS, Cruccu G. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol.* 2019;26(6):831–849. doi:10.1111/ene.13950.

6. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain.* 2001;124(Pt 12):2347–2360. doi:10.1093/brain/124.12.2347.

7. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia: diagnosis and treatment. *Cephalalgia.* 2017;37(7):648–657. doi:10.1177/0333102416687280.

8. Ashina S, Robertson CE, Srikiatkhachorn A, Di Stefano G, Donnet A, Hodaie M, Obermann M, Romero-Reyes M, Park YS, Cruccu G, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1): 39. doi:10.1038/s41572-024-00523-z.

9. De Stefano G, Litewczuk D, Galosi E, Di Pietro G, Falco P, Leone C, Osman-Farah J, Bhargava D, O'Neill F, Frank B, Joncas CT, Sekula RF Jr, Di Stefano G, Truini A. Quantitative Sensory Testing Identifies Altered Thermal and Pain Processing in Trigeminal Neuralgia. *Eur J Neurol.* 2026;33(6): e70553. doi:10.1111/ene.70553.

10. Henssen D, Dijk J, Knepflé R, Sieffers M, Winter A, Vissers K. Alterations in grey matter density and functional connectivity in trigeminal neuropathic pain and trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2019; 24: 102039. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102039.

11. Zhang Y, et al. Grey matter volume alterations in trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020; 98:109821. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109821.

12. Nardoni L, Tullo MG, Di Stefano G, Fiorelli M, Caramia F. Structural brain alterations and changes in resting-state functional connectivity in patients with trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2025;46:103759.

13. Yang H, Zhang C, Sun B, et al. Abnormal regional brain functional activity and brain network connectivity in primary trigeminal neuralgia patients: an activation likelihood estimation meta-analysis based on resting-state functional magnetic resonance imaging. 2026.

14. Léonard G, Chalaye P, Goffaux P, Mathieu D, Gaumond I, Marchand S. Altered autonomic nervous system reactivity to pain in trigeminal neuralgia. *Can J Neurol Sci.* 2015;42(2):125–131. doi:10.1017/cjn.2015.10.

15. Melek LN, Devine M, Renton T. The psychosocial impact of orofacial pain in trigeminal neuralgia patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(7):869–878. doi: 10.1016/j.ijom.2018.02.006.

16. Wu TH, Hu LY, Lu T, Chen PM, Chen HJ, Shen CC, Wen CH. Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Headache Pain.* 2015; 16:64. doi:10.1186/s10194-015-0548-y.

17. Effects of microvascular decompression on depression and anxiety in trigeminal neuralgia: a prospective cohort study focused on risk factors and prognosis. *J Headache Pain.* 2017.

18. Comparison of the neuropathic pain symptoms and psychosocial impacts of trigeminal neuralgia and painful posttraumatic trigeminal neuropathy. *J Oral Facial Pain Headache.* 2019.

19. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: an overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain.* 2020; 16:1744806920901890. doi:10.1177/1744806920901890.

20. Maarbjerg S, et al. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia—evidence for different subtypes. *Headache.* 2014. doi:10.1111/head.12384.

21. Younis S, et al. Quantitative sensory testing in classical trigeminal neuralgia—a blinded study in patients with and without concomitant persistent pain. *Pain.* 2016.

22. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain.* 2002;18(1):4–13. doi:10.1097/00002508-200201000-00002.

23. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S2–S15.

24. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016;157(8):1599–1606.

25. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *J Clin Med.* 2022.

26. Unraveling the relationship between facial neuropathic conditions and pain, sleep, chronotypes, bruxism, and psychosocial factors. 2025.

27. Therapeutic Approach for Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2023;11(10):2606.

28. Zhao X, Ge S. The efficacy and safety of gabapentin vs. carbamazepine in patients with primary trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2023; 14:1045640. doi:10.3389/fneur.2023.1045640.

29. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, Wang LJ. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2012;32(6):443–450. doi:10.1177/0333102412441721.

30. Di Carlo DT, Benedetto N, Perrini P. Clinical outcome after microvascular decompression for trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2022;46(1):8. doi:10.1007/s10143-022-01922-0.

SEMIZLIK BILAN BOG‘LIQ SAQLANGAN CHIQARISH FRAKSIYALI YURAK YETISHMOVCHILIGINI DAVOLASHDA INKRETIN ASOSIDAGI TERAPIYA: KLINIK SAMARADORLIK, XAVFSIZLIK VA ISTIQBOLLAR (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Kaliyeva Sabirxan O‘risbay qizi – vrach kardiologi
Qoraqalpog‘iston Respublikasi Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi hududiy filiali (Nukus, Qoraqalpog‘iston)

Annotatsiya. Dolzarbligi. *Semizlik saqlangan chiqarish fraksiyali yurak yetishmovchiligi (SChF-YuY, ingl. HFpEF) bilan kechuvchi bemorlarda keng tarqalgan bo‘lib, simptomlar og‘irligi va jismoniy cheklanishlarni kuchaytiruvchi asosiy modifikatsiyalanuvchi omillardan biridir. Uzoq vaqt davomida semizlik fenotipiga yo‘naltirilgan tasdiqlangan davo mavjud bo‘lmagan.*

Maqsad: *So‘nggi yillardagi ilmiy adabiyotlar asosida semizlik bilan bog‘liq SChF-YuYni davolashda inkretin asosidagi terapiya — semaglutid va tirzepatidning — klinik samaradorligi, xavfsizligi, ta’sir mexanizmlari va cheklovlarini tahlil qilish.*

Natijalar: *STEP-HFpEF tadqiqotida (n=529) semaglutid 2,4 mg Kanzas-Siti kardiomiopatiya so‘rovnomasi klinik yig‘ma ko‘rsatkichi (KCCQ-CSS) bo‘yicha plasebodan 7,8 ballga, tana vazni bo‘yicha 10,7 foiz punktga ustun bo‘ldi; STEP-HFpEF DM tadqiqotida (n=616) 2-tur qandli diabet fonida ham simptomlar va vazn bo‘yicha ustunlik saqlandi. SUMMIT tadqiqotida (n=731) tirzepatid yurak-qon tomir sababli o‘lim yoki yurak yetishmovchiligi yomonlashuvidan iborat birlamchi kompozit mezonni kamaytirdi (HR 0,62; 95% ishonch oralig‘i 0,41–0,95); farq asosan yurak yetishmovchiligi yomonlashuvi hodisalari hisobiga bo‘ldi. SChF-YuYda ikki preparatni bevosita taqqoslovchi tadqiqotlar mavjud emas.*

Xulosa: *semaglutid va tirzepatid semizlik bilan bog‘liq SChF-YuYda simptomlar, jismoniy imkoniyat va tana vaznini normallashtiradi; yurak yetishmovchiligi bo‘yicha birlamchi mezonli dalil hozircha tirzepatid uchun mavjud, ammo u cheklangan holatlar soniga tayanadi. Davo SGLT2 ingibitorlari va boshqa asosiy dorilarga qo‘shimcha ravishda, bemorni individual tanlash asosida qo‘llanishi lozim.*

Kalit so‘zlar: *semizlik, saqlangan chiqarish fraksiyali yurak yetishmovchiligi, inkretinlar, semaglutid, tirzepatid, GLP-1 retseptorlari agonistlari, STEP-HFpEF, SUMMIT.*

ИНКРЕТИНОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Калиева Сабирхан Орысбай кызы – врач-кардиолог
Территориальный филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии Республики Каракалпакстан (Нукус, Каракалпакстан)

Аннотация. Актуальность. *Ожирение широко распространено среди пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) и является одним из ключевых модифицируемых факторов, усугубляющих симптомы и ограничение физической активности. Длительное время специфической терапии, направленной на ожирение-ассоциированный фенотип, не существовало.*

Цель: *на основе публикаций 2021–2026 гг. проанализировать клиническую эффективность, безопасность, механизмы действия и ограничения инкретин-ориентированной терапии (семаглутид и тирзепатид) при СНсФВ, ассоциированной с ожирением.*

Результаты: *в исследовании STEP-HFpEF (n=529) семаглутид 2,4 мг превосходил плацебо по клиническому суммарному баллу опросника KCCQ (KCCQ-CSS) на 7,8 балла и по массе тела на 10,7 процентного пункта; в исследовании STEP-HFpEF DM (n=616) преимущество по симптомам и массе тела сохранялось на фоне сахарного диабета 2 типа. В исследовании SUMMIT (n=731) тирзепатид снижал частоту первичной комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти или события ухудшения сердечной недостаточности (ОР 0,62; 95% ДИ 0,41–0,95), преимущественно за счёт событий ухудшения СН. Прямых рандомизированных сравнений двух препаратов при СНсФВ не проводилось.*

Выводы: *семаглутид и тирзепатид улучшают симптомы, физическую работоспособность и снижают массу тела при ожирении-ассоциированной СНсФВ; данные по первичным конечным точкам, основанным на событиях СН, пока получены только для тирзепатида и опираются на ограниченное число событий. Терапию следует назначать дополнительно к ингибиторам SGLT2 и другим базовым препаратам с учётом индивидуальных особенностей пациента.*

Ключевые слова: *ожирение; сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса; инкретины; семаглутид; тирзепатид; агонисты рецепторов GLP-1; STEP-HFpEF; SUMMIT.*

INCRETIN-BASED THERAPY IN THE TREATMENT OF OBESITY-RELATED HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: CLINICAL EFFICACY, SAFETY, AND FUTURE PERSPECTIVES (LITERATURE REVIEW)

Kaliyeva Sabirkhan Orisbay kizi – cardiologist
Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology of the Republic of Karakalpakstan (Nukus, Karakalpakstan)

Abstract. Background. *Obesity is highly prevalent in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and is a major modifiable driver of symptom burden and exercise limitation. For years, no therapy specifically targeted the obesity-related phenotype.*

Aim: *to analyse, on the basis of 2021–2026 publications, the clinical efficacy, safety, mechanisms of action and limitations of incretin-based therapy (semaglutide and tirzepatide) in obesity-related HFpEF.*

Results: *in STEP-HFpEF (n=529), semaglutide 2.4 mg exceeded placebo by 7.8 points in the KCCQ clinical summary score and by 10.7 percentage points in body weight change; in STEP-HFpEF DM (n=616) the benefit on symptoms and weight was maintained in type 2 diabetes. In SUMMIT (n=731), tirzepatide reduced the primary composite of cardiovascular death or worsening heart failure event (HR 0.62; 95% CI 0.41–0.95), driven mainly by fewer worsening heart failure events. No randomised head-to-head comparison of the two agents in HFpEF exists.*

Conclusions: *semaglutide and tirzepatide improve symptoms and exercise function and reduce body weight in obesity-related HFpEF; event-based primary-endpoint evidence is currently available only for tirzepatide and rests on a limited number of events. Therapy should be added to SGLT2 inhibitors and other foundational drugs on an individualised basis.*

Keywords: *obesity; heart failure with preserved ejection fraction; incretins; semaglutide; tirzepatide; GLP-1 receptor agonists; STEP-HFpEF; SUMMIT.*

Mavzuning dolzarbligi. Yurak yetishmovchiligi (YuY) dunyo bo‘yicha 64 milliondan ortiq kishiga ta’sir qiluvchi, yuqori kasallanish va o‘lim, hayot sifatining pasayishi hamda sog‘liqni saqlash tizimiga katta muammo bilan kechadigan sindromdir [31]. Yuqori iqtisodiy rivojlangan mamlakatlarda YuY insidensiyasi barqarorlashgan va hatto kamaygan bo‘lsa-da, aholining qarishi, ishemik yurak kasalligi bilan kasallangan bemorlar omon qolishining yaxshilanishi hamda hayotni uzaytiruvchi davo usullarining mavjudligi sababli uning prevalensiyasi ortib bormoqda [31]. YuY bilan og‘rigan bemorlarning yarmidan ko‘pida chap qorincha chiqarish fraksiyasi (ChQEF) saqlangan bo‘ladi va bu guruhning ulushi chiqarish fraksiyasi pasaygan YuYga nisbatan oshib bormoqda [3,32]. Shu bilan bir vaqtda semizlik epidemiyasi kuchaymoqda: 1990–2022-yillar oralig‘ida semizlik tarqalishi ortgan va 2022-yilga kelib ko‘plab mamlakatlarda semizlik kam vaznlilikdan ko‘ra ko‘proq uchraydigan holatga aylangan [26]. Semizlik SChF-YuYda shunchaki hamroh holat emas: tana yog‘ massasining ortishi va uning metabolik oqibatlari tizimli hamda yurak-qon tomir tizimiga ko‘p qirrali ta’sir ko‘rsatib, simptomatik SChF-YuYning rivojlanishiga olib keladi [3]. Semizlik bilan bog‘liq SChF-YuY alohida fenotip sifatida ajratiladi; uni aniqlash diagnostik qiyinchiliklar bilan bog‘liq, davolash yondashuvlari esa uzoq vaqt aniq belgilanmagan edi [15].

So‘nggi yillarda SChF-YuY farmakoterapiyasi sezilarli o‘zgardi. [1] tadqiqotida empagliflozin yurak-qon tomir sababli o‘lim yoki YuY tufayli gospitalizatsiyadan iborat kompozit mezonni 21% ga kamaytirdi (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,90); [33] tadqiqotida dapagliflozin ChQEF yengil pasaygan yoki saqlangan YuYda samarali bo‘ldi; [34] tadqiqotida nosteroid mineralokortikoid retseptorlari antagonisti finerenon birlamchi mezonga erishdi. Biroq ushbu dori vositalarining hech biri semizlikning o‘zini davolash orqali kasallik fenotipiga ta’sir ko‘rsatmaydi. STEP-HFpEF tadqiqoti boshlanganda semizlik bilan bog‘liq SChF-YuYni maqsad qiluvchi tasdiqlangan davo mavjud emas edi [18]. Kasallikning o‘ziga xos patogenetik bo‘g‘ini ortiqcha yog‘ to‘qimasini nishonga oluvchi dori guruhi sifatida inkretin asosidagi preparatlar paydo bo‘ldi: glyukagonga o‘xshash peptid-1 (GLP-1) retseptorlari agonisti semaglutid hamda glyukozaga bog‘liq insulinotrop polipeptid (GIP) va GLP-1 retseptorlarining qo‘sh agonisti – tirzepatid. 2023–2025-yillarda ular bilan o‘tkazilgan STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM va SUMMIT tadqiqotlari SChF-YuY davosida yangi yo‘nalishni shakllantirdi [18,21,28]. Shu sababli mavjud dalillarni tizimlashtirish, ikki preparatning o‘xshash va farqli jihatlarini ajratish hamda ularning cheklovlarini baholash klinik amaliyot uchun dolzarb hisoblanadi.

Tadqiqot maqsadi: Mavjud ilmiy adabiyotlar asosida semizlik bilan bog‘liq saqlangan chiqarish fraksiyali yurak yetishmovchiligini davolashda inkretin asosidagi terapiya — semaglutid va tirzepatidning — klinik samaradorligi, xavfsizligi, ta’sir mexanizmlari va cheklovlarini chuqur tizimli tahlil qilish hamda amaliyot va kelgusi tadqiqotlar uchun xulosalar shakllantirish.

[3] ning sharhiga ko‘ra, tana yog‘ massasining ko‘payishi adipotsitlarning gipertrofiyasi va/yoki giperplaziyasi orqali yuz beradi; ortiqcha yog‘ va uning metabolik oqibatlari butun organizmga hamda yurak-qon tomir tizimiga ko‘p qirrali ta’sir ko‘rsatib,

simptomatik SChF-YuYga olib keladi. Mualliflar guruhi semizlik fenotipini tushunish yangi dorilarni yaratish uchun asos ekanini ta'kidlaydi. SUMMIT tadqiqotining mexanistik tahlili semizlik bilan bog'liq SChF-YuYda sirkulyator hajm ekspansiyasi va bosim yuklamasi yurak-buyrak nishon-a'zolarining shikastlanishiga hissa qo'shishini ko'rsatadi; tahlilga kiritilgan bemorlarda buyrak disfunksiyasi tez-tez uchragan (bazaviy o'rtacha KFT 55,3 ml/min/1,73 m^2) [4]. Yurak magnit-rezonans tomografiyasi (MRT) kichik tadqiqotida bazaviy chap qorincha massasi va chap bo'lmacha hajmi me'yoriy qiymatlardan yuqori bo'lgan; shuningdek, bunday bemorlarda epikardial yog' to'qimasi ko'payishi xos hisoblanadi [23]. Bu ma'lumotlar semizlik bilan bog'liq SChF-YuYda tana vaznini kamaytirish nafaqat metabolik, balki gemodinamik va strukturaviy ta'sirlarga ham yo'naltirilgan strategiya ekanini ko'rsatadi. Amaliy jihatdan muhim nuqta — diagnostika. ACC 2025-yilgi ilmiy bayonotiga ko'ra, semizlikda natriuretik peptidlar konsentratsiyasi past bo'lgani uchun YuYni o'tkazib yubormaslik maqsadida nafas qisilishi bilan kechuvchi semiz bemorlarda pastroq chegaralardan foydalaniladi, biroq aniq chegara qiymatlari hozircha belgilanmagan. Shu hujjatda «semizlik paradoksi» qisman ixtiyorsiz vazn yo'qotishning salbiy oqibatlari bilan izohlanishi qayd etilgan [16] va shu sababli davolash maqsadidagi, nazorat ostidagi vazn kamaytirishni ixtiyorsiz vazn yo'qotishdan farqlash zarur. GLP-1 retseptorlarining yurak to'qimasida ifodalanishi ma'lum bo'lsa-da, Yevropa YuY assotsiatsiyasi ekspert konsensusi GLP-1 retseptorlari agonistlarining YuYdagi ta'sirini maxsus o'rgangan mexanistik tadqiqotlar yetarli emasligini ta'kidlaydi [25]. Demak, hozirgi ma'lumotlar asosan tana vazni, yallig'lanish, gemodinamik yuklama va yurak yog' to'qimasi kabi bilvosita mexanizmlarni qo'llab-quvvatlaydi.

[18] ning tadqiqotida SChF-YuY va tana massa indeksi (TMI) ≥30 kg/m^2 bo'lgan 529 bemor 1:1 nisbatda haftasiga bir marta semaglutid 2,4 mg yoki plaseboga 52 hafta davomida randomizatsiya qilindi (263 va 266 bemor) [18,19]. Ikki birlamchi mezon: KCCQ-CSS (0–100 ball; yuqori ball simptomlar va jismoniy cheklanishlar kamligini bildiradi) va tana vazni o'zgarishi. Tasdiqlovchi ikkilamchi mezonlar: 6 daqiqalik yurish masofasi, o'lim, YuY hodisalari hamda KCCQ-CSS va yurish masofasi o'zgarishlarini birlashtiruvchi ierarxik kompozit mezon, shuningdek C-reaktiv oqsil (CRO) o'zgarishi [18]. Bemorlarning o'rtacha TVI 37,0 kg/m^2 bo'lib, I, II va III darajali semizlik deyarli teng ulushlarda (34,0%, 32,3% va 33,7%) uchragan [19].

KCCQ-CSS bo'yicha o'rtacha o'zgarish semaglutid guruhida 16,6 ball, plasebo guruhida 8,7 ball bo'ldi (baholangan farq 7,8 ball; 95% CI 4,8–10,9; p<0,001). Tana vazni o'zgarishi mos ravishda −13,3% va −2,6% (farq −10,7 foiz punkt; 95% CI −11,9…−9,4; p<0,001). 6 daqiqalik yurish masofasi semaglutid bilan 21,5 m ga, plasebo bilan 1,2 m ga oshdi (farq 20,3 m; 95% CI 8,6–32,1). CRO darajasi semaglutid guruhida o'rtacha 43,5% ga, plasebo guruhida 7,3% ga kamaydi (nisbat 0,61; 95% CI 0,51–0,72). Jiddiy nojo'ya hodisalar semaglutid guruhidagi 35 bemorda (13,3%) va plasebo guruhidagi 71 bemorda (26,7%) qayd etildi. Ierarxik kompozit mezon ham semaglutid foydasiga hal bo'lgan [18]. KCCQ-CSS bo'yicha 5 ballik farq klinik ahamiyatli hisoblanishi qabul qilingan; kuzatilgan 7,8 ballik farq shu chegaradan yuqori. Shu bilan birga, tadqiqot og'ir klinik holatlarga (gospitalizatsiya, o'lim) mo'ljallanmagan edi va birlamchi samara — simptomlar hamda funksional holat bo'yicha ko'rsatkichlardir.

Oldindan belgilangan tahlilda semaglutidning simptomlar, jismoniy cheklanishlar, jismoniy imkoniyat, yallig'lanish va tana vazniga ijobiy ta'siri semizlikning barcha darajalarida kuzatilgan; mualliflar semaglutid vositasidagi vazn kamayishini asosiy davolash strategiyasi sifatida baholaydilar [19]. Circulation jurnalida e'lon qilingan tahlil KCCQ ning qo'shimcha sohalari (simptomlar yuki, jismoniy va ijtimoiy cheklanishlar, hayot sifati) bo'yicha ham, shuningdek NT-proBNP bo'yicha ham bazaviy sog'liq holatidan qat'i nazar yaxshilanish bo'lganini ko'rsatdi [20].

Tadqiqot davomiyligi 52 hafta bilan cheklangan. Ikkala STEP tadqiqoti SGLT2 ingibitorlari SChF-YuY uchun tasdiqlanishidan oldin o'tkazilgan, shu sababli GLP-1 retseptorlari agonistlari va SGLT2 ingibitorlarining birgalikda qo'llanilganda additiv samarasi yoki o'zaro susayishi masalasi qo'shimcha o'rganishni talab qiladi [7].

STEP-HFpEF DM (NCT04916470) tadqiqoti esa SChF-YuY, TMI ≥30 kg/m^2 va 2-tur qandli diabet bo'lgan 616 bemorda semaglutid 2,4 mg va plaseboni 52 hafta davomida taqqosladi; tadqiqot dizayni va birlamchi mezonlar STEP-HFpEF bilan bir xil edi [21]. Natijada KCCQ-CSS bo'yicha o'rtacha o'zgarish semaglutid guruhida 13,7 ball, plasebo guruhida 6,4 ball bo'ldi (farq taxminan 7,3 ball); tana vazni mos ravishda −9,8% va −3,4% ga o'zgardi. Tasdiqlovchi ikkilamchi mezonlar semaglutid foydasiga hal bo'ldi. Jiddiy nojo'ya hodisalar 17,7% va 28,8% bemorda qayd etildi [21]. Diabetli bemorlarda vazn kamayishi diabetsiz bemorlarga qaraganda kamroq bo'lgan (−9,8% va −13,3%), biroq simptomatik foyda saqlangan [18,21]. Bu natijalarni to'g'ridan-to'g'ri taqqoslash mumkin emas, chunki tadqiqotlar alohida populyatsiyalarda o'tkazilgan; shunga qaramay, ularning izchilligi semaglutid samarasi diabet holatidan qat'i nazar saqlanishini ko'rsatadi. Ikki tadqiqotning oldindan belgilangan jamlangan tahlilida (n=1145) semaglutid plaseboga nisbatan SChF-YuY bilan bog'liq simptomlar va jismoniy cheklanishlarni yaxshilash hamda tana vaznini kamaytirishda ustun bo'lgan va yaxshi o'zlashtirilgan [7].

Amaliy jihatdan muhim qo'shimcha tahlil — diuretiklar bilan bog'liq: jamlangan ma'lumotlarda

semaglutid terapevtik samaradorligi diuretik qo‘llanilgan toifalarida saqlangan, ayniqsa boshlang‘ich holatda halqa diuretiklarini qabul qilayotgan bemorlarda yaqqolroq bo‘lgan; shuningdek, semaglutid bilan halqa diuretigi dozasini kamaytirish ehtimoli yuqoriroq (OR 2,67; 95% CI 1,70–4,18), dozani oshirish ehtimoli esa pastroq (OR 0,35; 95% CI 0,23–0,53) bo‘lgan [36].

SUMMIT (NCT04847557) — plasebo nazoratli tadqiqot bo‘lib, unda NYHA II–IV funksional sinfdagi, ChQEF ≥50% va TVI ≥30 kg/m^2 bo‘lgan 731 bemor tirzepatid (haftasiga bir marta, 15 mg gacha titrlanadi; n=364) yoki plaseboga (n=367) randomizatsiya qilindi; kuzatuv medianasi 104 hafta (Q1–Q3: 66–126 hafta) bo‘ldi [38]. Bemorlarning o‘rtacha yoshi 65, 54% ayollar, o‘rtacha TVI 38,2 kg/m^2 edi; 53% bemorlarda yaqinda YuY yomonlashuvi bo‘lgan [38].

Birlamchi kompozit mezon tirzepatid guruhidagi 36 bemorda (9,9%) va plasebo guruhidagi 56 bemorda (15,3%) kuzatildi (HR 0,62; 95% CI 0,41–0,95; p=0,026). Farq asosan YuY yomonlashuvi holatlari kamayishi hisobiga bo‘lgan, yurak-qon tomir sababli o‘lim bo‘yicha statistik ahamiyatli farq topilmagan [28]. KCCQ-CSS 52-haftada tirzepatid bilan 19,5 ballga, plasebo bilan 12,7 ballga oshdi (farq 6,9 ball; 95% CI 3,3–10,6; p<0,001); tana vazni mos ravishda −13,9% va −2,2% ga o‘zgardi; 6 daqiqalik yurish masofasi bo‘yicha farq 18,3 m ni tashkil etdi [28,38]. Kompozit ko‘rsatkichlarning turli variantlarida (o‘lim va YuY yomonlashuvi holatlari) HR 0,41–0,67 oralig‘ida bo‘lib, yo‘nalish izchil edi [38]. Tirzepatid guruhida bemorlar umumiy sog‘liq holatini yaxshiroq baholagan va kamroq YuY dori vositalari talab qilgan [38]. Nojo‘ya hodisalar tufayli davolash to‘xtatilishi tirzepatidda ko‘proq (6,3% va 1,4%) bo‘lib, asosan oshqozon-ichak simptomlari bilan bog‘liq edi [28].

Mexanistik tahlilda tirzepatid plaseboga nisbatan sistolik AQBni (farq −5 mm sim. ust.; 95% CI −7…−3), taxminiy qon hajmini (farq −0,58 l; 95% CI −0,63…−0,52) va CRPni (farq −37,2%; 95% CI −45,7…−27,3) kamaytirdi; qon hajmining kamayishi AQB pasayishi, mikroalbuminuriya kamayishi, KCCQ-CSS yaxshilanishi va yurish masofasi ortishi bilan o‘zaro bog‘liq bo‘lgan [4]. Yurak MRT kichik tadqiqotida (175 bemor, SUMMIT aholisining 24%) tirzepatid chap qorincha massasini 11 g ga (95% CI −19…−4) va parakardial yog‘ to‘qimasi hajmini 45 ml ga (95% CI −69…−22) kamaytirdi [23]. Surunkali buyrak kasalligi (SBK) bo‘lgan bemorlar YuY og‘irroq kechgan va YuY yomonlashuvi xavfi taxminan ikki baravar yuqori bo‘lgan; 52-haftada KFT tirzepatid bilan oshgan [29]. Shuningdek, 2-tur diabetning ta’siri [30], TVI, markaziy semizlik va vazn kamayishining ahamiyati [5] hamda jins bo‘yicha farqlar [6] oldindan belgilangan tahlillarda o‘rganilgan; ularning batafsil natijalari asl manbalarda keltirilgan va kichik guruh tahlillari sifatida gipoteza yaratuvchi xususiyatga ega.

STEP-HFpEF tadqiqotlarida samara asosan tana vazni kamayishi bilan bog‘liq talqin qilinadi: oldindan belgilangan tahlil semaglutid vositasidagi vazn kamayishini muhim davolash strategiyasi sifatida baholaydi [19]. Bundan tashqari, CRO sezilarli kamaydi [18], NT-proBNP yaxshilandi [20] va halqa diuretiklari dozasi kamaydi [36]. Miokardga bevosita ta’sir mexanizmlari klinik jihatdan yetarlicha tasdiqlanmagan [25].

Tirzepatid GIP va GLP-1 retseptorlarining qo‘sh agonisti bo‘lib [14,35], SUMMIT da yanada kuchli vazn kamayishi, AQB va taxminiy qon hajmining pasayishi, tizimli yallig‘lanish va yurak-buyrak shikastlanishi belgilarining kamayishi ko‘rsatilgan [4]. MRT ma’lumotlari chap qorincha massasi va parakardial yog‘ to‘qimasining kamayishini tasdiqlaydi [23]. GIP komponentining SChF-YuYdagi mustaqil hissasi aniq emas: sharhlarda GIP faolligi miokard triatsilglitserol almashinuviga ta’sir qilishi mumkinligi gipoteza sifatida bayon qilinadi [35].

SChF-YuYda semaglutid va tirzepatidni bevosita taqqoslovchi tadqiqotlar mavjud emas. 1-jadvaldagi ko‘rsatkichlar turli populyatsiya, kuzatuv davomiyligi va mezonlarga ega alohida tadqiqotlardan olingan, shu sababli ular bilvosita taqqoslash sifatida talqin qilinishi va ustunlik haqida xulosa chiqarish uchun asos bo‘la olmaydi.

1-jadval.

SChF-YuY va semizlikdagi asosiy tadqiqotlar: tavsifiy taqqoslash

Ko‘rsatkich	Semaglutid (STEP-HFpEF; STEP-HFpEF DM)	Tirzepatid (SUMMIT)
Retseptorlar	GLP-1	GIP va GLP-1 (qo‘sh agonist) [14,35]
Bemorlar soni	529; 616 [18,21]	731 [28]
ChQEF mezoni	≥45%	≥50% [38]
Doza va muddat	2,4 mg haftasiga bir marta; 52 hafta [18,21]	15 mg gacha haftasiga bir marta; median 104 hafta [38]
Birlamchi mezon	KCCQ-CSS va tana vazni [18,21]	YuY yomonlashuvi yoki yurak-qon tomir o‘limi kompoziti va KCCQ-CSS [28]
KCCQ-CSS bo‘yicha farq (faol − plasebo)	7,8 ball; taxminan 7,3 ball (DM) [18,21]	6,9 ball [28]

Tana vazni o‘zgarishi (faol va plasebo)	−13,3% va −2,6%; DM: −9,8% va −3,4% [18,21]	−13,9% va −2,2% [28]
6 daqiqalik yurish masofasi bo‘yicha farq	20,3 m (STEP-HFpEF) [18]	18,3 m [38]
Klinik hodisalar bo‘yicha dalil	Birlamchi mezon emas; SELECT YuY kichik guruhida HFpEF uchun YuY kompoziti HR 0,75 (0,52–1,07) [8]	HR 0,62 (0,41–0,95) [28]
Xavfsizlikdagi asosiy signal	Jiddiy NH plasebodan kam (13,3% va 26,7%; 17,7% va 28,8%) [18,21]	NH tufayli to‘xtatish ko‘proq: 6,3% va 1,4%, asosan oshqozon-ichak [28]

Izoh: tavsifiy kuzatuv sifatida shuni qayd etish mumkinki, SChF-YuY tadqiqotlarida o‘rtacha vazn kamayishi o‘xshash bo‘lgan (−13,3% va −13,9%), garchi semizlik bilan kasallangan diabetsiz kattalarda o‘tkazilgan [2] ning tadqiqotida (ochiq belgili, n=751, 72 hafta) tirzepatid semaglutiddan ko‘proq vazn kamaytirgan (−20,2% va −13,7%; bel aylanasi −18,4 sm va −13,0 sm). Bu SChF-YuY populyatsiyasida ikki preparat o‘rtasidagi vazn bo‘yicha farq kamroq namoyon bo‘lishi yoki tadqiqotlar o‘rtasidagi farqlar bilan izohlanishi mumkinligini ko‘rsatadi, ammo xulosa uchun asos emas. [14] da (n=2539, 72 hafta) tirzepatid 5, 10 va 15 mg dozalarda vaznni sezilarli va barqaror kamaytirgan.

STEP tadqiqotlarida jiddiy nojo‘ya hodisalar semaglutid guruhida plasebodan kam bo‘lgan [18,21] va jamlangan tahlilda preparat yaxshi o‘zlashtirilgan [7]. SELECT YuY kichik guruhida ham jiddiy nojo‘ya holatlar semaglutidda kam bo‘lgan, ammo oshqozon-ichak sabablari tufayli davolash to‘xtatilishi YuY guruhlarida semaglutidda ko‘proq bo‘lgan (14,7% va 9,0%) [8]. Tirzepatidda ham asosiy nojo‘ya ta’sirlar oshqozon-ichak xarakteriga ega bo‘lib, dozani oshirish davrida yuzaga keladi va ko‘pincha yengil-o‘rtacha darajada bo‘ladi [14]; SUMMIT da nojo‘ya hodisalar tufayli to‘xtatish tirzepatid guruhida ko‘proq (6,3% va 1,4%) bo‘lgan [28]. SURMOUNT-5 da oshqozon-ichak hodisalari tufayli to‘xtatish semaglutidda 5,6%, tirzepatidda 2,7% ni tashkil etgan [2]. GLP-1 retseptorlari agonistlarining o‘t pufagi va o‘t yo‘llari kasalliklari xavfini oshirishi RCT meta-tahlilida ko‘rsatilgan: umumiy nisbiy xavf 1,37, vazn kamaytirish tadqiqotlarida 2,29 (95% CI 1,64–3,18); xavf yuqori dozalar va uzoq qo‘llanishda ortgan [12]. Ko‘z nojo‘ya ta’sirlari bo‘yicha ma’lumotlar nomuvofiq: kogort tadqiqotida semaglutid noarteritik oldingi ishemik optik neyropatiya (NAION) xavfining oshishi bilan bog‘liq deb topilgan [11]; 2-tur diabetli bemorlarda semaglutid yoki tirzepatid NAION bilan (HR 1,76; 95% CI 1,01–3,07; mutlaq xavf 0,04% va 0,02%) hamda boshqa optik nerv kasalliklari bilan bog‘liq bo‘lgan [37]. SChF-YuY populyatsiyasi uchun maxsus amaliy jihatlar: AQB pasayishi va qon hajmining kamayishi [4] hamda diuretik dozasini kamaytirish ehtimoli [36] davo davomida gipotenziya va hajm kamayishi xavfini hisobga olib, diuretik va antigipertenziv terapiyani qayta ko‘rib chiqish zarurligini taxmin qilishga imkon beradi (bu muallif xulosasi bo‘lib, aniq protokollar tadqiqotlarda baholanmagan). ChQEF pasaygan YuYga kelsak, SELECT natijalari bu guruhda ham foydani ko‘rsatgan bo‘lsa-da, ular YuYga bag‘ishlangan tadqiqot emas va umumiy YuY populyatsiyasiga ekstrapolyatsiya qilinmaydi [8]; ekspert konsensusi dalillar bazasi cheklanganligini ta’kidlaydi [25].

Kelgusi tadqiqotlar uchun ustuvor yo‘nalishlar quyidagilardan iborat:

1. SChF-YuYda semaglutid uchun klinik holatlarga mo‘ljallangan, yetarli quvvatli tadqiqotlar va ikki preparatning bevosita taqqoslovchi tadqiqotlari.
2. Inkretinlarni SGLT2 ingibitorlari va finerenon bilan kombinatsiyalashning additiv samarasi va xavfsizligini baholash [7,17].
3. GIP komponentining mustaqil hissasini ajratuvchi mexanistik tadqiqotlar [25,35].
4. Semiz bo‘lmagan SChF-YuY, ChQEF yengil pasaygan YuY va ChQEF pasaygan YuYda inkretinlarni o‘rganish (jumladan, ChQEF pasaygan YuY va semizlikda tirzepatid funksional imkoniyatini baholovchi NCT07738276 raqamli tadqiqot).
5. Uzoq muddatli xavfsizlik (o‘t yo‘llari, ko‘z, tana tarkibi), davoni to‘xtatish oqibatlari va real klinik amaliyot ma’lumotlari [12,37].
6. Jins, SBK, diabet va semizlik darajasi bo‘yicha davoni individuallashtirish [5,6,29,30].
7. Iqtisodiy samaradorlik, mavjudlik va O‘zbekiston hamda mintaqa uchun milliy YuY va semizlik registrlari.

Xulosa. Semizlik bilan bog‘liq SChF-YuY alohida davo nishoniga ega fenotip sifatida tan olinmoqda. Semaglutid STEP-HFpEF va STEP-HFpEF DM tadqiqotlarida simptomlar, jismoniy imkoniyat va tana vaznini diabetli va diabetsiz bemorlarda me’yoriy ko‘rsatkichlarga yaqinlashtirdi [18,21]; tirzepatid bundan tashqari YuY yomonlashuvi holatlari bo‘yicha birlamchi kompozit mezonni kamaytirdi [28]. Shu bilan birga, ikki preparat o‘rtasida bevosita taqqoslash yo‘q, holatlar bo‘yicha dalillar cheklangan va mexanizmlar to‘liq aniqlanmagan. Xavfsizlik nuqtai nazaridan oshqozon-ichak simptomlari, o‘t yo‘llari kasalliklari va kam uchraydigan optik neyropatiya xavfi nazorat qilinishi lozim [9,12,28,37].

Amaliyotda inkretin terapiyasi TMI ≥30 kg/m^2 bo‘lgan SChF-YuY bemorlarida SGLT2 ingibitorlari va boshqa asosiy davoga qo‘shimcha ravishda, jins, buyrak funksiyasi, diabet, diuretik terapiya va xavf-foyda nisbatini hisobga olib individual tanlanishi kerak [17].

ADABIYOTLAR

1. Abdaliyeva, M. P., Adilbekova, D. B., Akhrorov, A. A., & Toshpulatov, S. S. (2025). Morphogenesis of the vascular structures of the gastric wall of offspring born with diabetes in postnatal ontogenesis.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
3. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025;393(1):26–36. doi:10.1056/NEJMoa2416394. PMID: 40353578.
4. Ahrorov A.A., Baxrixonova O.M., Yakubova R.Sh., Nizomiddinova D.A. (2026). Arterial gipertoniya kasalligida endothelial disfunksiyaning tomir devori morfologik va immunogistokimyoviy o‘zgarishlariga ta’siri (Adabiyotlar sharhi). Yosh olimlar tibbiyot jurnali, 1(18(06), 204-208.
5. Adilbekova, D. B., Xojaniyazova, A. Z., Ahrorov, A. A., & Toshpo‘Latov, S. S. (2025). Qandli diabet bilan xastalangan ota va onalardan tug ‘ilgan avlodlar yurak qorinchalarining devoridagi morfometrik o ‘zgarishlar. *International scientific journal of Biruni*, *4*(2), 112-118.
6. Adilbekova, D. B., Xojaniyazova, A. Z., Toshpulatov, S. S., & Ahrorov, A. A. (2026). Sexual dimorphism in the cardiac morphological response to maternal diabetes: a comparative histological and morphometric study. *Zamonaviy tibbiyot jurnali (Журнал современной медицины)*, *12*(1), 13-22.
7. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM, et al. Impact of body mass index, central adiposity, and weight loss on the benefits of tirzepatide in HFpEF: the SUMMIT trial. J Am Coll Cardiol. 2025;86(4):242–255. doi: 10.1016/j.jacc.2025.04.059. PMID: 40701669.
8. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM, et al. Effects of tirzepatide in obesity-related HFpEF by sex: a prespecified secondary analysis from the SUMMIT trial. JACC Heart Fail. 2026. doi: 10.1016/j.jchf.2026.103218. PMID: 42417681.
9. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet. 2024;403(10437):1635–1648. doi:10.1016/S0140-6736(24)00469-0. PMID: 38599221.
10. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet. 2024;404(10454):773–786. doi:10.1016/S0140-6736(24)01498-3. PMID: 39181597.
11. European Medicines Agency. PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines (Ozempic, Rybelsus, Wegovy). 6 June 2025. https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy
12. Galindo RJ, Cheng AYY, Longuet C, et al. Insights into the mechanism of action of tirzepatide: a narrative review. Diabetes Ther. 2025. doi:10.1007/s13300-025-01804-w.
13. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. JAMA Ophthalmol. 2024. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.2296.
14. He L, Wang J, Ping F, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001.
15. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263–e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
16. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205–216. doi:10.1056/NEJMoa2206038. PMID: 35658024.
17. Jung MH, Shin MS. Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: diagnostic and therapeutic challenges. Korean J Intern Med. 2023;38(2):157–166. doi:10.3904/kjim.2022.271.
18. Kittleson MM, Benjamin EJ, Blumer V, et al. 2025 ACC scientific statement on the management of obesity in adults with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2025. doi:10.1016/j.jacc.2025.05.008.
19. Kittleson MM, Panjrath GS, Bates K, et al. Management of heart failure with preserved ejection fraction: 2026 ACC expert consensus decision pathway. J Am Coll Cardiol. 2026. doi: 10.1016/j.jacc.2026.06.018. PMID: 42494134.
20. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2023;389(12):1069–1084. doi:10.1056/NEJMoa2306963. PMID: 37622681.
21. Kosiborod MN, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. Nat Med. 2023;29(9):2358–2365. doi:10.1038/s41591-023-02526-x. PMID: 37635157.

22. Kosiborod MN, et al. Effects of semaglutide on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. Circulation. 2024;149(3):204–216. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067505.

23. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024;390 (15):1394–1407. doi:10.1056/NEJMoa2313917. PM ID: 38587233.

24. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet. 2024;404(10456):949–961. doi:10.1016 /S0140-6736(24)01643-X. PMID: 39222642.

25. Kramer CM, Borlaug BA, Zile MR, et al. Tirzepatide reduces LV mass and paracardiac adipose tissue in obesity-related heart failure: SUMMIT CMR substudy. J Am Coll Cardiol. 2025;85(7):699–706. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.001. PMID: 39566869.

26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44(37):3627–3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195. PMID: 37622666.

27. Monzo L, Savarese G, Mullens W, et al. Pharmacological treatment for patients with obesity and heart failure: focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. European Journal of Heart Failure expert consensus document. Eur J Heart Fail. 2025; 27(11):2465–2479. doi:10.1002/ejhf.70082. PMID: 41309245.

28. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403(10 431):1027–1050. doi:10.1016/S0140-6736(23)027 50-2. PMID: 38432237.

29. Nicholls SJ, et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2025;393(24):2409–2420. doi:10. 1056/NEJMoa2505928. PMID: 41406444.

30. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2025;392(5):427–437. doi:10.1056/NEJMoa2410027. PMID: 395558 26.

31. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Murakami M, Ou Y, Borlaug BA. Interplay of chronic kidney disease and the effects of tirzepatide in patients with heart failure, preserved ejection fraction, and obesity: the SUMMIT trial. J Am Coll Cardiol. 2025; 85(18):1721–1735. doi: 10.1016/j.jacc.2025.03.009. PMID: 40162940.

32. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Influence of type 2 diabetes on the effects of tirzepatide in patients with heart failure and a preserved ejection fraction with obesity: a prespecified stratification-based analysis. J Am Coll Cardiol. 2025;86(10):696–707. doi: 10.1016/j.jacc.2025.06.058. PMID: 4090 3131.

33. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2022;118(17):3272–3287. doi:10.1093/cvr/cvac013.

34. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure: an updated review. Card Fail Rev. 2023;9:e11. doi:10. 15420/cfr.2023.05. PMID: 37547123.

35. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022; 387(12):1089–1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286.

36. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2024;391(16):1475–1485. doi:10.1056/NEJMoa240 7107.

37. Taktaz F, Fontanella RA, Scisciola L, et al. Bridging the gap between GLP1-receptor agonists and cardiovascular outcomes: evidence for the role of tirzepatide. Cardiovasc Diabetol. 2024. doi:10.11 86/s12933-024-02319-7.

38. Toshpulatov, S. S., Abdubannoyeva, N. A., Zayliddinova, K. Q., & Aliyev Sh, A. (2026). Surunkali stress va oksidativ shikastlanish sharoitida yurak to ‘qimalarining morfofunksional va immunogistokimyoviy o ‘zgarishlari (adabiyotlar sharhi). *Медицинский журнал молодых ученых*, (18 (06)), 209-213.

39. Verma S, et al. Semaglutide and diuretic use in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials. Eur Heart J. 2024;45(35):3254–3269.
doi:10.1093/eurheartj/ehae322.

40. Wang L, et al. Semaglutide or tirzepatide and optic nerve and visual pathway disorders in type 2 diabetes. JAMA Netw Open. 2025. doi:10.1001 /jamanetworkopen.2025.26327. PMID: 40788646.

41. Zile MR, Borlaug BA, Kramer CM, et al. Effects of tirzepatide on the clinical trajectory of patients with heart failure, preserved ejection fraction, and obesity. Circulation. 2025;151(10):656–668. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072679. PMID: 39556714.

УДК: 616-006.3.04-073.763.5

МРТ-СКОРИНГОВЫЕ СИСТЕМЫ В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ходжамова Гулбахор Адхамжон кизи – старший преподаватель
Бабаматова Хилола Умирсаидовна – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Дифференциация доброкачественных и злокачественных образований мягких тканей до гистологической верификации остаётся одной из наиболее сложных задач лучевой диагностики опорно-двигательного аппарата. Магнитно-резонансная томография (МРТ) признана методом выбора для характеристики мягкотканых масс, однако её диагностические показатели в разных исследованиях существенно различаются, что связано с перекрытием МР-семиотики сарком и ряда доброкачественных опухолей. В обзоре проанализированы данные литературы о диагностической ценности отдельных МР-признаков злокачественности, о балльных (скоринговых) системах и регрессионных моделях, построенных на основе рутинной МРТ, а также о вкладе диффузионно-взвешенной визуализации, контрастного усиления и методов искусственного интеллекта. Отдельно рассмотрены методологические требования к разработке и валидации прогностических моделей. Показано, что скоринговые подходы повышают воспроизводимость и специфичность МР-заключений, однако большинство опубликованных моделей разработаны в одном центре и не прошли внешней валидации, что ограничивает их внедрение в клиническую практику.*

Ключевые слова: *мягкотканые опухоли, саркома мягких тканей, магнитно-резонансная томография, скоринговая система, логистическая регрессия, диффузионно-взвешенная МРТ, валидация прогностической модели.*

YUMSHOQ TO‘QIMALARNING XAVFSIZ VA XAVFLI HOSILALARINI NOINVAZIV DIFFERENSIAL DIAGNOSTIKA QILISHDA MRT-SKORING TIZIMLARI: ADABIYOTLAR SHARHI

Xodjamova Gulbaxor Adxamjon qizi – katta o‘qituvchi
Babamatova Xilola Umirsaidovna – assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Yumshoq to‘qimalarning xavfsiz va xavfli hosilalarini gistologik tasdiqlashdan oldin farqlash tayanch-harakat tizimi nur diagnostikasining eng murakkab vazifalaridan biri bo‘lib qolmoqda. Magnit-rezonans tomografiya (MRT) yumshoq to‘qima hosilalarini tavsiflashda tanlov usuli sifatida e’tirof etilgan. Biroq uning diagnostik ko‘rsatkichlari turli tadqiqotlarda sezilarli farq qiladi. Bunga sarkomalar va bir qator xavfsiz o‘smalarning MR-semiotikasi bir-biriga o‘xshab ketishi sabab bo‘ladi. Sharhda quyidagilar bo‘yicha adabiyot ma’lumotlari tahlil qilingan: xavflilikning alohida MR-belgilarining diagnostik qiymati, odatiy MRT asosida tuzilgan ballik (skoring) tizimlar va regression modellar, shuningdek diffuziya-vaznli tasvirlash, kontrast kuchaytirish va sun’iy intellekt usullarining hissasi. Prognostik modellarni ishlab chiqish va validatsiya qilishga qo‘yiladigan metodologik talablar alohida ko‘rib chiqilgan. Skoring yondashuvlari MR-xulosalarning takrorlanuvchanligi va spetsifikligini oshirishi ko‘rsatilgan. Ammo e’lon qilingan modellarning aksariyati bitta markazda ishlab chiqilgan va tashqi validatsiyadan o‘tmagan, bu esa ularni klinik amaliyotga joriy etishni cheklaydi.*

Kalit so‘zlar: *yumshoq to‘qima o‘smalari, yumshoq to‘qima sarkomasi, magnit-rezonans tomografiya, skoring tizimi, logistik regressiya, diffuziya-vaznli MRT, prognostik model validatsiyasi.*

MRI SCORING SYSTEMS IN THE NONINVASIVE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGNANT SOFT TISSUE MASSES: A LITERATURE REVIEW

Khodjamova Gulbakhor Adkhamjon kizi – senior lecturer
Babamatova Khilola Umirsaidovna – assistant
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Distinguishing benign from malignant soft tissue masses before histological verification remains one of the most challenging tasks in musculoskeletal imaging. Magnetic resonance imaging (MRI) is the modality of choice for characterizing soft tissue masses; however, its diagnostic performance varies considerably across studies owing to the overlap in MRI features between sarcomas and a number of benign tumors. This review analyzes published data*

on the diagnostic value of individual MRI features of malignancy, on scoring systems and regression models based on routine MRI, and on the contribution of diffusion-weighted imaging, contrast enhancement and artificial intelligence methods. Methodological requirements for the development and validation of prediction models are discussed separately. Scoring approaches have been shown to improve the reproducibility and specificity of MRI reports; however, most published models were developed at a single center and have not undergone external validation, which limits their implementation in clinical practice.

Keywords: *soft tissue tumors, soft tissue sarcoma, magnetic resonance imaging, scoring system, logistic regression, diffusion-weighted MRI, prediction model validation.*

Введение.

Саркомы мягких тканей относятся к редким злокачественным новообразованиям и составляют около 1% опухолей у взрослых, при этом согласно действующей классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют более 70 гистологических подтипов этой группы [1, 2]. Доброкачественные образования мягких тканей встречаются во много раз чаще, поэтому в повседневной практике врач-рентгенолог сталкивается с задачей выделить из большого потока пациентов с пальпируемыми массами относительно небольшую группу лиц с высокой вероятностью саркомы.

Морфологическое исследование остаётся эталонным методом установления природы образования. Вместе с тем биопсия каждого подозрительного образования нецелесообразна: неправильно спланированная биопсия может привести к контаминации тканей и затруднить последующее органосохраняющее вмешательство [5], а частота расхождений первичного морфологического диагноза с заключением экспертного центра при саркомах достигает 20–30% [3, 4]. В этих условиях корректная предбиопсийная оценка по данным лучевых методов позволяет правильно маршрутизировать пациента в специализированный центр и определить оптимальную зону забора материала.

МРТ благодаря высокому тканевому контрасту является методом выбора для локализации, характеристики и местного стадирования мягкотканых образований [6]. Однако субъективная интерпретация отдельных МР-признаков сопровождается заметной вариабельностью, что обусловило интерес к формализованным балльным системам и многофакторным моделям. Цель настоящего обзора состоит в систематизации данных литературы о диагностической эффективности МР-признаков злокачественности и основанных на них скоринговых моделей, а также в определении нерешённых методологических вопросов этого направления.

Методология обзора

Выполнен несистематический (нарративный) обзор публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Google Scholar и eLIBRARY.RU за период с 1990 по 2026 гг. Использовались сочетания ключевых слов «soft tissue tumor», «soft tissue sarcoma», «MRI», «scoring system», «logistic regression», «nomogram», «diffusion-weighted imaging», «diagnostic accuracy» и их русскоязычные эквиваленты. В анализ включали оригинальные исследования с числом наблюдений не менее 20, в которых приводились показатели чувствительности, специфичности или площади под ROC-кривой (AUC), а также систематические и нарративные обзоры и клинические рекомендации.

Диагностическая ценность отдельных МР-признаков злокачественности

Размер и глубина расположения

Размер образования традиционно рассматривается как один из основных факторов риска: образования мягких тканей диаметром более 5 см, а также расположенные глубже поверхностной фасции, согласно клиническим рекомендациям, требуют исключения саркомы [7]. В работе A.M. De Schepper и соавт., включившей 141 образование, наибольшую чувствительность в прогнозировании злокачественности показали отсутствие низкого сигнала на Т2-взвешенных изображениях (ВИ) и средний диаметр более 33 мм [9]. Вместе с тем в многофакторном анализе W.J. Chung и соавт. (266 пациентов) глубина расположения, будучи значимой в однофакторном анализе, утратила независимую прогностическую ценность [12]. Для поверхностных образований M. Calleja и соавт. выделили собственный набор признаков, позволяющих отличить злокачественные поражения от доброкачественных [11].

Контуры, структура и интенсивность сигнала

Нечёткие и неровные контуры, неоднородность сигнала на Т2-ВИ, наличие некроза и перитуморального отёка ассоциированы со злокачественной природой образования [8]. Некроз продемонстрировал наиболее высокую специфичность (до 98%), а вовлечение кости или сосудисто-нервного пучка — до 94% [9]. В проспективном исследовании J.L. Gielen и соавт., включившем 548 пациентов, МРТ позволила дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования с чувствительностью 93% и специфичностью 82%, при этом отрицательная прогностическая ценность (98%) была значительно выше положительной (60%) [10]. Эти данные отражают общую закономерность: МРТ надёжнее исключает злокачественность, чем подтверждает её.

Причины ложных результатов

Основными источниками диагностических ошибок являются миксоидные опухоли, которые на Т2-ВИ могут имитировать кисты, агрессивные фиброматозы (десмоиды) с инфильтративным ростом при доброкачественном характере, а также крупные шванномы с неоднородным сигналом, сходные по МР-картине с саркомами [13, 14]. По данным недавнего нарративного обзора, объединившего 16 исследований, чувствительность стандартной МРТ составила 61–100%, специфичность — 37–98%, а отрицательная прогностическая ценность достигала 98% [15]. Столь широкий разброс показателей обусловлен различиями в составе выборок, протоколах исследования и опыте рентгенологов, что и послужило предпосылкой к формализации оценки с помощью балльных систем.

Скоринговые системы и многофакторные модели на основе рутинной МРТ

Идея скоринговых систем заключается в переводе качественных МР-признаков в категориальные переменные с весовыми коэффициентами и последующем расчёте суммарного балла или вероятности злокачественности. Такой подход уменьшает субъективность заключения и позволяет задать объективный порог для принятия клинического решения.

W.J. Chung и соавт. предложили упрощённый систематический алгоритм, основанный на трёх параметрах — глубине, размере (менее или не менее 50 мм) и неоднородности сигнала на Т2-ВИ. Комбинация признаков обеспечила чувствительность 64%, специфичность 85% и точность 77% [12]. H. Shu и соавт. разработали балльные системы на основе ультразвукового исследования и МРТ у 120 пациентов; независимыми МР-предикторами оказались максимальный диаметр (более 45,5 мм), характер края и изменения окружающих мягких тканей. При пороге 2,5 балла МР-шкала имела чувствительность 87% и специфичность 76%, а совместное использование ультразвуковой и МР-шкал повышало специфичность до 82% при AUC 0,93 [16]. J.H. Lee и соавт. предложили номограммы для прогнозирования злокачественности на основе количественных МР-измерений [17].

Наиболее масштабной попыткой стандартизации является система ST-RADS (Soft-Tissue Tumor Reporting and Data System), разработанная A. Chhabra и соавт. и прошедшая многоцентровую проверку на 200 образованиях. Показатели системы зависели от типа опухоли: для адипоцитарных образований чувствительность составила 96% при специфичности 63%, для гиперинтенсивных на Т2-ВИ — 93% и 71%, для гипоинтенсивных на Т2-ВИ — 64% и 84% соответственно; AUC варьировала от 0,79 до 0,89 [18]. Важно, что межэкспертная согласованность оказалась лишь умеренной (коэффициент внутриклассовой корреляции 0,51–0,72), что подчёркивает значение чётких операционных определений признаков.

Аналогичные подходы развиваются и в ультразвуковой диагностике: балльные шкалы, учитывающие размер, край и васкуляризацию образования, показали сопоставимую с МРТ эффективность в скрининговой оценке [19, 20].

В нашем ранее опубликованном исследовании на выборке из 121 пациента с гистологически верифицированными образованиями (51 доброкачественное, 70 злокачественных) с использованием обёрточного метода обратного отбора признаков и логистической регрессии была построена упрощённая модель, включающая пять МР-признаков: характер контуров, тип образования (кистозный, кистозно-солидный, солидный), интенсивность сигнала на Т1- и Т2-ВИ и наличие регионарной лимфаденопатии. Модель продемонстрировала AUC 0,926 (95% ДИ 0,864–0,966), чувствительность 72,9% и специфичность 90,2% при пороговом значении индекса злокачественности >0,408 [21]. Как и большинство аналогичных работ, модель была разработана в одном центре и нуждается во внешней валидации.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика опубликованных МР-скоринговых систем

Исследование	n	Предикторы	Чувств., %	Специф., %	Внешняя валидация
Chung W.J. и соавт., 2012 [12]	266	Глубина, размер ≥50 мм, неоднородность Т2	64	85	Нет
Shu H. и соавт., 2022 [16]	120	Диаметр >45,5 мм, край, изменения окружающих тканей	87	76	Нет
Chhabra A. и соавт., 2022 (ST-RADS) [18]	200	Категории по типу ткани и сигналу	64–96	63–84	Многоцентровая проверка
Ходжибеков М.Х. и соавт., [год] [21]	121	Контуры, тип, сигнал Т1 и Т2, лимфаденопатия	72,9	90,2	Нет

Примечание: данные приведены по результатам оригинальных публикаций.

Функциональные методики МРТ

Диффузионно-взвешенная визуализация

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВИ) с расчётом измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) отражает клеточную плотность ткани. Злокачественные немиксоидные опухоли, как правило, имеют более низкие значения ИКД; S. Nagata и соавт. показали, что значения ИКД выше $1{,}35\times10^{-3}$ мм^2/с свидетельствуют в пользу доброкачественного характера немиксоидных образований [22]. Однако миксоидный матрикс, характерный как для доброкачественных, так и для злокачественных опухолей, сопровождается высоким ИКД, а в работе H. Einarsdóttir и соавт. отмечено значительное перекрытие значений между группами [23]. По данным метаанализа Q. Wang и соавт., объединившего 1319 образований, стандартная ДВИ обеспечивала объединённую чувствительность 0,80 и специфичность 0,63, тогда как параметры внутривоксельного некогерентного движения (IVIM) позволяли улучшить результаты [24]. Добавление ИКД к традиционным МР-параметрам изучено и в ряде других работ [25, 26, 35]. Существенным ограничением остаётся отсутствие стандартизации: различия в методах постобработки могут изменять значения ИКД в среднем на 7,2% [29].

Контрастное усиление

Статическое и динамическое контрастное усиление повышает точность прогнозирования злокачественности за счёт оценки васкуляризации и перфузии опухоли [27]. Неоднородный характер накопления контрастного вещества чаще наблюдается при злокачественных образованиях, тогда как однородное — при доброкачественных [28]. Контрастное усиление особенно полезно для разграничения солидных и кистозных компонентов и выбора зоны биопсии.

Радиомика и искусственный интеллект

Методы машинного обучения и радиомики рассматриваются как следующий этап развития скоринговых подходов. T. Hirozane и соавт. разработали систему искусственного интеллекта для дифференциации доброкачественных и злокачественных мягкотканых опухолей по МР-изображениям с контрастным усилением, диагностическая эффективность которой (AUC 0,91) превысила показатели ортопеда-онколога (0,73) и рентгенолога (0,83) [30]. Вместе с тем модели такого типа требуют больших обучающих выборок, зависят от параметров сканирования и плохо интерпретируемы, поэтому простые модели на основе визуально оцениваемых признаков сохраняют практическую привлекательность, особенно в учреждениях без доступа к специализированному программному обеспечению.

Методологические требования к разработке и валидации моделей

Анализ литературы показывает, что основным ограничением большинства МР-скоринговых систем является их разработка на ретроспективной выборке одного учреждения без внешней проверки. Модель, построенная на ограниченной выборке, склонна к переобучению, и её показатели на новых пациентах, как правило, снижаются [32]. Согласно современному руководству TRIPOD+AI, исследования прогностических моделей должны содержать полное описание предикторов, процедуры их отбора, оценку дискриминации и калибровки, а также результаты внутренней и внешней валидации [31]. Для внешней валидации моделей с бинарным исходом рекомендуется обоснованный расчёт объёма выборки [33].

Дополнительными требованиями являются использование чётких операционных определений признаков, оценка межэкспертной согласованности и соблюдение стандартизированных протоколов исследования. Анализ МР-заключений при саркомах показал частое отклонение от рекомендаций Европейского общества скелетно-мышечной радиологии (ESSR) [34], что подчёркивает значение структурированных систем описания.

Заключение.

МРТ остаётся ведущим методом неинвазивной характеристики мягкотканых образований, обладая высокой отрицательной прогностической ценностью, но ограниченной специфичностью при использовании отдельных признаков. Скоринговые системы и регрессионные модели, основанные на рутинно оцениваемых МР-признаках, повышают объективность и воспроизводимость заключений, а включение ДВИ и контрастного усиления может дополнительно улучшить их специфичность. Ключевой задачей ближайших исследований является внешняя валидация уже предложенных моделей на независимых, в том числе многоцентровых, когортах, оценка их калибровки и межэкспертной воспроизводимости, а также сравнение простых моделей с системами на основе искусственного интеллекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. CA Cancer J Clin. 2020;70(3): 200–229. doi:10.3322/caac.21605

2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.

3. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. Ann Oncol. 2012;23(9):2442–2449. doi:10.1093/annonc/mdr610

4. Thway K, Wang J, Mubako T, Fisher C. Histopathological diagnostic discrepancies in soft tissue tumours referred to a specialist centre: reassessment in the era of ancillary molecular diagnosis. Sarcoma. 2014; 2014:686902. doi:10.1155/2014/686902

5. Gilbert NF, Cannon CP, Lin PP, Lewis VO. Soft-tissue sarcoma. J Am Acad Orthop Surg. 2009; 17(1):40–47. doi:10.5435/00124635-200901000-00006

6. Mayerson JL, Scharschmidt TJ, Lewis VO, Morris CD. Diagnosis and management of soft-tissue masses. J Am Acad Orthop Surg. 2014;22(11):742–750. doi:10.5435/JAAOS-22-11-742

7. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv268–iv269. doi:10.1093/annonc/mdy321

8. Crim JR, Seeger LL, Yao L, Chandnani V, Eckardt JJ. Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones? Radiology. 1992;185(2):581–586. doi:10.1148/radiology.185.2.1410377

9. De Schepper AM, Ramon FA, Degryse HR. Statistical analysis of MRI parameters predicting malignancy in 141 soft tissue masses. Rofo. 1992;156(6):587–591. doi:10.1055/s-2008-1032948

10. Gielen JL, De Schepper AM, Vanhoenacker F, et al. Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. Eur Radiol. 2004;14(12):2320–2330. doi:10.1007/s00330-004-2431-0

11. Calleja M, Dimigen M, Saifuddin A. MRI of superficial soft tissue masses: analysis of features useful in distinguishing between benign and malignant lesions. Skeletal Radiol. 2012;41(12):1517–1524. doi:10.1007/s00256-012-1385-6

12. Chung WJ, Chung HW, Shin MJ, et al. MRI to differentiate benign from malignant soft-tissue tumours of the extremities: a simplified systematic imaging approach using depth, size and heterogeneity of signal intensity. Br J Radiol. 2012;85(1018):e831–e836. doi:10.1259/bjr/27487871

13. Ma LD, Frassica FJ, Scott WW Jr, Fishman EK, Zerhouni EA. Differentiation of benign and malignant musculoskeletal tumors: potential pitfalls with MR imaging. Radiographics. 1995;15(2):349–366. doi:10.1148/radiographics.15.2.7761640

14. Zhang Z, Deng L, Ding L, Meng Q. MR imaging differentiation of malignant soft tissue tumors from peripheral schwannomas with large size and heterogeneous signal intensity. Eur J Radiol. 2015; 84(5):940–946. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.02. 003

15. Rehman M, Ramachandran S, Wahid M, et al. MRI findings for differentiating benign and malignant soft tissue tumors: a narrative review — Part 1: diagnostic performance. Skeletal Radiol. 2026;55(10):2425–2446. doi:10.1007/s00256-026-05223-1

16. Shu H, Ma Q, Li A, et al. Diagnostic performance of US and MRI in predicting malignancy of soft tissue masses: using a scoring system. Front Oncol. 2022;12:853232. doi:10.3389/fonc.2022.853232

17. Lee JH, Yoon YC, Jin W, Cha JG, Kim S. Development and validation of nomograms for malignancy prediction in soft tissue tumors using magnetic resonance imaging measurements. Sci Rep. 2019;9(1):4897. doi:10.1038/s41598-019-41230-0

18. Chhabra A, Ashikyan O, Ratakonda R, et al. Soft-tissue tumor reporting and data system (ST-RADS): MRI reporting guideline with multi-institutional validation study of musculoskeletal extremity tumors. J Tumor Res. 2022;8:179.

19. Nagano S, Yahiro Y, Yokouchi M, et al. Doppler ultrasound for diagnosis of soft tissue sarcoma: efficacy of ultrasound-based screening score. Radiol Oncol. 2015;49(2):135–140. doi:10.1515/raon-2015-0011

20. Morii T, Kishino T, Shimamori N, et al. Differential diagnosis between benign and malignant soft tissue tumors utilizing ultrasound parameters. J Med Ultrason. 2018;45(1):113–119. doi:10.1007/s10396-017-0796-3

21. [Ходжибеков М.Х., Ходжамова Г.А.] МРТ в предсказании доброкачественной или злокачественной природы мягкотканых образований // [Название журнала. Год; Том (№): страницы].

22. Nagata S, Nishimura H, Uchida M, et al. Diffusion-weighted imaging of soft tissue tumors: usefulness of the apparent diffusion coefficient for differential diagnosis. Radiat Med. 2008;26(5):287–295. doi:10.1007/s11604-008-0229-8

23. Einarsdóttir H, Karlsson M, Wejde J, Bauer HC. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours. Eur Radiol. 2004;14(6):959–963. doi:10.1007/s00330-004-2237-0

24. Wang Q, Xiao X, Liang Y, et al. Diagnostic performance of diffusion MRI for differentiating benign and malignant nonfatty musculoskeletal soft tissue tumors: a systematic review and meta-analysis. J Cancer. 2021;12(24):7399–7412. doi:10.7150/jca.62131

25. Song Y, Yoon YC, Chong Y, et al. Diagnostic performance of conventional MRI parameters and apparent diffusion coefficient values in differentiating between benign and malignant soft-tissue tumours. Clin Radiol. 2017;72(8):691.e1–691.e10. doi:10.1016/j.crad.2017.02.003

26. Subhawong TK, Jacobs MA, Fayad LM. Diffusion-weighted MR imaging for characterizing musculoskeletal lesions. Radiographics. 2014;34(5):1163–1177. doi:10.1148/rg.345140190

27. van Rijswijk CS, Geirnaerdt MJ, Hogendoorn PC, et al. Soft-tissue tumors: value of static and dynamic gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging in prediction of malignancy. Radiology. 2004;233(2):493–502. doi:10.1148/radiol.2332031110

28. Gruber L, Loizides A, Luger AK, et al. Soft-tissue tumor contrast enhancement patterns: diagnostic value and comparison between ultrasound and MRI. AJR Am J Roentgenol. 2017;208(2):393–401. doi:10.2214/AJR.16.16859

29. Zeilinger MG, Lell M, Baltzer PA, et al. Impact of post-processing methods on apparent diffusion coefficient values. Eur Radiol. 2017;27(3):946–955. doi:10.1007/s00330-016-4403-6

30. Hirozane T, Hashimoto M, Haque H, et al. Development of an artificial intelligence system for distinguishing malignant from benign soft-tissue tumors using contrast-enhanced MR images. Oncology. 2025;103(7):580–590. doi:10.1159/000542228

31. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. BMJ. 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378

32. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. Eur Heart J. 2014;35(29):1925–1931. doi:10.1093/eurheartj/ehu207

33. Riley RD, Debray TPA, Collins GS, et al. Minimum sample size for external validation of a clinical prediction model with a binary outcome. Stat Med. 2021;40(19):4230–4251. doi:10.1002/sim.9025

34. Weiss S, Korthaus A, Baumann N, et al. Musculoskeletal soft-tissue sarcoma: quality assessment of initial MRI reports shows frequent deviation from ESSR guidelines. Diagnostics (Basel). 2021;11(4):695. doi:10.3390/diagnostics11040695

35. Fayad LM, Jacobs MA, Wang X, Carrino JA, Bluemke DA. Musculoskeletal tumors: how to use anatomic, functional, and metabolic MR techniques. Radiology. 2012;265(2):340–356. doi:10.1148/radiol.12111740

UDK: 616.28-008.14:616.284-089.843:376.1

KOXLEAR IMPLANTATSIYADAN KEYINGI ESHITISH-NUTQ REABILITATSIYASIDA YOSH, NUTQ PROTSESSORINI SOZLASH VA DATA LOGGING KO‘RSATKICHLARINING AHAMIYATI

Karimova Zebo Xayitbaevna – t.f.n., LOR shifokor, mustaqil izlanuvchi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
INVIVO klinikasi (Toshkent, O‘zbekiston)
Turajanova Zarina Abdullaevna – LOR shifokor
Musaeva Nodira Ismailovna – LOR shifokor
INVIVO klinikasi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada koxlear implantatsiyadan keyin eshitish-nutq reabilitatsiyasining yoshga bog‘liq xususiyatlari, nutq protsessorini individual sozlash va Data Logging ko‘rsatkichlarining prognostik ahamiyati tahlil qilindi. Tadqiqot INVIVO klinikasida kuzatuv va reabilitatsiya bosqichidan o‘tgan 720 bemor ma’lumotlariga asoslangan. Bemorlar yosh guruhlari, lingvistik holat, eshitishdan mahrumlik davomiyligi, etiologiya va reabilitatsiya rejimiga ko‘ra baholandi. Natijalar shuni ko‘rsatdiki, 3 yoshgacha implantatsiya qilingan bolalarda CAP va SIR ko‘rsatkichlari tezroq va muvofiqroq rivojlanadi. 4–5 yoshda implantatsiya qilingan bolalarda eshitish idroki sezilarli yaxshilansa-da, ekspressiv nutq va nutqning tushunarliligi nisbatan sekinroq shakllanadi. Meningitdan keyingi karlik, ichki quloq anomaliyalari, yuqori impedans va yuz nervi stimulyatsiyasi kabi holatlar individual sozlash protokolini talab qiladi. Data Logging kundalik eshitish tajribasi va nutq muhiti yetarliligini baholashda amaliy jihatdan muhim obyektiv mezon hisoblanadi.*

Kalit so‘zlar: *koxlear implantatsiya, bolalar, eshitish-nutq reabilitatsiyasi, nutq protsessori, Data Logging, CAP, SIR, Ling testi, meningitdan keyingi karlik.*

ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТА, НАСТРОЙКИ РЕЧЕВОГО ПРОЦЕССОРА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ DATA LOGGING В СЛУХОРЕЧЕВОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Каримова Зебо Хайитбаевна – к.м.н., врач-оториноларинголог, соискатель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Клиника INVIVO (Ташкент, Узбекистан)
Туражанова Зарина Абдуллаевна – врач-оториноларинголог
Мусаева Нодира Исмаиловна – врач-оториноларинголог
Клиника INVIVO (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье проанализированы возрастные особенности слухоречевой реабилитации после кохлеарной имплантации, роль индивидуальной настройки речевого процессора и прогностическое значение показателей Data Logging. Исследование основано на данных 720 пациентов, проходивших наблюдение и реабилитацию в клинике INVIVO. Пациенты оценивались с учётом возраста, лингвального статуса, длительности слуховой депривации, этиологии нарушения слуха и режима реабилитации. Установлено, что у детей, имплантированных до 3 лет, показатели CAP и SIR развиваются быстрее и более синхронно. У детей, имплантированных в 4–5 лет, слуховое восприятие существенно улучшается, однако формирование экспрессивной речи и разборчивости собственной речи происходит медленнее. Постменингитическая глухота, аномалии внутреннего уха, высокие импедансы и стимуляция лицевого нерва требуют индивидуализированной тактики настройки. Data Logging является объективным инструментом оценки ежедневного слухового опыта и речевой среды.*

Ключевые слова: *кохлеарная имплантация, дети, слухоречевая реабилитация, речевой процессор, Data Logging, CAP, SIR, Ling-тест, постменингитическая глухота.*

THE SIGNIFICANCE OF AGE, SPEECH PROCESSOR FITTING AND DATA LOGGING PARAMETERS IN AUDITORY-VERBAL REHABILITATION AFTER COCHLEAR IMPLANTATION

Karimova Zebo Khayitbaevna – Ph.D., otorhinolaryngologist, independent researcher
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)
INVIVO Clinic (Tashkent, Uzbekistan)
Turajanova Zarina Abdullaevna – otorhinolaryngologist
Musaeva Nodira Ismailovna – otorhinolaryngologist
INVIVO Clinic (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This article analyzes age-related characteristics of auditory-verbal rehabilitation after cochlear implantation, the role of individualized speech processor fitting, and the prognostic value of Data Logging parameters. The study is based on clinical follow-up data from 720 patients managed at the INVIVO Clinic. Patients were evaluated according to age, linguistic status, duration of auditory deprivation, etiology of hearing loss, and rehabilitation profile. Children implanted before 3 years of age demonstrated faster and more synchronous development of CAP and SIR outcomes. In children implanted at 4–5 years, auditory perception improved considerably, whereas expressive speech and speech intelligibility developed more slowly. Post-meningitic deafness, inner ear malformations, high impedances, and facial nerve stimulation require individualized fitting strategies. Data Logging is an objective clinical tool for assessing daily auditory access and speech exposure.*

Keywords: *cochlear implantation, children, auditory-verbal rehabilitation, speech processor, Data Logging, CAP, SIR, Ling test, post-meningitic deafness.*

Dolzarbligi.

Og‘ir darajadagi ikki tomonlama sensorinevral eshitish yo‘qotilishi va karlik bolalarda nutq shakllanishi, psixorivojlanish, ijtimoiy moslashuv va oilaning hayot sifatiga bevosita ta’sir ko‘rsatadigan muhim tibbiy-ijtimoiy muammo hisoblanadi. Eshitish analizatorining yetarli stimulyatsiyasi bo‘lmaganda bola nutq tovushlarini farqlash, atrof-muhit signallarini idrok etish va og‘zaki muloqotga kirishish imkoniyatidan mahrum bo‘ladi. Shu sababli koxlear implantatsiya faqat eshitishni tiklash texnologiyasi emas, balki bola rivojlanishining butun keyingi yo‘nalishini belgilovchi reabilitatsion bosqichdir.

Koxlear implantatsiya jarrohlik nuqtai nazardan yuqori samarali usul bo‘lsa-da, yakuniy funksional natija operatsiya bilan cheklanmaydi. Implant tizimi orqali eshitish nervi elektr stimulyatsiyasi oladi, biroq ushbu signalning markaziy eshitish tizimi tomonidan qayta ishlanishi, nutq tovushlariga aylantirilishi va kundalik kommunikatsiyaga qo‘shilishi ko‘p bosqichli reabilitatsiyani talab qiladi. Shu bois nutq protsessorini to‘g‘ri ulash, individual xarita tuzish, tizimli sozlash va bolani faol nutq muhitiga kiritish natijani belgilovchi asosiy omillardir.

Jahon adabiyotida erta implantatsiya, kundalik apparatdan foydalanish va eshitish-nutq muhitining intensivligi bolalardagi til va nutq natijalariga ta’sir qiluvchi asosiy faktorlar sifatida ko‘rsatiladi [1-4]. So‘nggi yillarda Data Logging ma’lumotlari klinik amaliyotda alohida ahamiyat kasb etdi, chunki u ota-ona yoki bemor so‘zlariga emas, balki protsessorning real ishlash vaqtiga, nutq muhiti va shovqinli muhitdagi eshitish tajribasiga obyektiv baho beradi.

Meningitdan keyingi karlik, ichki quloq anomaliyalari, qisman elektrod kiritilishi, yuqori impedans va yuz nervi stimulyatsiyasi kabi holatlarda esa koxlear implantatsiya natijasi yanada murakkab bo‘ladi. Bunday bemorlarda standart sozlash algoritmlari yetarli bo‘lmasligi mumkin; impuls kengligi, kodlash strategiyasi, elektrodlar faolligi va komfort darajalari individual qayta ko‘rib chiqiladi. Shuning uchun katta klinik material asosida yosh, lingvistik holat, etiologiya, Data Logging va fitting parametrlarini birgalikda baholash amaliy jihatdan muhimdir.

Tadqiqot maqsadi.

Koxlear implantatsiyadan keyin bemorlarda eshitish-nutq reabilitatsiyasi natijalarini yosh guruhlari, lingvistik holat, eshitishdan mahrumlik davomiyligi, nutq protsessorini taqish rejimi, Data Logging ko‘rsatkichlari va individual sozlash xususiyatlari bilan bog‘liq holda baholash.

Material va usullar.

Tadqiqot INVIVO klinikasida koxlear implantatsiyadan keyingi kuzatuv, nutq protsessorini bosqichma-bosqich sozlash va eshitish-nutq reabilitatsiyasidan o‘tgan 720 bemor ma’lumotlariga asoslandi. Ulardan 115 bemor jarrohlik bosqichini va dastlabki postoperatsion kuzatuvni INVIVO klinikasida o‘tkazgan, 605 bemor esa davlat dasturi doirasida yoki xorijda operatsiya qilingan bo‘lib, keyingi sozlash va reabilitatsiya bosqichlari INVIVO klinikasida olib borilgan.

1-jadval.

Tadqiqot kontingentining umumiy tavsifi

Ko'rsatkich	Bemorlar soni
INVIVO klinikasida operatsiya qilingan bemorlar	115
Davlat dasturi yoki xorijda operatsiya qilinib, INVIVOda reabilitatsiya qilingan bemorlar	605
Umumiy klinik material	720
Murakkab klinik holatlar: ichki quloq anomaliyalari	5
Murakkab klinik holatlar: meningitdan keyingi eshitish yo'qotilishi	21

2-jadval.

Bemorlarning yosh guruhlari bo‘yicha taqsimlanishi

Yosh guruhi	Bemorlar soni (n)	Klinik xususiyat
3 yoshgacha	201	Erta eshitish tajribasi, yuqori neyroplastiklik
4-5 yosh	437	Uzoqroq eshitish deprivatsiyasi, nutqning dogon rivojlanishi
6-17 yosh	40	Lingvistik status va etiologiya bo'yicha eng geterogen guruh
18 yoshdan katta	42	Asosan postlingval bemorlar, nutq xotirasi saqlangan

3-jadval.

Lingvistik status bo‘yicha taqsimlanish

Lingvistik status	Bemorlar soni	Izoh
Prelingval	660	Nutq shakllanishidan oldin eshitish yo'qotilishi
Perilingval	13	Nutq shakllanishi davrida eshitish yo'qotilishi
Postlingval	47	Nutq shakllangandan keyin eshitish yo'qotilishi

Barcha bemorlarda reabilitatsiya jarayoni bir necha bosqichda olib borildi: nutq protsessorini dastlabki ulash, impedansometriya va AutoNRT tekshiruvi, boshlang‘ich xarita tuzish, bosqichma-bosqich mapping, eshitish-nutq mashg‘ulotlari, surdopedagog va logoped bilan muntazam mashg‘ulotlar hamda dinamik monitoring.

Natijalarni baholash uchun Ling 6 Sound Test, Categories of Auditory Performance (CAP), Speech Intelligibility Rating (SIR) hamda Data Logging ko‘rsatkichlari qo‘llanildi. Data Logging orqali nutq protsessorining kunlik faol ishlash vaqti, nutqli muhitda bo‘lish davomiyligi, tinch muhit va shovqinli muhitdagi eshitish tajribasi tahlil qilindi.

Statistik tavsiflashda mutlaq sonlar, foiz ko‘rsatkichlari, klinik guruhlar orasidagi taqqoslash va dinamik tahlil qo‘llanildi. CAP va SIR ko‘rsatkichlari ordinal shkalalar bo‘lganligi sababli ularning klinik interpretatsiyasi funksional bosqichlar asosida amalga oshirildi.

Nutq protsessorini ulash va sozlash protokoli

Nutq protsessorini dastlabki ulash odatda operatsiyadan 20-30 kun o‘tgach, operatsion yara to‘liq bitgandan va bemorning umumiy holati barqarorlashgandan keyin amalga oshirildi. Birlamchi ulash bosqichida barcha bemorlarda elektrod massivi impedanslari tekshirildi. Impedansometriya elektrod kontaktlarining yaxlitligini, ochiq yoki qisqa tutashuv mavjudligini, yuqori qarshilikka ega kontaktlarni va keyingi sozlash uchun texnik chegaralarni aniqlash imkonini berdi.

Impedansometriyadan so‘ng AutoNRT tekshiruvi bajarildi. Ushbu usul eshitish nervining elektr stimulyatsiyaga javobini obyektiv baholash va boshlang‘ich xarita uchun taxminiy stimul darajalarini belgilash imkonini berdi. AutoNRT javoblari barqaror qayd etilmagan hollarda, ayniqsa kichik yoshdagi bolalarda, sozlash xulqiy reaksiyalar, ovozga burilish, ko‘z harakati, mimik o‘zgarish va bezovtalik belgilari asosida olib borildi. Katta yoshdagi bolalar va kattalarda subyektiv eshitish hissi ham inobatga olindi.

Standart klinik holatlarda Cochlear tizimlari uchun Custom Sound Pro dasturida MP1+2 stimulyatsiya rejimi, ACE kodlash strategiyasi va 25 mks impuls kengligi boshlang‘ich parametr sifatida qo‘llanildi. T va C darajalar odatda ehtiyotkorlik bilan, bosqichma-bosqich oshirildi. Kichik bolalarda bir seans davomida bir necha progressiv dasturlar tuzildi, ular orasidagi farq odatda 3-5 CL ni tashkil etdi.

Yuqori impedans, komfort darajaga chiqishda komplayens cheklanishi, ichki quloq osifikatsiyasi yoki yuz nervi stimulyatsiyasi belgilari mavjud bo‘lgan hollarda impuls kengligi 50 yoki 75 mks gacha oshirildi. Bu zarur zaryadli stimulyatsiyani pastroq amplituda bilan berish, texnik cheklovlardan chiqmasdan eshitiladigan va qulay darajaga erishish imkonini berdi.

4-jadval.

Nutq protsessorini sozlashda qo‘llanilgan asosiy parametrlar

Parametr	Standart yondashuv	Murakkab holatdagi modifikatsiya
Stimul rejimi	MP1+2	Individual ravishda kontaktlar va komfortga qarab o'zgartiriladi
Kodlash strategiyasi	ACE	Qisman kiritilish yoki yuqori impedansda SPEAK ko'rib chiqiladi

Impuls kengligi	25 mks	50-75 mks yoki klinik zaruratga ko'ra yuqoriroq
T/C darajalar	Bosqichma-bosqich oshirish	Kichik qadamlar, tez-tez nazorat
Elektrod faolligi	To'liq massiv	Noqulay yoki beqaror elektrodlarni vaqtincha o'chirish

Murakkab klinik vaziyatlarda individual yondashuv

Yuz nervi stimulyatsiyasi

Yuz nervi stimulyatsiyasi koxlear implantatsiyadan keyingi sozlashda alohida e'tibor talab qiladigan holatlardan biridir. U ko‘z qovog‘i, lab burchagi yoki yuz mushaklarining tortilishi, kattalarda tok urishi yoki spazm hissi, bolalarda esa bezovtalik, yig‘lash yoki stimulyatsiyadan qochish reaksiyalari bilan namoyon bo‘lishi mumkin.

Bunday holatda SWEEP funksiyasi yordamida elektrodlar ketma-ket alohida stimulyatsiya qilindi va muammoli elektrodlar aniqlab borildi. Agar FNS cheklangan miqdordagi elektrodlarda qayd etilsa, shu kontaktlarda C-level pasaytirildi yoki vaqtincha deaktivatsiya qilindi. Agar stimulyatsiya ko‘plab elektrodlarda kuzatilsa, impuls kengligi oshirilib, xarita qaytadan qurildi.

Meningitdan keyingi karlik va osifikatsiya

Meningitdan keyingi karlikda reabilitatsiya natijalari ko‘proq o‘zgaruvchan bo‘ladi. Bunga ulitka ichida fibroz-osifikatsion o‘zgarishlar, elektrodning qisman kiritilishi, impedanslarning yuqoriligi, ayrim kontaktlarning beqarorligi, elektr maydonining notekis taqsimlanishi va markaziy eshitish yo‘llarining kasallikdan keyingi shikastlanishi sabab bo‘lishi mumkin.

Ushbu guruhda implantatsiya va sozlash taktikasi anatomik va funksional holatga moslashtirildi. Qisman elektrod kiritilgan bemorlarda faol kontaktlar soni cheklanganligi sababli SPEAK strategiyasi ayrim holatlarda qulayroq bo‘ldi. To‘liq kiritilish va barqaror texnik ko‘rsatkichlarda ACE strategiyasi saqlanib qoldi.

Ichki quloq anomaliyalari

Ichki quloq anomaliyalari bo‘lgan bemorlarda, xususan ulitka rivojlanish nuqsonlari, ichki eshituv yo‘li gipoplaziyasi yoki eshitish nervi gipoplaziyasi shubhasida, natijalarni baholash faqat texnik muvaffaqiyat bilan cheklanmasligi kerak. Bunday hollarda elektrod joylashuvi, nerv javobi, eshitish hissining shakllanishi, Ling testi reaksiyalari va CAP/SIR dinamikasi kompleks baholandi.

Natijalar.

3 yoshgacha implantatsiya qilingan bolalar

3 yoshgacha bo‘lgan guruhda 201 bemor kuzatildi. Asosiy qiyosiy tahlilda 199 prelingval bola alohida baholandi, chunki 2 bemor meningitdan keyingi eshitish yo‘qotilishi sababli alohida klinik yo‘nalishga ega edi. Ushbu guruhda eshitish-nutq reabilitatsiyasi eng qulay dinamikani ko‘rsatdi.

Ling 6 Sound Test bo‘yicha dastlab past chastotali tovushlarga, xususan /m/ va /u/ tovushlariga orientatsion javoblar paydo bo‘ldi. 4-6 oyda /a/ va /i/ tovushlarini farqlash shakllandi, 6-9 oyda yuqori chastotali /sh/ va /s/ tovushlarini ajratish yaxshilandi. 12-18 oyda ko‘pchilik bemorlarda barcha olti tovushni barqaror tanish, ayrim bolalarda esa ularni takrorlash kuzatildi.

CAP bo‘yicha uchinchi yil oxirida bolalarning 90,0 foizi CAP 4-5 darajalariga yetdi. Bu eshitishning faqat tovushga reaksiya sifatida emas, balki kundalik muloqotda funksional kanal sifatida qo‘llanayotganini ko‘rsatdi.

5-jadval.

3 yoshgacha implantatsiya qilingan bolalarda CAP dinamikasi (n=199)

CAP darajasi	1-yil n (%)	2-yil n (%)	3-yil n (%)
CAP 1	80 (40,2%)	64 (32,2%)	9 (4,5%)
CAP 2	47 (23,6%)	32 (16,1%)	7 (3,5%)
CAP 3	15 (7,5%)	13 (6,5%)	4 (2,0%)
CAP 4	43 (21,6%)	39 (19,6%)	73 (36,7%)
CAP 5	14 (7,0%)	51 (25,6%)	106 (53,3%)

6-jadval.

3 yoshgacha implantatsiya qilingan bolalarda SIR dinamikasi (n=199)

SIR darajasi	1-yil n (%)	2-yil n (%)	3-yil n (%)
SIR 1	120 (60,3%)	89 (44,7%)	31 (15,6%)
SIR 2	52 (26,1%)	61 (30,6%)	48 (24,1%)
SIR 3	27 (13,6%)	49 (24,6%)	83 (41,7%)
SIR 4	0 (0%)	0 (0%)	37 (18,6%)

4-5 yoshda implantatsiya qilingan bolalar

4-5 yoshdagi guruh 437 bemorni o‘z ichiga oldi va barcha bemorlar prelingval kategoriyaga mansub edi. Ushbu guruhda eshitish-nutq reabilitatsiyasi natijalari sezilarli, ammo 3 yoshgacha bo‘lgan bolalarga nisbatan sekinroq va geterogenroq bo‘ldi. Buning asosiy sababi uzoqroq eshitish deprivatsiyasi va nutq tizimining tabiiy shakllanish davrida yetarli eshitish tajribasi bo‘lmaganidir.

Data Logging ko‘rsatkichlari ushbu guruhda alohida ahamiyatga ega bo‘ldi. Eng yaxshi natijalarga erishgan bolalarda protsessorni kunlik taqish vaqti odatda 10-12 soatdan yuqori bo‘ldi. Biroq faqat protsessorni uzoq taqish yetarli emasligi aniqlandi: nutqli muhitda faol bo‘lish, oilaviy muloqot va logopedik mashg‘ulotlar SIR ko‘rsatkichining o‘sishida asosiy rol o‘ynadi.

CAP ko‘rsatkichlari SIRga nisbatan tezroq oshdi. Natijada ko‘p bolalarda eshitish idroki yaxshilangan bo‘lsa-da, o‘z nutqining tushunarliligi orqada qoldi. Bu 4-5 yoshda implantatsiya qilingan bolalar uchun tipik bo‘lgan CAP-SIR dissotsiatsiyasini ifodalaydi.

7-jadval.

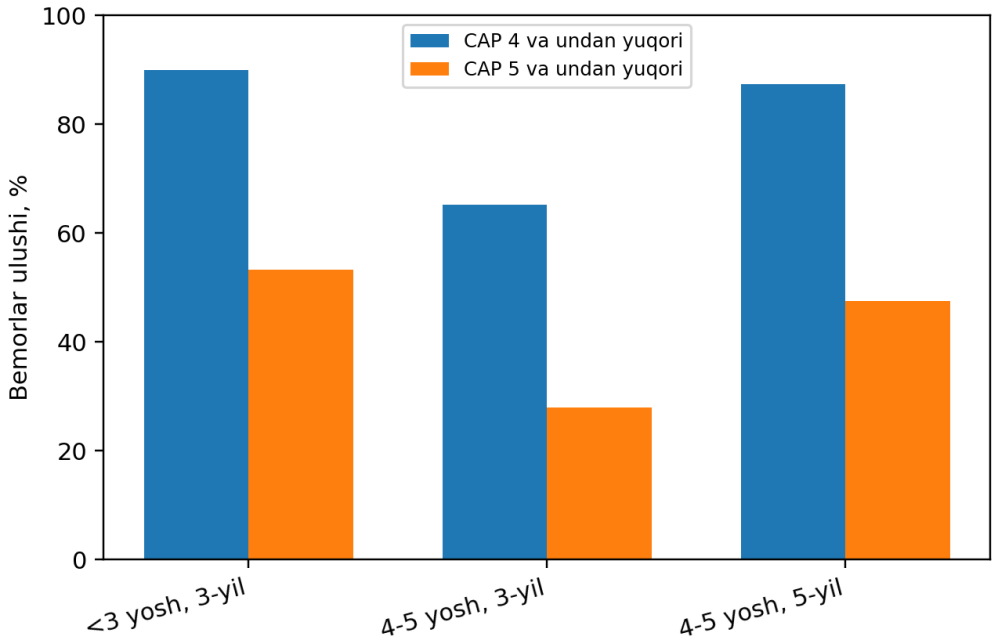
4-5 yoshdagi bolalarda CAP dinamikasi (n=437)

CAP darajasi	1-yil n (%)	3-yil n (%)	5-yil n (%)
CAP 2	126 (28,8%)	54 (12,3%)	12 (2,7%)
CAP 3	147 (33,6%)	98 (22,4%)	43 (9,8%)
CAP 4	108 (24,7%)	163 (37,3%)	174 (39,8%)
CAP 5	56 (12,8%)	122 (27,9%)	171 (39,1%)
CAP 6	0 (0%)	0 (0%)	37 (8,4%)

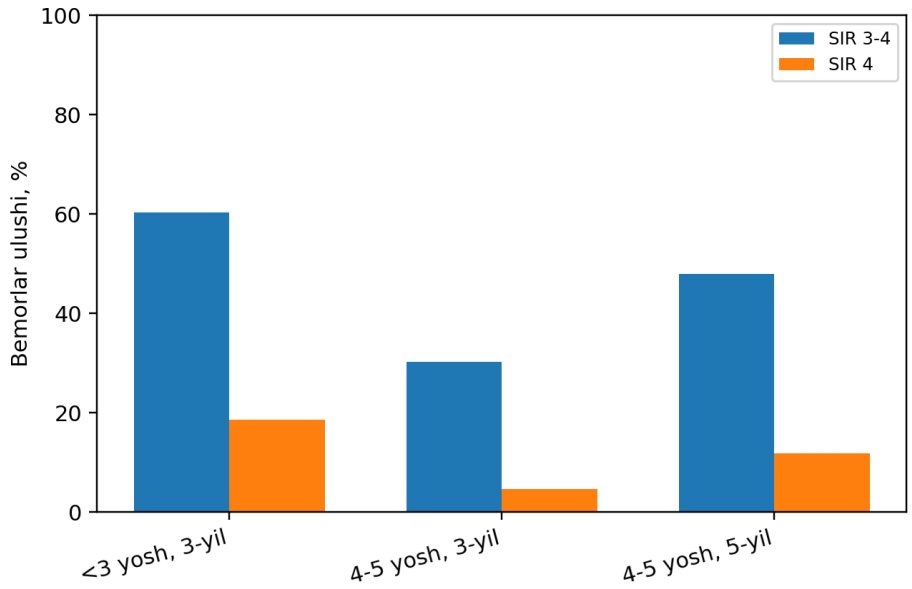
8-jadval.

4-5 yoshdagi bolalarda SIR dinamikasi (n=437)

SIR darajasi	1-yil n (%)	3-yil n (%)	5-yil n (%)
SIR 1	214 (48,9%)	121 (27,7%)	54 (12,3%)
SIR 2	163 (37,3%)	184 (42,1%)	173 (39,6%)
SIR 3	60 (13,7%)	112 (25,6%)	158 (36,1%)
SIR 4	0 (0%)	20 (4,6%)	52 (11,9%)



1-rasm. **Yosh guruhlari bo‘yicha CAP ko‘rsatkichlarining qiyosiy dinamikasi**



2-rasm. **Yosh guruhlari bo‘yicha SIR ko‘rsatkichlarining qiyosiy dinamikasi**

Yosh guruhlari qiyosiy tahlili

3 yoshgacha va 4-5 yoshda implantatsiya qilingan bolalar taqqoslanganda, asosiy farq eshitish-nutq rivojlanishining tezligi va sinxronligida namoyon bo‘ldi. 3 yoshgacha implantatsiya qilingan bolalarda CAP va SIR ko‘rsatkichlari bir-biriga nisbatan muvofiqroq rivojlandi. Bu bolalarda eshitish tajribasi nutq shakllanishining tabiiy davrida berilganligi sababli eshitish idroki, so‘z boyligi va ekspressiv nutq bir tizim sifatida rivojlandi.

4-5 yoshdagi bolalarda esa CAP ko‘rsatkichlari nisbatan tezroq oshgan bo‘lsa-da, SIR sekinroq o‘sdi. Bu klinik jihatdan quyidagicha ko‘rinadi: bola murojaat qilingan nutqni tushunadi, oddiy topshiriqlarni bajaradi, atrof-muhit tovushlarini farqlaydi, ammo o‘z nutqi hali ham yaqin atrofdagilargagina tushunarli bo‘lishi yoki grammatik-fonetik jihatdan yetarli shakllanmagan bo‘lishi mumkin.

Uchinchi yil yakunida 3 yoshgacha implantatsiya qilingan bolalarda CAP 4 va undan yuqori ko‘rsatkich 90,0 foizni tashkil qilgan bo‘lsa, 4-5 yosh guruhida bu ko‘rsatkich 65,2 foiz bo‘ldi. SIR 3-4 darajalariga 3 yoshgacha guruhda 60,3 foiz, 4-5 yosh guruhida uchinchi yil yakunida 30,2 foiz bemor yetdi. Bu erta implantatsiyaning nafaqat eshitish, balki ekspressiv nutq uchun ham ustunligini ko‘rsatadi.

9-jadval.

3 yoshgacha va 4-5 yoshdagi guruhlarning qiyosiy ko‘rsatkichlari

Ko'rsatkich	3 yoshgacha, 3-yil	4-5 yosh, 3-yil	4-5 yosh, 5-yil
CAP 4 va undan yuqori	90,0%	65,2%	87,4%
CAP 5 va undan yuqori	53,3%	27,9%	47,5%
SIR 3-4	60,3%	30,2%	48,0%
SIR 4	18,6%	4,6%	11,9%

6-17 yoshdagi bemorlar

6-17 yoshdagi guruhda 40 bemor bo‘lib, ushbu guruh lingvistik status bo‘yicha eng geterogen hisoblandi: 11 prelingval, 13 perilingval va 16 postlingval bemor kuzatildi. 6 postlingval bemorda eshitish yo‘qotilishiga meningit sabab bo‘lgan, 2 bemorda esa ichki quloq anomaliyasi va ichki eshituv yo‘li gipoplaziyasi kuzatilgan.

Prelingval bemorlarda reabilitatsiya eng sekin kechdi. Bunday holatda eshitish deprivatsiyasi uzoq davom etganligi va implantatsiyagacha og‘zaki nutq tizimi shakllanmaganligi sababli, yuqori CAP va SIR darajalariga erishish uchun uzoq muddatli mashg‘ulotlar zarur bo‘ldi. Speech_total 4 soatdan kam bo‘lgan bemorlarda qoniqarsiz va qoniqarli natijalar ulushi yuqori bo‘ldi; nutq muhitini 5 soat va undan ko‘pga oshirish yaxshi natijalar ulushini sezilarli ko‘paytirdi.

Perilingval bemorlarda natijalar oraliq xarakterga ega bo‘ldi. Qisman shakllangan nutq tizimi eshitishni qayta o‘zlashtirishni osonlashtirgan bo‘lsada, ekspressiv nutqning tushunarliligi uzoqroq korreksiyani talab qildi. Postlingval bemorlarda, ayniqsa meningitdan tashqari etiologiyada, nutqni tushunish nisbatan tez tiklandi.

18 yoshdan katta bemorlar

18 yoshdan katta guruh 42 bemorni o‘z ichiga oldi. Ulardan bittasi perilingval bo‘lib, meningitdan keyin uzoq davom etgan eshitish deprivatsiyasi bilan xarakterlandi. Qolgan bemorlar postlingval guruhga mansub edi. 12 kattalarda eshitish yo‘qotilishi meningitdan keyin rivojlangan bo‘lsa-da, operatsiya vaqtida ularning og‘zaki nutqi saqlangan edi.

Postlingval kattalarda nutq xotirasining mavjudligi reabilitatsiya natijalarini sezilarli darajada yaxshiladi. Muntazam taqish rejimida tinch muhitda nutqni idrok etish ko‘p hollarda 1-3 oy ichida tiklandi. Meningitdan keyingi bemorlarda bu davr 9-12 oygacha cho‘zilishi mumkinligi kuzatildi. Bunda osifikatsiya, qisman kiritilish, yuqori impedans va signal sifatining notekisligi muhim rol o‘ynadi.

Kattalarda reabilitatsiyani baholashda CAP va SIR bilan birga nutq audiometriyasi, shovqinli muhitda eshitish, telefon orqali muloqot va hayot sifati ko‘rsatkichlari ham muhim ahamiyatga ega.

Data Logging natijalarining klinik ahamiyati

Data Logging koxlear implantatsiyadan keyingi kuzatuvda eng muhim obyektiv monitoring vositalaridan biridir. Ota-onalar yoki bemorlar protsessorni taqish vaqtini ko‘pincha taxminiy aytishlari mumkin, lekin Data Logging real on-air vaqtini, nutqli muhitdagi davrni, tinch va shovqinli muhit ulushini aniq ko‘rsatadi.

Umumiy tahlil shuni ko‘rsatdiki, on-air 8 soatdan kam bo‘lgan bemorlarda yuqori CAP va SIR ko‘rsatkichlari deyarli uchramaydi. 8-12 soat oralig‘ida natijalar o‘zgaruvchan bo‘lib, Speech_total yetarliligiga bog‘liq bo‘ladi. On-air 12 soat va undan yuqori bo‘lganda yaxshi va a’lo natijalar ulushi ko‘payadi, biroq ekspressiv nutq uchun faol nutq muhiti zarur bo‘lib qoladi.

Speech_total 3 soatdan kam bo‘lgan bolalarda, ayniqsa 4-5 yosh va undan katta prelingval bemorlarda, SIR o‘sishi sekinlashadi. Speech_total 4-5 soat va undan yuqori bo‘lganda yaxshi natijalar ulushi oshadi. Demak, protsessorni taqish eshitish eshigini ochadi, nutqli muhit esa nutqni shakllantiradi.

10-jadval.

Data Logging va reabilitatsiya natijalarining umumiy klinik modeli

Ko'rsatkich	Past natijalar	Qoniqarli natijalar	Yaxshi/a'lo natijalar
On-air <8 soat	Ko'p uchraydi	Kam	Deyarli uchramaydi
On-air 8-12 soat	O'zgaruvchan	Ko'p	Speech_total yaxshi bo'lsa mumkin
On-air >=12 soat	Kam	Ko'p	Ko'p uchraydi
Speech_total <3 soat	Ko'p uchraydi	Kam	Deyarli uchramaydi
Speech_total >=4-5 soat	Kamroq	Ko'p	Maksimal ulush

Muhokama.

Tadqiqot natijalari koxlear implantatsiyadan keyingi eshitish-nutq reabilitatsiyasi ko‘p omilli jarayon ekanligini ko‘rsatdi. Jarrohlik muvaffaqiyati va elektrodning kiritilishi zarur shart bo‘lsa-da, funksional natija yosh, eshitish deprivatsiyasi, lingvistik status, protsessorni kundalik taqish, nutq muhiti, sozlash sifati va oilaviy reabilitatsion hamkorlik bilan belgilanadi.

Eng yaxshi natijalar 3 yoshgacha implantatsiya qilingan bolalarda qayd etildi. Ushbu yosh davrida markaziy eshitish tizimi va nutq zonalari yuqori plastiklikka ega bo‘ladi. Shu sababli elektr-akustik eshitish tajribasi bolaning tabiiy nutq rivojlanishiga qo‘shilib ketadi. CAP va SIR ko‘rsatkichlarining nisbatan sinxron o‘sishi aynan shu mexanizmni aks ettiradi.

4-5 yoshda implantatsiya qilingan bolalarda ham koxlear implantatsiya samarali bo‘ldi, biroq natija uchun ko‘proq vaqt va faolroq reabilitatsiya talab etildi. Bu guruhda CAP va SIR orasidagi farq klinik jihatdan muhim. Agar shifokor faqat eshitish idroki yaxshilanganiga qarasa, reabilitatsiya yetarli deb baholanishi mumkin. Biroq SIR past bo‘lsa, bolaning ijtimoiy muloqotdagi nutqi hali to‘liq shakllanmagan bo‘ladi. Shu bois har bir nazoratda CAP va SIRni birga baholash kerak.

Meningitdan keyingi bemorlar alohida e’tiborni talab qiladi. Zamonaviy adabiyotda meningitdan keyingi eshitish yo‘qotilishida koxlear implantatsiya ijobiy natija berishi, ammo natijalar osifikatsiya, implantatsiya vaqti, elektrod kiritilish chuqurligi va individual reabilitatsiya bilan bog‘liq ravishda o‘zgaruvchan bo‘lishi ko‘rsatiladi [8,9]. Bizning klinik kuzatuvlarimiz ham shuni tasdiqlaydi: postmeningitik bemorlarda eshitish reaksiyalari va nutqni idrok etish tiklanishi uzoqroq davom etadi.

Nutq protsessorini sozlashda standart algoritm barcha bemorlar uchun yetarli bo‘lmasligi mumkin. Yuqori impedans, komplayens cheklanishi, FNS, qisman kiritilish yoki anatomik anomaliya mavjud bo‘lsa, xarita modifikatsiyasi zarur. Impuls kengligini oshirish, noqulay elektrodlarni o‘chirish, stimulyatsiya strategiyasini o‘zgartirish va tez-tez qayta sozlash bunday bemorlarda reabilitatsiya muvaffaqiyatining muhim qismidir.

Data Logging esa reabilitatsiya jarayonini obyektivlashtiradi. Shifokor, surdopedagog va ota-onalar uchun bu ko‘rsatkichlar real hayotdagi eshitish tajribasini ko‘rsatib beradi. On-air past bo‘lsa, birinchi vazifa protsessorni taqish rejimini yaxshilashdir. On-air yaxshi, ammo Speech_total past bo‘lsa, asosiy urg‘u nutq muhitini kuchaytirishga, oilaviy muloqotni oshirishga va reabilitatsion mashg‘ulotlarni tizimlashtirishga qaratiladi.

Amaliy tavsiyalar

1. Koxlear implantatsiya uchun ko‘rsatma mavjud bo‘lgan bolalarda implantatsiyani imkon qadar erta, ayniqsa 3 yoshgacha bajarish maqsadga muvofiq.

2. Nutq protsessori dastlabki ulanishdan keyin muntazam ravishda kamida 9-10 soat taqilishi kerak; optimal natijalar uchun 10-12 soat va undan ko‘p taqish tavsiya etiladi.

3. Har bir mapping seansida impedans, komplayens, T/C darajalar, Data Logging, Ling testi, CAP va SIR birgalikda baholanishi kerak.

4. 4-5 yosh va undan katta prelingval bolalarda ekspressiv nutqni rivojlantirish uchun Speech_total ko‘rsatkichini oshirish, oilaviy nutq muhitini kengaytirish va logopedik mashg‘ulotlarni tizimli olib borish zarur.

5. Meningitdan keyingi karlikda MSKT/MRT ma’lumotlari, elektrod kiritilish chuqurligi, impedans profili va FNS xavfi asosida individual sozlash protokoli tuzilishi kerak.

6. Yuz nervi stimulyatsiyasi belgilari bo‘lsa, SWEEP tekshiruvi, C-level korreksiyasi, impuls kengligini oshirish yoki elektrod deaktivatsiyasi bosqichma-bosqich qo‘llaniladi.

7. Reabilitatsiya natijasini faqat eshitish reaksiyasi bilan emas, balki real kommunikatsiya, mustaqil nutq tushunarliligi, shovqinda idrok va ijtimoiy moslashuv bilan baholash zarur.

Xulosa.

Koxlear implantatsiyadan keyingi eshitish-nutq reabilitatsiyasi natijasi yosh, eshitish deprivatsiyasi davomiyligi, lingvistik status, etiologiya, nutq protsessorini taqish rejimi, nutq muhiti va individual sozlash sifati bilan belgilanadi.

3 yoshgacha implantatsiya qilingan bolalarda CAP va SIR ko‘rsatkichlari tezroq hamda nisbatan sinxron rivojlanadi. Bu erta implantatsiyaning markaziy eshitish tizimi plastiklik davrida amalga oshirilishi bilan bog‘liq.

4-5 yoshda implantatsiya qilingan bolalarda eshitish idroki sezilarli yaxshilansa-da, ekspressiv nutq va nutqning tushunarliligi sekinroq shakllanadi. Ushbu guruhda CAP-SIR dissotsiatsiyasini aniqlash va nutq muhitini kuchaytirish muhimdir.

Data Logging klinik qaror qabul qilishda zarur obyektiv vosita bo‘lib, protsessorni real taqish vaqti hamda nutqli muhit yetarliligini baholash imkonini beradi. On-air eshitish idroki uchun, Speech_total esa ekspressiv nutq rivoji uchun asosiy modifikatsiya qilinadigan faktor hisoblanadi.

Meningitdan keyingi karlik, ichki quloq anomaliyalari, qisman elektrod kiritilishi va yuz nervi stimulyatsiyasi mavjud bemorlarda standart yondashuv yetarli emas. Bunday holatlarda individual mapping, tez-tez monitoring va uzoq muddatli reabilitatsiya talab etiladi.

ADABIYOTLAR

1. Al Hamoud M.A., Asiry A.J., Alahmari M.S., Alharbi S.M., Erwe I.H., Assiri M. Outcomes of cochlear implantation in postmeningitis hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2025. Online First. doi: 10.1177/01455613251342847.

2. Allen M.C., Nikolopoulos T.P., O’Donoghue G.M. Speech intelligibility in children after cochlear implantation. *Otology & Neurotology*. 1998. Vol. 19. P. 742–746.

3. Archbold S., Lutman M.E., Marshall D.H. Categories of auditory performance. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1995. Vol. 104. Suppl. 166. P. 312–314.

4. Dettman S.J., Dowell R.C., Choo D., Arnott W., Abrahams Y., Davis A., Dornan D., Leigh J., Constantinescu G., Cowan R., Briggs R.J. Long-term communication outcomes for children receiving cochlear implants younger than 12 months: a multicenter study. *Otology & Neurotology*. 2016. Vol. 37, No. 2. P. e82–e95.

5. Dornhoffer J.R., Chidarala S., Patel T., Khandalavala K.R., Nguyen S.A., Schvartz-Leyzac K.C., Dubno J.R., Carlson M.L., Moberly A.C., McRackan T.R. Systematic review of auditory training outcomes in adult cochlear implant recipients and meta-analysis of outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, No. 2. Article 400. doi: 10.3390/jcm13020400.

6. Geers A.E., Nicholas J.G., Sedey A.L. Language skills of children with early cochlear implantation. *Ear and Hearing*. 2003. Vol. 24, No. 1 Suppl. P. 46S–58S.

7. Gifford R.H. *Cochlear Implant Patient Assessment: Evaluation of Candidacy, Performance, and Outcomes*. 2nd ed. San Diego: Plural Publishing, 2020. 189 p.

8. Niparko J.K., Tobey E.A., Thal D.J., Eisenberg L.S., Wang N.Y., Quittner A.L., Fink N.E.; CDaCI Investigative Team. Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA*. 2010. Vol. 303, No. 15. P. 1498–1506. doi: 10.1001/jama.2010.451.

9. Singhal K., Singhal J., Muzaffar J., Monksfield P., Bance M. Outcomes of cochlear implantation in patients with post-meningitis deafness: a systematic review and narrative synthesis. *Journal of International Advanced Otology*. 2020. Vol. 16, No. 3. P. 395–410. doi: 10.5152/iao.2020.9040.

10. Wolfe J., Schafer E.C. *Programming Cochlear Implants*. 2nd ed. San Diego: Plural Publishing, 2015. 408 p.

11. Wu S.S., Sbeih F., Anne S., Cohen M.S., Schwartz S., Liu Y.C.C., Appachi S. Auditory outcomes in children who undergo cochlear implantation before 12 months of age: a systematic review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2023. Vol. 169, No. 2. P. 210–220. doi: 10.1002/ohn.284.

УДК: 616.12-008: [616.379-008.64+617.58-002.4-002.3]-08

QANDLI DIABET FONIDA OYOQLARNING YIRINGLI-SEPTIK ZARARLANISHLARIDA FENOTIPGA ASOSLANGAN GEMODINAMIK KORREKSIYA VA KLINIK NATIJALAR

Uzakov Djamshir Kasimovich
Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Navoiy viloyati filiali (Navoiy, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *125 bemorda fenotipga asoslangan gemodinamik korreksiyaning klinik natijalar bilan bog‘liqligi baholandi. Tarixiy nazorat guruhini 2022-2024-yillarda an’anaviy terapiya olgan 62 bemor, asosiy guruhni 2025-yilda prospektiv kuzatilgan 63 bemor tashkil etdi. Algoritm exokardiografiya, to‘qima perfuziyasi va venoz dimlanishni kompleks baholashga tayandi. Asosiy va nazorat guruhlarida 28 kunlik o‘lim mos ravishda 12,7% va 32,3% bo‘ldi; tuzatilmagan xavflar nisbati 0,39 (95% IO 0,19-0,83; p=0,009). Anesteziologiya va reanimatsiya bo‘limida davolanish davomiyligi 4,6±0,22 va 8,1±0,55 kun, sutkalik infuziya hajmi 2,1±0,08 va 2,9±0,10 l bo‘ldi (p<0,001). Takroriy jarrohlik ishlovi 1,6% va 14,5% holatda bajarildi (p=0,009).*

Kalit so‘zlar: *qandli diabet; yiringli-septik zararlanish; gemodinamik fenotip; to‘qima perfuziyasi; venoz dimlanish; intensiv terapiya.*

ФЕНОТИП-ОРИЕНТИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕМОДИНАМИКИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Узаков Джамшир Касимович
Навоийский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии (Навои, Узбекистан)

Аннотация. *Оценена связь фенотип-ориентированной гемодинамической коррекции с клиническими исходами у 125 пациентов. Историческую контрольную группу составили 62 пациента, получавших традиционную терапию в 2022-2024 гг.; основную группу – 63 пациента, проспективно наблюдавшихся в 2025 г. Алгоритм объединял эхокардиографическую оценку, мониторинг тканевой перфузии и венозного застоя. В основной и контрольной группах 28-дневная летальность составила соответственно 12,7% и 32,3%; нескорректированное отношение рисков – 0,39 (95% ДИ 0,19-0,83; p=0,009). Продолжительность лечения в отделении анестезиологии и реанимации составила 4,6±0,22 и 8,1±0,55 дня, суточный объём инфузии – 2,1±0,08 и 2,9±0,10 л (p<0,001). Повторная хирургическая обработка потребовалась в 1,6% и 14,5% случаев (p=0,009).*

Ключевые слова: *сахарный диабет; гнойно-септические поражения; гемодинамический фенотип; тканевая перфузия; венозный застой; интенсивная терапия.*

PHENOTYPE-GUIDED HEMODYNAMIC CORRECTION AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND PURULENT-SEPTIC LOWER LIMB LESIONS

Uzakov Djamshir Kasimovich
Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology (Navoi, Uzbekistan)

Abstract. *The association between phenotype-guided hemodynamic correction and clinical outcomes was assessed in 125 patients. A historical control group included 62 patients treated with conventional therapy in 2022-2024; the intervention group included 63 patients followed prospectively in 2025. The algorithm integrated echocardiography, tissue perfusion monitoring, and assessment of venous congestion. In the intervention and control groups, 28-day mortality was 12.7% and 32.3%, respectively; the unadjusted risk ratio was 0.39 (95% CI 0.19-0.83; p=0.009). Intensive care unit stay was 4.6±0.22 versus 8.1±0.55 days, and daily infusion volume was 2.1±0.08 versus 2.9±0.10 L (p<0.001). Repeated surgical debridement was required in 1.6% versus 14.5% of patients (p=0.009).*

Keywords: *diabetes mellitus; purulent-septic lesions; hemodynamic phenotype; tissue perfusion; venous congestion; intensive care.*

Kirish.

Qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda oyoqlarning og‘ir infeksiyalari jarrohlik o‘chog‘ini sanatsiya qilish va tizimli buzilishlarni bir vaqtda boshqarishni talab etadi. Infeksiya tarqalishi, ishemiya va nekrozning mavjudligi davolash taktikasini belgilaydi. IWGDF/IDSA tavsiyalarida og‘ir infeksiya, gangrena, nekrozlanuvchi jarayon yoki chuqur abssessda shoshilinch jarrohlik baholashi zarurligi ko‘rsatilgan [1]. Sepsis rivojlanganda infeksiyaga javoban a’zolar funksiyasining buzilishi bemorning umumiy xavfini oshiradi [2].

Bunday bemorda arterial bosim, yurakning nasos funksiyasi, to‘qima perfuziyasi va venoz dimlanish bir xil yo‘nalishda o‘zgarmasligi mumkin. Shu sababli gemodinamik qarorlarni bir nechta ko‘rsatkichning dinamikasiga asoslash muhim. Surviving Sepsis Campaign 2026 tavsiyalari resussitatsiya jarayonida qayta baholash va bemorning individual xususiyatlarini hisobga olishga e’tibor qaratadi [3]. ESICM 2025 ko‘rsatmalarida shok turini aniqlash uchun exokardiografiyaning birlamchi instrumental usul sifatidagi o‘rni qayd etilgan [4].

Venoz dimlanishni ultratovush orqali baholash yurak chiqishi va arterial bosim haqidagi ma’lumotlarni to‘ldiradi. VExUS tizimi pastki kovak vena va a’zolar venalaridagi doppler oqimi belgilarini birlashtiradi; dastlabki tadqiqotda u yurak jarrohligidan keyingi buyrak shikastlanishi bilan bog‘liqlikda o‘rganilgan [5]. Uning boshqa klinik sharoitlarda qo‘llanilishi alohida tekshirishni talab etadi. ANDROMEDA-SHOCK-2 sinovida esa kapillyar to‘lish vaqtiga yo‘naltirilgan individual gemodinamik resussitatsiya kompleks klinik yakun bo‘yicha afzallik ko‘rsatgan [6].

Diabet fonidagi yiringli-septik zararlanishlarda fenotipga asoslangan yondashuvning klinik natijalar bilan bog‘liqligini alohida baholash zarur. Biz ushbu tadqiqotda bunday algoritm qo‘llanilgan prospektiv guruhni shu markazda avval davolangan bemorlar bilan taqqosladik. Maqsad gemodinamik korreksiya yondashuvi, klinik yakunlar va davolash resurslari iste’moli o‘rtasidagi bog‘liqlikni baholashdan iborat bo‘ldi.

Material va usullar.

Tadqiqot dizayni va ishtirokchilar

Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Navoiy viloyati filiali anesteziologiya va reanimatsiya bo‘limida (ARB) tarixiy nazoratli bir markazli kohort tadqiqot o‘tkazildi. Nazorat guruhiga 2022-2024-yillarda davolangan 62 bemorning retrospektiv ma’lumotlari kiritildi. Asosiy guruh 2025-yilda prospektiv kuzatilgan 63 bemordan iborat bo‘ldi. Guruhlarga ajratish davolanish davri bilan belgilandi; randomizatsiya qo‘llanilmadi. Tadqiqotni bayon qilishda kuzatuv tadqiqotlari uchun STROBE tamoyillari hisobga olindi [7].

Kiritish mezonlari 18 yoshdan katta bo‘lish, I yoki II tur qandli diabetning mavjudligi hamda intensiv terapiya va jarrohlik davosini talab etuvchi oyoqlarning yiringli-septik zararlanishidan iborat edi. Yurak, jigar yoki buyrak yetishmovchiligining terminal bosqichi, faol xavfli o‘sma, maxsus davolashni talab qiluvchi infeksion kasallik, homiladorlik va xabardor qilingan roziliknng mavjud emasligi chiqarish mezonlari bo‘ldi. Tadqiqot mahalliy etika komissiyasi tomonidan ma’qullangan va Xelsinki deklaratsiyasi tamoyillariga muvofiq bajarilgan.

Davolash va gemodinamik baholash

Har ikki guruhda infeksiya o‘chog‘iga jarrohlik ishlovi, antibakterial terapiya, glikemiya va elektrolit buzilishlarini korreksiya qilish hamda a’zolar faoliyatini qo‘llab-quvvatlash choralari bajarildi. Arterial gipotenziyada muvozanatlangan kristalloidlar, zarurat bo‘lganda noradrenalin qo‘llanildi. Davolashning bazaviy yo‘nalishlari tadqiqot davrida mavjud bo‘lgan sepsisni boshqarish tamoyillariga tayandi [8]. O‘choqni ochish va drenajlash, nekrektomiya yoki amputatsiya hajmi jarrohlik baholashi asosida tanlandi.

Nazorat guruhida kengaytirilgan diagnostik kuzatuv ma’lumotlari mavjud bo‘lsa-da, davolash an’anaviy yondashuv bilan olib borildi. Asosiy guruhdagi farq ushbu ko‘rsatkichlardan dominant gemodinamik mexanizmni aniqlash va terapiyani unga moslashtirish uchun tizimli foydalanishdan iborat edi. Baholash o‘rtacha arterial bosim (O‘AB), chap qorincha chiqarish fraksiyasi, zarb hajmi, yurak indeksi, qon oqimi tezligining vaqt integrali (VTI), VExUS, markaziy venoz qonning kislorodga to‘yinishi ($ScvO_2$), venoz-arterial karbonat angidrid parsial bosimlari farqi ($Pv\text{-}aCO_2$), kapillyar to‘lish vaqti (CRT), laktat va diurezni qamrab oldi.

Integral shkalaning har bir patologik mezoni bir ball bilan baholandi: O‘AB ≤65 mm sim. ust., chiqarish fraksiyasi ≤45%, zarb hajmi ≤55 ml, yurak indeksi ≤2,4 l/daq/m^2, $ScvO_2$ ≤65%, $Pv\text{-}aCO_2$ ≥6 mm sim. ust., CRT >3,5 s, laktat klirensi <20%, VTI ≤16 sm va VExUS ≥2 ball. Jami ≥4 ball kengaytirilgan qayta baholash uchun chegaraviy ko‘rsatkich sifatida ishlatildi. Shkalaning mustaqil diagnostik validatsiyasi ushbu maqolaning maqsadiga kirmadi.

IMLS (Integrative Mechanism Localization Scale) va TTHA (Tissue-Targeted Hemodynamic Assessment) konsepsiyalari asosida gipoperfuzion, vazoplegik, kongestiv-vazoplegik, gipodinamik hamda kombinatsiyalangan yoki terminal fenotiplar ajratildi. Vazoplegiya ustun bo‘lganda vazopressor qo‘llab-quvvatlash, qisqaruvchanlik pasayganda inotrop yordam, dimlanish mavjudligida infuzion yuklamani cheklashga urg‘u berildi. Suyuqlik yuborish to‘g‘risidagi qaror klinik holat va suyuqlikka javobni qayta baholash bilan muvofiqlashtirildi. Fenotip va davolash taktikasi bemorning javobiga qarab yangilandi; ular infeksiya o‘chog‘ini sanatsiya qilish bilan parallel olib borildi.

Baholangan yakunlar va statistik tahlil

Ushbu tahlilda markaziy klinik yakun sifatida gospitalizatsiyadan keyingi 28 sutka davomida, bemor qayerda bo‘lishidan qat’i nazar, barcha o‘lim holatlari baholandi. Qo‘shimcha yakunlar ARBdagi o‘lim, ARB va statsionarda qolish davomiyligi, sutkalik infuziya hajmi, vazopressor dozasi, takroriy yiringli o‘choqqa jarrohlik ishlovi (YO‘JI) hamda ARBga qayta o‘tkazishdan iborat bo‘ldi. Vazopressor dozalari faqat uni olgan bemorlar orasida taqqoslandi. Gemodinamik va metabolik ko‘rsatkichlarning erta javobi qo‘shimcha tavsifiy natija sifatida ko‘rib chiqildi.

Miqdoriy natijalar o‘rtacha qiymat va o‘rtacha qiymatning standart xatosi (M±m), kategorik natijalar n (%) ko‘rinishida berildi. Miqdoriy ko‘rsatkichlar uchun guruhlararo t-mezon natijalari qo‘llanildi. Ulushlar Pirsonning χ^2 mezoni, kutilayotgan chastota 5 dan kichik bo‘lganda ikki tomonlama Fisher mezoni bilan taqqoslandi. O‘lim bo‘yicha tuzatilmagan xavflar nisbati (RR) va uning logarifmik usuldagi 95% ishonch oralig‘i (IO) hisoblandi. RR asosiy guruhdagi xavfning nazorat guruhidagi xavfga nisbati sifatida aniqlandi.

Statistik ahamiyatlilik chegarasi p<0,05 deb olindi. Ikkilamchi yakunlar uchun ko‘p martalik taqqoslashga tuzatish kiritilmagani sababli ularning p qiymatlari nominal, natijalari esa izlanish xususiyatidagi baholar sifatida talqin qilindi. Klinik yakunlarning ushbu guruhlararo tahlilida ko‘p omilli yoki moyillik balli bo‘yicha tuzatish bajarilmadi. Asosiy tadqiqotda IBM SPSS Statistics 26, R 4.3 va Python 3.10 vositalaridan foydalanildi.

Natijalar.

Bemorlarning boshlang‘ich tavsifi

Tahlilga jami 125 bemor kiritildi; ularning o‘rtacha yoshi 60,4±0,9 yil, 80 nafari (64,0%) erkak edi. Yosh bo‘yicha 60-74 yoshdagilar 66 nafarni (52,8%) tashkil etdi. II tur qandli diabet nazorat guruhida 60/62 (96,8%), asosiy guruhda 60/63 (95,2%) bemorda qayd etildi. Guruhlarning asosiy klinik tavsifi 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval.

Guruhlarning boshlang‘ich klinik tavsifi

Ko‘rsatkich	Nazorat guruhi(n=62)	Asosiy guruh(n=63)	p
Erkaklar	39 (62,9)	41 (65,1)	0,800
II tur qandli diabet	60 (96,8)	60 (95,2)	1,000*
Qabul vaqtida qSOFA ≥2	48 (77,4)	39 (61,9)	0,059
Septik shok	16 (25,8)	25 (39,7)	0,098
Ko‘p a’zolar yetishmovchiligi	26 (41,9)	19 (30,2)	0,170
Yurak ishemik kasalligi	58 (93,5)	50 (79,4)	0,021
Surunkali yurak yetishmovchiligi	51 (82,3)	26 (41,3)	<0,001
Ateroskleroz	40 (64,5)	9 (14,3)	<0,001
Surunkali buyrak kasalligi	29 (46,8)	36 (57,1)	0,246

*Izoh. Ma’lumotlar n (%) shaklida. * Fisherning ikki tomonlama aniq mezoni; qolgan qatorlarda Pirson χ^2 mezoni. Hamroh kasalliklar bir bemorda birgalikda uchrashi mumkin.*

Nazorat guruhida yurak ishemik kasalligi, surunkali yurak yetishmovchiligi va ateroskleroz ko‘proq uchradi. Ayniqsa, surunkali yurak yetishmovchiligi chastotasi 82,3% va 41,3% bo‘lib, guruhlar klinik profilining farqlanishini ko‘rsatdi. Septik shok asosiy guruhda ko‘proq qayd etilgan bo‘lsa-da, bu farq nominal statistik ahamiyatlilikka yetmadi. Ayrim belgilar bo‘yicha p>0,05 bo‘lishi guruhlarning to‘liq tengligini anglatmaydi.

Klinik yakunlar

28 kunlik o‘lim asosiy guruhda 8/63 (12,7%), nazorat guruhida 20/62 (32,3%) bo‘ldi. Guruhlar o‘rtasidagi mutlaq tafovut 19,6 foiz punktini tashkil etdi. Tuzatilmagan RR 0,39 (95% IO 0,19-0,83; p=0,009) bo‘lib, ushbu baho boshlang‘ich klinik tafovutlar uchun tuzatilmagan guruhlararo bog‘liqlikni ifodalaydi. ARBdagi o‘lim mos ravishda 6/63 (9,5%) va 15/62 (24,2%) bo‘ldi; RR 0,39 (95% IO 0,16-0,95; p=0,028).

2-jadval.

Klinik yakunlar va takroriy aralashuvlar

Ko‘rsatkich	Nazorat guruhi(n=62)	Asosiy guruh(n=63)	p
28 kunlik o‘lim	20 (32,3)	8 (12,7)	0,009
ARBdagi o‘lim	15 (24,2)	6 (9,5)	0,028
Takroriy YO‘JI	9 (14,5)	1 (1,6)	0,009*
ARBga takroriy o‘tkazish	7 (11,3)	2 (3,2)	0,095*

*Izoh. Ma’lumotlar n (%) shaklida. * Fisherning ikki tomonlama aniq mezoni; o‘lim ko‘rsatkichlari uchun Pirson χ^2 mezoni. YO‘JI – yiringli o‘choqqa jarrohlik ishlovi. Ikkilamchi yakunlar uchun p qiymatlari ko‘p martalik taqqoslashga tuzatilmagan.*

Takroriy YO‘JI nazorat guruhida 9/62 (14,5%), asosiy guruhda 1/63 (1,6%) bemorda talab qilindi (p=0,009). ARBga takroriy o‘tkazish 11,3% va 3,2% bo‘lib, guruhlararo tafovut statistik ahamiyatlilikka yetmadi (p=0,095). Ushbu natijani qayta o‘tkazish xavfining ishonchli kamayishi deb baholash uchun dalil yetarli emas.

Davolanish davomiyligi va resurslardan foydalanish

ARBda qolish davomiyligi nazorat guruhida 8,1±0,55 kun, asosiy guruhda 4,6±0,22 kunni tashkil etdi. Umumiy gospitalizatsiya davomiyligi mos ravishda 11,6±0,59 va 8,3±0,50 kun bo‘ldi. Guruhlararo o‘rtacha tafovut ARB uchun 3,5 kun, statsionar uchun 3,3 kunni tashkil etdi (har ikkisi uchun p<0,001).

3-jadval.

Davolanish davomiyligi va terapiya yuklamasi

Ko‘rsatkich	Nazorat guruhi	Asosiy guruh	p
ARBda qolish davomiyligi, kun	8,1±0,55	4,6±0,22	<0,001
Statsionarda qolish davomiyligi, kun	11,6±0,59	8,3±0,50	<0,001
Sutkalik infuziya hajmi, l	2,9±0,10	2,1±0,08	<0,001
Noradrenalin ekvivalentidagi o‘rtacha doza, mkg/kg/daq*	0,28±0,010	0,17±0,012	<0,001

*Izoh. Natijalar M±m ko‘rinishida; m – o‘rtacha qiymatning standart xatosi. Davolanish davomiyligi va infuziya hajmi uchun n=62 va n=63. * Vazopressor olgan bemorlarda hisoblangan: nazorat guruhida n=16, asosiy guruhda n=25. Miqdoriy taqqoslashlar uchun t-mezon p qiymatlari keltirilgan.*

Sutkalik infuziya hajmi asosiy guruhda 0,8 l ga, vazopressor olgan bemorlar orasida noradrenalin ekvivalentidagi o‘rtacha doza 0,11 mkg/kg/daq ga pastroq bo‘ldi. Ushbu doza butun kohortdagi vazopressor iste’molini ifodalamaydi, chunki hisoblashga faqat vazopressor olgan bemorlar kiritilgan. Mazkur natijalar resurslardan foydalanishni tavsiflaydi.

Erta gemodinamik javob

Qabuldan keyingi dastlabki 6 soatda O‘AB ≥65 mm sim. ust. darajasiga asosiy guruhda 90,5%, nazorat guruhida 64,5% bemorda erishildi (p<0,001). Laktatning >10% kamayishi mos ravishda 58,7% va 29,0% bemorda kuzatildi (p<0,001). Shu davrda diurez ≥0,5 ml/kg/soat bo‘lishi 74,6% va 62,9% ni tashkil etdi, biroq farq statistik ahamiyatlilikka yetmadi (p>0,05). Bu natijalar erta javobning barcha komponentlari bir xil darajada o‘zgarmaganini ko‘rsatadi.

Muhokama.

Tadqiqotda fenotipga asoslangan gemodinamik korreksiya qo‘llanilgan guruhda 28 kunlik va ARBdagi o‘lim chastotasi pastroq, davolanish davomiyligi qisqaroq hamda infuzion yuklama kamroq bo‘ldi. Natijalar klinik jihatdan e’tiborga molik, ammo kuzatilgan tafovutlarni algoritmning mustaqil ta’siri bilan tenglashtirish mumkin emas. Guruhlar turli yillarda shakllantirilgan va ularning boshlang‘ich yurak-qon tomir profili sezilarli farqlangan.

Taklif etilgan yondashuv arterial bosimni yurakning nasos funksiyasi, periferik perfuziya va venoz dimlanish bilan birgalikda baholashga tayandi. Bu yo‘nalish ESICM 2025 tavsiyalaridagi shok turini exokardiografik aniqlash va gemodinamik holatni qayta baholash tamoyillariga mos keladi [4]. Biroq alohida fenotiplar bo‘yicha terapiyaning mustaqil klinik afzalligi ushbu tahlilda ajratib tekshirilmagan. Algoritm, monitoring va qaror qabul qilish jarayonidagi o‘zgarishlar yagona kompleks yondashuv sifatida baholangan.

Individual resussitatsiya haqidagi tashqi dalillarni ham ehtiyotkor talqin qilish kerak. ANDROMEDA-SHOCK-2 tadqiqotida birlamchi iyerarxik kompleks yakun bo‘yicha afzallik, asosan, hayotiy funksiyalarni qo‘llab-quvvatlash muddati qisqarishi hisobiga yuzaga kelgan. Alohida 28 kunlik o‘lim esa 26,5% va 26,6% bo‘lib, ishonchli farq kuzatilmagan [6]. Shuning uchun mazkur sinov bizning kohortimizdagi katta o‘lim tafovutini bevosita tasdiqlovchi dalil sifatida ishlatilmaydi.

Infuziya hajmining pastroq bo‘lishi klinik foydaning alohida isboti ham emas. CLASSIC sinovida septik shokli bemorlarda cheklangan infuzion strategiya 90 kunlik o‘limni standart strategiyaga nisbatan kamaytirmagan [9]. CLOVERS sinovida ham sepsisga bog‘liq gipotenziyada erta cheklangan va liberal strategiyalar o‘rtasida asosiy o‘lim yakuni bo‘yicha ishonchli tafovut aniqlanmagan [10]. Bizning natijamiz suyuqlik hajmini shunchaki kamaytirish emas, gemodinamik holatga qarab muvofiqlashtirish bilan bog‘liq gipotezani shakllantiradi.

VExUS orqali venoz dimlanishni aniqlash infuzion qarorlarga qo‘shimcha ma’lumot bergan bo‘lishi mumkin. Biroq VExUS bo‘yicha dastlabki ish yurak jarrohligidan keyingi populyatsiyada bajarilgan va kuzatuv tadqiqoti bo‘lgan [5]. Shu sababli diabetli bemorlarda undan foydalanishning o‘limga mustaqil ta’sirini ushbu ma’lumotlardan chiqarib bo‘lmaydi. Zamonaviy sepsis tavsiyalaridagi suyuqlik yuborish va olib tashlash haqidagi qarorlar ham individual holat hamda qayta baholashga tayangan holda qabul qilinishi lozim [3].

Takroriy jarrohlik ishlovi chastotasidagi tafovut ham bir nechta sababga ega bo‘lishi mumkin: bemorlarning zararlanish hajmi, birlamchi operatsiya turi, o‘choqni nazorat qilish sifati va keyingi klinik qarorlar bu yakunga ta’sir qiladi. Infeksiya o‘chog‘ini nazorat qilish antibiotiklar va gemodinamik yordam bilan parallel olib borilishi zarur [1, 3].

Xulosa.

Qandli diabet fonida oyoqlarning yiringli-septik zararlanishlari bo‘lgan bemorlarning ushbu kohortida fenotipga asoslangan gemodinamik korreksiya qo‘llanilgan guruhda 28 kunlik o‘lim 12,7%, tarixiy nazorat guruhida 32,3% bo‘ldi; tuzatilmagan RR 0,39 (95% IO 0,19-0,83). ARBda davolanish davomiyligi va sutkalik infuziya hajmi ham pastroq qayd etildi.

ADABIYOTLAR

1. Senneville E, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023). Clinical Infectious Diseases. 2023; ciad527.DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciad527

2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315 (8): 801-810.DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

3. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. Intensive Care Medicine. 2026;52: 863-936. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-026-08361-1

4. Monnet X, Messina A, Greco M, et al. ESICM guidelines on circulatory shock and hemodynamic monitoring 2025. Intensive Care Medicine. 2025;51: 1971-2012.DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-025-08137-z

5. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. The Ultrasound Journal. 2020;12: 16.DOI: https://doi.org/10.1186/s13089-020-00163-w

6. Andromeda-shock-2 Investigators. Personalized Hemodynamic Resuscitation Targeting Capillary Refill Time in Early Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK-2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025;334(22): 1988-1999.DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2025.20402

7. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. PLoS Medicine. 2007;4(10): e296.DOI: https://doi.org/10.1371/journal. pmed.0040296

8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Medicine. 2021;47: 1181-1247.DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y

9. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. New England Journal of Medicine. 2022;386(26): 2459-2470.DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202707

10. Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. New England Journal of Medicine. 2023;388(6): 499-510.DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212663

УДК: 616.89-008.46:616.39-008.9-07

ДВУХУРОВНЕВЫЙ АЛГОРИТМ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЗВЕНЬЕВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ходжаева Саида Хуснитдиновна – Ph.D.
Халимова Замира Юсуфовна – д.м.н., профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Актуальность. Метаболический синдром (МС) и сахарный диабет 2 типа (СД2) ассоциированы с повышенным риском когнитивного снижения, однако доступные для первичного звена здравоохранения инструменты ранней стратификации этого риска ограничены. Цель. Разработать и оценить качество двухуровневого алгоритма стратификации риска когнитивного снижения у пациентов с МС и СД2 для использования на этапах первичного и специализированного звеньев здравоохранения. Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включено 150 участников (50 — с СД2, 50 — с МС без СД2, 50 — здоровых), обследованных с применением краткой когнитивной батареи 7-Minute Screen. Прогностическая ценность нейронального индекса резистентности к инсулину R (соотношение экзосомальных фосфотипов p-Ser312-IRS1/p-panTyr-IRS1) в отношении когнитивных исходов оценена методом ROC-анализа с расчётом точек cut-off; на основании клинико-лабораторных и биомаркёрных предикторов методом наивного байесовского классификатора (Naive Bayes, R Studio) построены два алгоритма бинарной классификации риска — базовый (7 предикторов, первичное звено) и расширенный (10 предикторов, включая индекс R, специализированное звено). Результаты. Индекс R показал приемлемую прогностическую значимость в отношении вербальной беглости (AUC=0,730±0,052; cut-off 4,39) и теста рисования часов (AUC=0,705±0,066; cut-off 5,26); многофакторная модель с включением метаболических параметров повысила точность прогноза до AUC=0,788±0,051. Базовый алгоритм для первичного звена показал точность 67% и AUC-ROC 0,71; расширенный алгоритм для специализированного звена — точность 75% и AUC-ROC 0,81. Заключение. Предложенный двухуровневый алгоритм обеспечивает доступный первичный скрининг и более точную верификацию риска когнитивного снижения на специализированном этапе, однако нуждается во внешней валидации на независимых выборках.*

Ключевые слова: *инсулинорезистентность головного мозга; когнитивные нарушения; метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; ROC-анализ; наивный байесовский классификатор; машинное обучение; скрининг; 7-Minute Screen; экзосомальные биомаркёры IRS1.*

A TWO-LEVEL ALGORITHM FOR STRATIFYING THE RISK OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN METABOLIC SYNDROME FOR PRIMARY AND SPECIALIZED HEALTHCARE LEVELS

Khojayeva Saida Khusnitdinovna – Ph.D.
Halimova Zamira Yusufovna – D.M.Sc., professor
The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Relevance. *Metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes (T2DM) are associated with an increased risk of cognitive decline; however, the tools available for early risk stratification in primary care are limited. Goal. To develop and evaluate the quality of a two-level risk stratification algorithm for cognitive decline in patients with MS and T2DM for use at the primary and specialized levels of healthcare. Materials and methods. The prospective cohort study included 150 participants (50 with T2DM, 50 with MS without T2DM, 50 healthy), who were examined using the 7-Minute Screen brief cognitive battery. The prognostic value of the neuronal index of insulin resistance R (ratio of exosomal phosphotypes p-Ser312-IRS1/p-panTyr-IRS1) in relation to cognitive outcomes was estimated by ROC analysis with cut-off points; based on clinical laboratory and biomarker predictors, the Naive Bayes classifier (Naive Bayes, R Studio) was used to construct two algorithms for binary risk classification: basic (7 predictors, primary care) and advanced (10 predictors, including the R index, specialized care). Results. The R index showed acceptable predictive significance in relation to verbal fluency (AUC=0.730±0.052; cut-off 4.39) and the clock drawing test (AUC=0.705±0.066; cut-off 5.26); a multifactorial model with the inclusion of metabolic parameters increased the accuracy of the forecast to AUC=0.788±0.051. The basic algorithm for primary care showed an accuracy of 67% and*

an AUC-ROC of 0.71; an extended algorithm for specialized care showed an accuracy of 75% and an AUC-ROC of 0.81. Conclusion. The proposed two-level algorithm provides accessible primary screening and more accurate verification of the risk of cognitive decline at a specialized stage, but it requires external validation on independent samples.

***Keywords**: brain insulin resistance; cognitive impairment; metabolic syndrome; type 2 diabetes; ROC analysis; naive Bayes classifier; machine learning; screening; 7-Minute Screen; exosomal IRS1 biomarkers.*

IKKI BOSQICHLI ALGORITM: BIRLAMCHI VA IXTISOSLASHTIRILGAN TIBBIY YORDAM BOSQICHLARIDA METABOLIK SINDROMDA KOGNITIV BUZILISHLAR XAVFINI STRATIFIKATSIYA QILISH

Xo‘jayeva Saida Xusnitdinovna – Ph.D.
Halimova Zamira Yusufovna – t.f.d., professor
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligining akademik Y. X. Turaqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

***Annotatsiya.** Dolzarbligi. Metabolik sindrom (MS) va 2-tur qandli diabet (2TQD) kognitiv pasayish xavfining ortishi bilan bog‘liq; biroq birlamchi tibbiy yordam bosqichida erta xavfni stratifikatsiya qilish vositalari cheklangan. Maqsadi. MS va 2TQD bilan og‘rigan bemorlarda kognitiv pasayish xavfini birlamchi va ixtisoslashtirilgan tibbiy yordam bosqichlarida qo‘llash uchun ikki bosqichli xavfni stratifikatsiya qilish algoritmini ishlab chiqish va uning sifatini baholash. Materiallar va usullar. Prospektiv kohort tadqiqotga 150 nafar ishtirokchi (50 nafari 2TQD, 50 nafari 2TQDsiz MS, 50 nafari sog‘lom) kiritildi; ularga “7 daqiqalik skrining” qisqa kognitiv batareyasi qo‘llandi. Neyronal insulin rezistentligi indeksi R (ekzosomal fosfoturlar nisbati p-Ser312-IRS1/p-panTyr-IRS1) ning kognitiv natijalarga nisbatan prognostik qiymati kesish nuqtalari bilan ROC-tahlil orqali baholandi; klinik-laborator va biomarker prognoz omillari asosida Naive Bayes klassifikatori (Naive Bayes, R Studio) tuzildi. Ikkita ikkilik xavf tasnifi algoritmi ishlab chiqildi: asosiy (7 ta prognoz omili, birlamchi bo‘g‘in) va kengaytirilgan (10 ta prognoz omili, shu jumladan R indeksi, ixtisoslashtirilgan bo‘g‘in). Natijalar. R indeksi so‘zlashuv nutqi oqimchanligi (AUC=0,730±0,052; kesish nuqtasi 4,39) va soat chizish testi (AUC=0,705±0,066; kesish nuqtasi 5,26) bo‘yicha qabul qilinadigan prognoz ahamiyatini ko‘rsatdi; metabolik parametrlarni kiritgan ko‘p omilli model prognoz aniqligini AUC=0,788±0,051 gacha oshirdi. Birlamchi tibbiy yordam uchun mo‘ljallangan asosiy algoritm aniqligi 67% va AUC-ROC 0,71 ni tashkil etdi; ixtisoslashtirilgan bosqich uchun kengaytirilgan algoritm aniqligi 75% va AUC-ROC 0,81 ga yetdi. Xulosa. Taklif etilayotgan ikki bosqichli algoritm birlamchi skriningni qulay, ixtisoslashtirilgan bosqichda esa kognitiv pasayish xavfini aniqroq tasdiqlashni ta’minlaydi, biroq mustaqil namunalarda tashqi validatsiyani talab qiladi.*

***Kalit so‘zlar:** miya insulin rezistentligi; kognitiv buzilishlar; metabolik sindrom; 2-tur qandli diabet; ROC-tahlil; Naive Bayes klassifikatori; mashinali o‘qitish; skrining; 7 daqiqalik skrining; ekzosomal IRS1 biomarkerlari.*

Введение.

Рост распространённости метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа сопровождается увеличением числа пациентов с субклиническими и клинически значимыми когнитивными нарушениями, патогенетически связанными с феноменом инсулинорезистентности головного мозга. Своевременное выявление таких пациентов затруднено тем, что полноценное нейропсихологическое обследование и специализированные биомаркёрные панели доступны преимущественно на уровне специализированных центров, тогда как основная масса пациентов с МС и СД2 наблюдается врачами первичного звена, не располагающими ни временем, ни инструментарием для развёрнутой когнитивной диагностики.

В этой связи представляется целесообразным создание не единого, а этапного (двухуровневого) инструмента стратификации риска: доступного для скрининга на уровне поликлиники алгоритма, использующего рутинные клинико-антропометрические и лабораторные показатели, и более точного алгоритма для специализированного звена, дополненного молекулярными биомаркёрами нейрональной инсулинорезистентности — экзосомальными фосфотипами субстрата инсулинового рецептора 1 типа (IRS1). Настоящая работа посвящена разработке и оценке качества такого двухуровневого алгоритма с применением ROC-анализа и метода машинного обучения Naive Bayes.

Цель исследования.

Разработать и оценить прогностическое качество двухуровневого алгоритма стратификации риска когнитивного снижения у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа для практического применения на этапах первичного и специализированного звеньев здравоохранения.

Задачи исследования.

1. Оценить прогностическую значимость нейронального индекса резистентности к инсулину R (p-Ser312-IRS1/p-panTyr-IRS1) в отношении показателей когнитивного тестирования методом ROC-анализа с определением оптимальных пороговых значений (cut-off).

2. Построить многофакторную прогностическую модель когнитивного снижения, включающую индекс R и системные метаболические параметры, и оценить её дискриминативную способность.

3. Разработать два алгоритма бинарной классификации риска когнитивного снижения методом Naive Bayes — базовый для первичного звена (клинико-лабораторные предикторы) и расширенный для специализированного звена (с включением экзосомальных биомаркёров IRS1).

4. Сравнить качество обоих алгоритмов (точность, чувствительность, специфичность, AUC-ROC) и сформулировать пороговые значения и практические рекомендации по маршрутизации пациентов между уровнями здравоохранения.

Материалы и методы.

Дизайн и выборка. Проведено проспективное когортное исследование с участием 150 человек в возрасте 25–65 лет, разделённых на три группы по 50 человек: пациенты с СД2 длительностью не более 10 лет, пациенты с метаболическим синдромом (критерии IDF, 2005, с учётом региональных антропометрических нормативов) без эпизодов гипергликемии в анамнезе и здоровые лица (ИМТ 18–25 кг/м^2, без анамнеза артериальной гипертензии). Из исследования исключались лица с хронической болезнью почек, гипертрофией левого желудочка, черепно-мозговыми травмами и иными органическими заболеваниями головного мозга, гипотиреозом и другими эндокринопатиями, циррозом печени и хронической сердечной недостаточностью.

Оценка когнитивных функций. Использован опросник 7-Minute Screen, включающий тест временной ориентации Бентона, тест вербальной беглости, расширенный сигнальный ответ (эпизодическая память) и тест рисования часов; инструмент валидирован для применения на уровне первичного звена и не имеет выраженной зависимости результатов от уровня образования [1; 2; 3]. Наличие депрессивной симптоматики оценивали с помощью опросника Beck Depression Inventory-II (BDI-II) [4].

Молекулярный маркёр. Уровень нейрональной инсулинорезистентности оценивали по индексу R — соотношению экзосомальных нейрон-специфических фосфотипов p-Ser312-IRS1 (ингибирующее фосфорилирование) и p-panTyr-IRS1 (активирующее фосфорилирование), выделенных иммунопреципитацией по антигену CD171 (L1CAM) с последующим количественным иммуноанализом [5].

Статистический анализ. Обработка данных выполнена в IBM SPSS Statistics 27. Для оценки прогностической ценности индекса R и многофакторных моделей в отношении бинаризованных когнитивных исходов применялся метод построения ROC-кривых с расчётом оптимальной точки cut-off и площади под кривой (AUC) [6]; модель считалась клинически приемлемой при AUC ≥0,7. Многофакторная модель строилась методом бинарной логистической регрессии. Для интеграции клинических, метаболических, антропометрических и биомаркёрных предикторов в единый инструмент бинарной классификации риска использован наивный байесовский классификатор (Naive Bayes), реализованный в среде R Studio; выбор метода обусловлен его устойчивостью на выборках ограниченного объёма (≤150 наблюдений) и малой требовательностью к объёму обучающих данных. Предикторами алгоритма 1 (первичное звено) были возраст, отягощённая по СД2 наследственность, индекс талия/рост, ЛПВП, глюкоза натощак, HbA1c и ИМТ (7 параметров); алгоритма 2 (специализированное/третичное звено) — те же параметры, дополненные обхватом талии, индексом нейрональной инсулинорезистентности (индекс R) и долями жировой и мышечной массы (10 параметров). Качество моделей оценивали по точности (accuracy), прецизионности, чувствительности, специфичности, F1-оценке, AUC-ROC, матрице ошибок и статистической мощности.

Результаты.

Когнитивный и психоэмоциональный профиль групп. Показатели когнитивного тестирования статистически значимо различались между группами по большинству доменов (табл. 1). Наиболее выраженные межгрупповые различия получены по тесту вербальной беглости (19,4±5,7 слова в группе СД2 против 27,2±5,0 у здоровых лиц; p<0,001) и тесту рисования часов (медиана 6 против 7 баллов; p=0,001), тогда как показатели расширенного сигнального ответа (эпизодическая память) значимых различий между группами не показали (p=0,423). Композитный когнитивный балл прогрессивно снижался по мере утяжеления метаболического статуса (161 балл у здоровых, 157 — при МС, 152 — при СД2; p<0,001).

Таблица 1.

Когнитивные и психоэмоциональные показатели исследуемых групп

Показатель	СД2 (n=50)	МС без СД2 (n=50)	Здоровые (n=50)	P
Тест временной ориентации Бентона, баллы, Me (Q1–Q3)	0 (0–1)	0 (0–0)	0 (0–0)	p<0,001*
Вербальная беглость, слов/мин, Me (Q1–Q3)	19,4±5,7 (17,2–21,5)	23,8±5,0 (22,1–25,5)	27,2±5,0 (25,2–29,2)	p<0,001*
Расширенный сигнальный ответ, до подсказки	9,9±2,0	10,0±2,1	10,4±2,1	p=0,423
Рисование часов, баллы, Me (Q1–Q3)	6 (4–6,5)	7 (6–7)	7 (6–7)	p=0,001*
Композитный когнитивный балл, Me (Q1–Q3)	152 (146–157)	157 (154–161)	161 (160–164)	p<0,001*
Опросник депрессии Бека-2, баллы, Me (Q1–Q3)	8 (5–15,5)	11 (7,5–17)	6,5 (4–9,5)	p=0,005*

Прогностическая ценность индекса R в отношении когнитивных исходов. Методом ROC-анализа установлено, что индекс нейрональной инсулинорезистентности R обладает клинически приемлемой прогностической ценностью в отношении снижения вербальной беглости — AUC=0,730±0,052 (95% ДИ 0,627–0,832; p<0,001) при пороговом значении (cut-off) 4,39 (чувствительность 71,8%, специфичность 64,3%) — и снижения результата теста рисования часов — AUC=0,705±0,066 (95% ДИ 0,576–0,835; p=0,004) при cut-off 5,26 (чувствительность 72,8%, специфичность 63,0%). Прогностические модели в отношении теста временной ориентации Бентона и расширенного сигнального ответа не достигли клинически приемлемого уровня (AUC=0,64, p=0,06 и AUC=0,61, p=0,09 соответственно) и были исключены из дальнейшего анализа.

Многофакторная модель, дополнившая индекс R системными метаболическими параметрами (возраст, HbA1c, HOMA-IR, ЛПВП, ЛПНП, доля мышечной массы, доля висцерального жира, композитный индекс ИМТ-ТГ/глюкоза), повысила дискриминативную способность прогноза снижения вербальной беглости до AUC=0,788±0,051 (95% ДИ 0,688–0,887; p<0,001) при пороге функции P=0,35 (чувствительность 83,3%, специфичность 68,9%). Аналогичная многофакторная модель для теста рисования часов не достигла клинической приемлемости (AUC=0,687) и в дальнейший анализ не включалась.

Алгоритмы стратификации риска на основе Naive Bayes. На основании отобранных предикторов построены два алгоритма бинарной классификации риска когнитивного снижения. Алгоритм 1 предназначен для применения в условиях поликлиник и кабинетов общей врачебной практики, не требует дополнительного лабораторного оборудования сверх рутинного метаболического обследования и предполагает принятие решения в течение 2–3 минут контакта врача с пациентом. Алгоритм 2 предназначен для этапа специализированной диагностики (эндокринологические, диабетологические и нейрометаболические центры) и интегрирует дополнительные биомаркёрные и морфометрические показатели, включая индекс R.

Сравнительная оценка качества показала, что оба алгоритма превышают минимально допустимый для медицинских задач порог AUC-ROC (0,7), однако расширенный алгоритм значительно превосходит базовый по большинству метрик (табл. 2). Точность базового алгоритма составила 67% при AUC-ROC 0,71, чувствительности 65% и специфичности 69%; расширенный алгоритм продемонстрировал точность 75%, чувствительность 76%, специфичность 74% и AUC-ROC 0,81, что соответствует критериям «хорошей» предиктивной способности. Статистическая мощность расширенной модели (0,94) существенно превышала мощность базовой модели (0,67), а число ошибок классификации сократилось почти в 2,5 раза (18 против 43).

Таблица 2.

Результаты оценки качества Naive Bayes-алгоритмов

Показатель качества модели	Алгоритм 1 (первичное звено)	Алгоритм 2 (специализированное/третичное звено)
Точность (accuracy)	0,67	0,75
Прецизионность (precision)	0,68	0,79
Чувствительность (recall)	0,65	0,76
Специфичность	0,69	0,71

F1-оценка	0,66	0,77
AUC-ROC	0,71	0,81
Число ошибок классификации	43	18
Статистическая мощность	0,67	0,94

Практические пороговые значения. Для клинического применения предложены следующие ориентиры: композитный индекс ИМТ-ТГ/глюкоза >4,5 или снижение баллов когнитивных тестов ниже возрастных нормативов на этапе первичного звена являются основанием для направления пациента на углублённое обследование; на специализированном этапе значение индекса R >4,39 указывает на повышенный риск снижения вербальной беглости, а значение >5,26 — риск снижения результата теста рисования часов и, соответственно, основание для начала активных профилактических мероприятий с динамическим наблюдением каждые 6 месяцев. Внедрение двухуровневой схемы маршрутизации позволяет ограничить проведение затратного биомаркёрного тестирования пациентами, отобранными на этапе первичного скрининга, что потенциально снижает нагрузку на специализированные лабораторные мощности без существенной потери чувствительности выявления когнитивного риска.

Обсуждение.

Полученные результаты согласуются с данными международных исследований, демонстрирующих ассоциацию нарушений углеводного обмена со снижением показателей вербальной беглости и результатов теста рисования часов. Так, в бразильском когортном исследовании ELSA-Brasil с участием более 14 000 человек показано, что пациенты с диабетом демонстрируют значимо худшие результаты фонематической и семантической вербальной беглости по сравнению с лицами без диабета [7], а в индийской выборке пациентов с сахарным диабетом 2 типа тест рисования часов показал сопоставимую с нашими данными дискриминативную способность в отношении когнитивных нарушений [8]. Популяционное исследование в системе первичной медицинской помощи также подтвердило высокую долю недиагностированных когнитивных нарушений среди пожилых пациентов с диабетом, что подчёркивает практическую значимость доступных скрининговых инструментов на уровне первичного звена [9].

Ключевым практическим результатом настоящей работы является продемонстрированная возможность этапной, дифференцированной по ресурсной доступности стратификации риска: базовый алгоритм, основанный исключительно на рутинных клинико-лабораторных показателях, обеспечивает умеренную, но клинически значимую дискриминативную способность (AUC-ROC 0,71) и может использоваться для массового скрининга, тогда как включение экзосомального биомаркёра IRS1 (индекс R) в расширенную модель для специализированного звена существенно повышает точность классификации (AUC-ROC 0,81), приближаясь к уровню «хорошей» предиктивной способности по общепринятым критериям.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, объём выборки (150 участников) относительно невелик для задач машинного обучения, что отражается в нижней границе доверительных интервалов ROC-моделей ниже 0,7 и указывает на возможную нестабильность оценок при переносе на новые выборки. Во-вторых, исследование одноцентровое и не учитывает этническое и региональное разнообразие. В-третьих, кросс-секционный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи между индексом нейрональной инсулинорезистентности и когнитивным снижением, а отсутствие продольного наблюдения не даёт возможности оценить прогностическую ценность биомаркёра в отношении последующего развития деменции. В-четвёртых, для оценки когнитивного статуса использован скрининговый инструмент (7-Minute Screen), а не полная нейропсихологическая батарея, и нейровизуализационное подтверждение структурных изменений головного мозга (МРТ, ПЭТ) не проводилось. Наконец, методы выделения нейрональных экзосом и определения фосфоформ IRS1 пока не имеют международной стандартизации, что ограничивает прямую сопоставимость результатов между лабораториями. Оба разработанных алгоритма, и в особенности базовый, нуждаются во внешней валидации на независимых, в том числе многоцентровых, выборках, прежде чем могут быть рекомендованы для рутинного самостоятельного применения в клинической практике.

Заключение.

Разработан и апробирован двухуровневый алгоритм стратификации риска когнитивного снижения у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, сочетающий доступный для первичного звена клинико-лабораторный скрининг (точность 67%, AUC-ROC 0,71) с более точным расширенным алгоритмом для специализированного звена, интегрирующим экзосомальный биомаркёр нейрональной инсулинорезистентности IRS1 (точность 75%, AUC-ROC 0,81). Предложенные пороговые значения индекса нейрональной инсулинорезистентности (4,39 и 5,26) и схема маршрутизации пациентов между уровнями здравоохранения могут

быть использованы как основа практического протокола раннего выявления когнитивного риска при метаболических нарушениях, при условии дальнейшей внешней валидации моделей на независимых многоцентровых выборках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ijuin M., Homma A., Mimura M., et al. Validation of the 7-Minute Screen for the Detection of Early-Stage Alzheimer's Disease // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 2008. – Vol. 25, № 3. – P. 248–255.

2. Cordell C.B., Borson S., Boustani M., et al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting // Alzheimer's & Dementia. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 141–150.

3. Patnode C.D., Perdue L.A., Rossom R.C., et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Электронный ресурс]. – Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2020. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554650/ (дата обращения: 14.12.2025).

4. Buckley T.C., Parker J.D., Heggie J. A psychometric evaluation of the BDI-II in treatment-seeking substance abusers // Journal of Substance Abuse Treatment. – 2001. – Vol. 20, № 3. – P. 197–204.

5. Kapogiannis D., Boxer A., Schwartz J.B., et al. Dysfunctionally phosphorylated type 1 insulin receptor substrate in neural-derived blood exosomes of preclinical Alzheimer's disease // The FASEB Journal. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 589–596.

6. SPSS Statistics Subscription – Classic: руководство пользователя [Электронный ресурс]. – IBM, 2024. – URL: https://www.ibm.com/docs/ru/spss-statistics/saas?topic=features-roc-analysis (дата обращения: 29.03.2025).

7. Teixeira M.M., Passos V.M.A., Barreto S.M., et al. Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, № 1. – Art. 1596.

8. Tripathi R., Verma Y., Srivastava A., et al. Usefulness of clock-drawing test in Indian older adults with diabetes mellitus // Indian Journal of Psychiatry. – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. 59–64.

9. Merzon E., Shpigelman M., Vinker S., et al. Clinical characteristics and healthcare utilisation associated with undiagnosed cognitive impairment in elderly patients with diabetes in a primary care setting: a population-based cohort study // BMJ Open. – 2024. – Vol. 14, № 1. – Art. e078996.

10. Munshi M., Grande L., Hayes M., et al. Cognitive Dysfunction Is Associated With Poor Diabetes Control in Older Adults // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, № 8. – P. 1794–1799.

11. Jeong S., Lee J.H. The verification of the reliability of a triglyceride-glucose index and its availability as an advanced tool // Metabolomics. – 2021. – Vol. 17, № 11. – Art. 97.

12. Schober P., Boer C., Schwarte L.A. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation // Anesthesia & Analgesia. – 2018. – Vol. 126, № 5. – P. 1763–1768.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ КОМОРБИДНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Абдуллаева Чарос Абдуджалиловна – д.м.н., доцент
Жураев Мирзо Ибодуллаевич – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Сахарный диабет 2 типа (СД2) примерно вдвое повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) и ухудшает её прогноз. Традиционные клинические шкалы недостаточно точно стратифицируют риск у пациентов с сочетанием ИБС и СД2, что стимулирует поиск молекулярно-генетических маркеров. В настоящем обзоре обобщены современные данные о прогностическом значении генетических и молекулярных маркеров у этой категории пациентов. Рассмотрены полигенные шкалы риска ИБС, которые в исследовании ACCORD повышали риск коронарных событий на 27% на одно стандартное отклонение и улучшали реклассификацию риска. Проанализированы диабет-специфичные локусы: вариант rs10911021 гена GLUL (локус 1q25), ассоциированный с ИБС, сердечно-сосудистой и общей смертностью только у пациентов с СД2, и локус 9p21, влияние которого усиливается при неудовлетворительном гликемическом контроле. Показано, что генетические варианты могут модифицировать ответ на интенсивный гликемический контроль. Обсуждено значение генотипа гаптоглобина 2-2, при котором в сочетании с HbA1c ≥ 6,5% относительный риск ИБС возрастает почти в 8 раз. Охарактеризованы циркулирующие микроРНК (miR-126, miR-223, miR-197, miR-409-3p) и длина лейкоцитарных теломер как маркеры риска. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что молекулярно-генетические маркеры дополняют клиническую оценку, однако их внедрение в рутинную практику требует валидации в крупных проспективных исследованиях, в том числе в популяциях Центральной Азии.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, полигенная шкала риска, GLUL, 9p21, гаптоглобин, микроРНК, длина теломер, прогноз.*

2-TOIFA QANDLI DIABET BILAN KOMORBID KECHGAN YURAK ISHEMIK KASALLIGI OQIBATLARINI BASHORAT QILISHDA MOLEKULYAR-GENETIK MARKERLAR

Abdullayeva Charos Abdujalilovna – t.f.d., dotsent
Jurayev Mirzo Ibodullayevich – assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *2-toifa qandli diabet (QD2) yurak ishemik kasalligi (YuIK) xavfini taxminan ikki baravar oshiradi va uning prognozini yomonlashtiradi. An’anaviy klinik shkalalar YuIK va QD2 birga kechgan bemorlarda xavfni yetarlicha aniq tabaqalashtirmaydi, bu esa molekulyar-genetik markerlarni izlashga undaydi. Mazkur sharhda ushbu toifadagi bemorlarda genetik va molekulyar markerlarning prognostik ahamiyati haqidagi zamonaviy ma’lumotlar umumlashtirilgan. YuIKning poligen xavf shkalalari ko‘rib chiqilgan: ACCORD tadqiqotida ular bir standart og‘ish uchun koronar hodisalar xavfini 27% ga oshirgan va xavfni qayta tasniflashni yaxshilagan. Diabetga xos lokuslar tahlil qilingan: GLUL genining rs10911021 varianti (1q25 lokusi) faqat QD2 bor bemorlarda YuIK, yurak-qon tomir va umumiy o‘lim bilan bog‘liq, 9p21 lokusining ta’siri esa glikemik nazorat qoniqarsiz bo‘lganda kuchayadi. Genetik variantlar intensiv glikemik nazoratga javobni o‘zgartirishi mumkinligi ko‘rsatilgan. Gaptoglobin 2-2 genotipining ahamiyati muhokama qilingan: HbA1c ≥ 6,5% bilan birga kelganda YuIKning nisbiy xavfi deyarli 8 baravar ortadi. Aylanib yuruvchi mikroRNKlar (miR-126, miR-223, miR-197, miR-409-3p) va leykotsitar telomerlar uzunligi xavf markerlari sifatida tavsiflangan. Mavjud ma’lumotlar molekulyar-genetik markerlar klinik baholashni to‘ldirishini ko‘rsatadi, biroq ularni amaliyotga joriy etish yirik prospektiv tadqiqotlarda, jumladan, Markaziy Osiyo populyatsiyalarida tasdiqlashni talab qiladi.*

Kalit so‘zlar: *yurak ishemik kasalligi, 2-toifa qandli diabet, poligen xavf shkalasi, GLUL, 9p21, gaptoglobin, mikroRNK, telomerlar uzunligi, prognoz.*

MOLECULAR GENETIC MARKERS IN PREDICTING OUTCOMES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH COMORBID TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abdullayeva Charos Abdujalilovna – D.M.Sc., associate professor
Jurayev Mirzo Ibodullayevich – assistant
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Type 2 diabetes mellitus (T2DM) approximately doubles the risk of coronary heart disease (CHD) and worsens its prognosis. Conventional clinical scores do not stratify risk accurately enough in patients with both CHD and T2DM, which has prompted the search for molecular genetic markers. This review summarizes current evidence on the prognostic value of genetic and molecular markers in this population. Polygenic risk scores for CHD are discussed: in the ACCORD trial they increased the risk of coronary events by 27% per standard deviation and improved risk reclassification. Diabetes-specific loci are analyzed: the rs10911021 variant of the GLUL gene (1q25 locus), which is associated with CHD, cardiovascular and all-cause mortality only in patients with T2DM, and the 9p21 locus, whose effect is amplified by poor glycemic control. Genetic variants have been shown to modify the response to intensive glycemic control. The haptoglobin 2-2 genotype is discussed: combined with HbA1c ≥ 6.5%, it is associated with an almost eightfold relative risk of CHD. Circulating microRNAs (miR-126, miR-223, miR-197, miR-409-3p) and leukocyte telomere length are characterized as risk markers. Available evidence indicates that molecular genetic markers complement clinical assessment, but their implementation in routine practice requires validation in large prospective studies, including Central Asian populations.*

Keywords: *coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, polygenic risk score, GLUL, 9p21, haptoglobin, microRNA, telomere length, prognosis.*

Введение.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из наиболее значимых факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). По данным метаанализа 102 проспективных исследований, наличие диабета повышает риск ИБС примерно в 2 раза (ОР 2,00; 95% ДИ 1,83-2,19) независимо от других традиционных факторов риска [1]. У пациентов с сочетанием ИБС и СД2 чаще наблюдаются многососудистое поражение коронарного русла, безболевая ишемия миокарда, повторные коронарные события и неблагоприятные исходы реваскуляризации, что отражено в современных рекомендациях Европейского общества кардиологов [2,3].

Вместе с тем риск неблагоприятных исходов у пациентов с СД2 существенно различается. Традиционные клинические показатели (возраст, уровень HbA1c, липидный профиль, артериальное давление, функция почек) не позволяют полностью объяснить эту неоднородность. Генетическая корреляция между СД2 и ИБС составляет около 0,3, а оба заболевания имеют общие локусы, в том числе IRS1, CDKN2A/B и SORT1 [4]. Это создаёт предпосылки для использования молекулярно-генетических маркеров с целью уточнения прогноза и персонализации лечения.

Целью обзора является систематизация современных данных о прогностическом значении молекулярно-генетических маркеров при ИБС у пациентов с коморбидным СД2, включая полигенные шкалы риска, диабет-специфичные генетические локусы, фармакогенетические маркеры, генотип гаптоглобина, циркулирующие микроРНК и длину теломер.

Материалы и методы.

Проведён нарративный обзор научной литературы. Поиск публикаций выполнялся в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar по ключевым словам «type 2 diabetes», «coronary heart disease», «polygenic risk score», «GLUL», «9p21», «haptoglobin genotype», «microRNA», «telomere length», «cardiovascular mortality», «prognosis». В анализ включались проспективные когортные исследования, генетические субанализы рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематические обзоры и метаанализы, а также клинические рекомендации. Приоритет отдавался работам, в которых оценивались твёрдые конечные точки (коронарные события, сердечно-сосудистая и общая смертность). Наряду с публикациями 2022-2026 гг. включались основополагающие исследования, впервые описавшие соответствующие маркеры. В окончательный анализ включены 20 публикаций.

Маркеры анализировались по следующим группам: полигенные шкалы риска; диабет-специфичные локусы (GLUL, 9p21); генетические модификаторы ответа на сахароснижающую терапию; генотип гаптоглобина; циркулирующие микроРНК; длина лейкоцитарных теломер.

Результаты анализа литературы.

Полигенные шкалы риска. Полигенная шкала риска (ПШР) объединяет эффекты множества распространённых генетических вариантов, каждый из которых вносит небольшой вклад в риск. В общей популяции ПШР ИБС позволяет выявить около 8% лиц с более чем трёхкратным повышением риска, сопоставимым с риском при моногенных формах гиперхолестеринемии [5]. Многоэтническая ПШР, разработанная на данных UK Biobank, ассоциировалась с повышением риска впервые возникшей ИБС на 73% на одно стандартное отклонение (ОР 1,73) и повышала C-статистику клинической модели с 0,739 до 0,763 [6]. У пациентов с СД2 генетическая шкала, включающая 204 варианта из 160 локусов ИБС, в исследовании ACCORD (5360 участников) была ассоциирована с повышением риска коронарных

событий на 27% на одно стандартное отклонение (ОР 1,27), что подтвердилось в исследовании ORIGIN (ОР 1,35). Добавление шкалы к клиническим факторам улучшало реклассификацию риска (индекс NRI 0,16), хотя прирост С-статистики был небольшим (+0,007) [7].

Локус 1q25 (ген GLUL). Особый интерес представляют варианты, влияние которых проявляется именно при диабете. В полногеномном исследовании был выявлен вариант rs10911021 вблизи гена глутаминсинтетазы GLUL, ассоциированный с ИБС у пациентов с СД2 (ОШ около 1,36 на аллель риска), но не у лиц без диабета [8]. Этот вариант связан с нарушением метаболизма глутаминовой кислоты и γ-глутамилового цикла. В когортах Joslin Kidney Study и Gargano Mortality Study (всего 1242 пациента с СД2) каждый аллель риска повышал общую смертность на 32% (ОР 1,32), а в одной из когорт – сердечно-сосудистую смертность на 51-72% [9]. В исследовании Look AHEAD (3295 пациентов без исходных сердечно-сосудистых заболеваний, медиана наблюдения 9,6 года) аллель риска ассоциировался с повышением риска сердечно-сосудистых событий (ОР 1,17), а носительство двух аллелей (генотип CC) – с ОР 1,32; интенсивное изменение образа жизни не модифицировало эту связь [10].

Локус 9p21 и гликемический контроль. Локус 9p21 является наиболее воспроизводимым генетическим фактором риска ИБС в общей популяции. У пациентов с СД2 было показано взаимодействие этого локуса с качеством гликемического контроля: ассоциация аллеля риска с ИБС была наиболее выраженной у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c ≥ 7%) [11]. Эти данные указывают на то, что генетическая предрасположенность и гипергликемия могут действовать синергично.

Генетические модификаторы ответа на интенсивный гликемический контроль. В исследовании ACCORD интенсивное снижение гликемии сопровождалось неожиданным увеличением сердечно-сосудистой смертности. Полногеномный анализ у 2667 участников группы интенсивного лечения выявил два локуса (10q26 в области гена MGMT и 5q13), ассоциированных с сердечно-сосудистой смертностью при интенсивной терапии. У пациентов без аллелей риска (22,6% выборки) интенсивный контроль снижал сердечно-сосудистую смертность в 4 раза (ОР 0,24), тогда как у носителей двух и более аллелей (29,6%) повышал её в 3 раза (ОР 3,08) [12]. Этот результат иллюстрирует возможности фармакогенетики для персонализированного выбора целевых значений гликемии.

Генотип гаптоглобина. Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин и ограничивает окислительный стресс; аллель 2 кодирует белок с менее эффективной антиоксидантной функцией. В исследовании Strong Heart у пациентов с диабетом шансы наличия сердечно-сосудистых заболеваний при генотипе Hp 2-2 были в 5 раз выше, чем при генотипе Hp 1-1 [13]. В объединённом анализе трёх когорт сочетание генотипа Hp 2-2 и HbA1c ≥ 6,5% ассоциировалось с относительным риском ИБС 7,90 по сравнению с носителями аллеля Hp 1 и HbA1c < 6,5%, тогда как генотип Hp 2-2 без повышения HbA1c значимо не повышал риск [14]. Метаанализ 13 исследований (более 10 800 пациентов) подтвердил связь генотипа Hp 2-2 с сердечно-сосудистыми событиями и показал, что у носителей этого генотипа приём витамина E ассоциировался со снижением частоты событий (ОШ 0,66), тогда как у лиц с другими генотипами такого эффекта не было [15].

Циркулирующие микроРНК. МикроРНК являются короткими некодирующими РНК, регулирующими экспрессию генов, и стабильно определяются в плазме крови. У пациентов с СД2 в популяционном исследовании Bruneck было выявлено снижение уровня эндотелиальной miR-126 [16]. В той же когорте (820 участников, 10 лет наблюдения) уровень miR-126 был положительно связан с риском инфаркта миокарда (ОР 2,69), а уровни miR-223 и miR-197 обратно связаны с ним (ОР 0,47 и 0,56 соответственно) [17]. У пациентов с сочетанием СД2 и ИБС уровень сывороточной miR-409-3p коррелировал с тяжестью коронарного атеросклероза по шкале Gensini и с развитием серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18].

Длина теломер. Укорочение лейкоцитарных теломер отражает биологическое старение, окислительный стресс и хроническое воспаление. По данным метаанализа, у лиц с наиболее короткими теломерами риск ИБС был в 1,54 раза выше, чем у лиц с наиболее длинными теломерами [19]. Однако у пациентов с СД2 прогностическое значение этого маркера оказалось ограниченным: в исследовании Fremantle Diabetes Study исходная длина теломер после поправки на возраст и пол не была связана с осложнениями, а связь с сердечно-сосудистой смертностью была слабой (ОР 0,86 для длины теломер через 4 года), что позволило авторам поставить под сомнение клиническую пользу этого маркера [20].

Таблица 1.

Основные молекулярно-генетические маркеры риска ИБС у пациентов с СД2

Маркер	Основной результат	Клиническое значение
Полигенная шкала риска ИБС	ОР 1,27 на 1 SD для коронарных событий в ACCORD, NRI 0,16 [7]	Уточнение риска в дополнение к клиническим факторам
GLUL rs10911021 (1q25)	Связь с ИБС только при СД2; ОР 1,32 для общей смертности на аллель [8,9]	Диабет-специфичный маркер риска
Локус 9p21	Эффект усиливается при HbA1c ≥ 7% [11]	Обоснование строгого гликемического контроля
Локусы 10q26 и 5q13	ОР 0,24 или 3,08 для смерти при интенсивной терапии в зависимости от генотипа [12]	Фармакогенетика целевых значений гликемии
Генотип гаптоглобина 2-2	ОР 7,90 для ИБС при HbA1c ≥ 6,5% [14]	Возможный ответ на антиоксидантную терапию [15]
МикроРНК (miR-126, miR-223, miR-197, miR-409-3p)	Связь с инфарктом миокарда и неблагоприятными событиями [17,18]	Перспективные циркулирующие биомаркеры
Длина лейкоцитарных теломер	ОР 1,54 для ИБС в общей популяции; слабая связь при СД2 [19,20]	Ограниченная прогностическая ценность

Обсуждение.

Проведённый анализ показывает, что молекулярно-генетические маркеры могут уточнять прогноз ИБС у пациентов с СД2, однако их значение неодинаково. Наиболее изученными являются полигенные шкалы риска, которые воспроизводимо ассоциируются с коронарными событиями у пациентов с диабетом и улучшают реклассификацию риска [6,7]. Их преимуществом является то, что генотип не меняется в течение жизни и может быть определён однократно. Вместе с тем прирост дискриминационной способности клинических моделей остаётся умеренным, а точность шкал снижается в популяциях, недостаточно представленных в исходных генетических исследованиях [6].

Особое значение имеют маркеры, действие которых проявляется именно в условиях диабета. Вариант rs10911021 гена GLUL ассоциирован с ИБС и смертностью только у пациентов с СД2 [8-10], а эффект локуса 9p21 усиливается при неудовлетворительном гликемическом контроле [11]. Аналогично генотип гаптоглобина 2-2 становится значимым фактором риска при повышенном уровне HbA1c [14]. Эти данные отражают взаимодействие «ген – среда», при котором гипергликемия выступает модификатором генетической предрасположенности.

Наиболее практически значимым направлением представляется фармакогенетика. Данные исследования ACCORD показывают, что одна и та же стратегия интенсивного гликемического контроля может быть полезной для одних пациентов и опасной для других в зависимости от генотипа [12]. Для пациентов с генотипом гаптоглобина 2-2 обсуждается возможность антиоксидантной терапии [15]. Тем не менее эти результаты требуют подтверждения в проспективных РКИ с предварительной стратификацией по генотипу.

Циркулирующие микроРНК и длина теломер отражают не только наследственную предрасположенность, но и текущее состояние сосудистой стенки и биологическое старение. Данные о микроРНК перспективны [17,18], однако результаты разных исследований различаются из-за отличий в методах выделения и нормализации, а большинство работ выполнено на небольших выборках. Прогностическая ценность длины теломер у пациентов с СД2 оказалась ограниченной [20]. Важным ограничением всей доказательной базы является недостаток данных по популяциям Центральной Азии, что обосновывает необходимость собственных исследований в Узбекистане.

Заключение.

Молекулярно-генетические маркеры являются перспективным инструментом уточнения прогноза ИБС у пациентов с коморбидным СД2. Полигенные шкалы риска воспроизводимо ассоциируются с коронарными событиями и улучшают реклассификацию риска в дополнение к клиническим факторам. Вариант rs10911021 гена GLUL, локус 9p21 и генотип гаптоглобина 2-2 представляют собой маркеры, прогностическое значение которых проявляется или усиливается именно в условиях диабета и гипергликемии. Генетические варианты локусов 10q26 и 5q13 могут определять пользу или вред интенсивного гликемического контроля. Циркулирующие микроРНК рассматриваются как перспективные биомаркеры, тогда как прогностическая ценность длины теломер при СД2 ограничена.

Для внедрения этих маркеров в клиническую практику необходимы крупные проспективные исследования с оценкой твёрдых конечных точек, в том числе в популяции Узбекистана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-2222. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

2. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39): 4043-4140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192.

3. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-3537. DOI:10.1093/eurheartj/ehae177.

4. Lee H, Fernandes M, Lee J, Merino J, Kwak SH. Exploring the shared genetic landscape of diabetes and cardiovascular disease: findings and future implications. Diabetologia. 2025;68(6):1087-1100. DOI:10.1007/s00125-025-06403-9.

5. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018;50(9):1219-1224. DOI:10.1038/s41588-018-0183-z.

6. Patel AP, Wang M, Ruan Y, Koyama S, Clarke SL, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. Nat Med. 2023;29(7):1793-1803. DOI:10.1038/s41591-023-02429-x.

7. Morieri ML, Gao H, Pigeyre M, et al. Genetic tools for coronary risk assessment in type 2 diabetes: a cohort study from the ACCORD clinical trial. Diabetes Care. 2018;41(11):2404-2413. DOI:10.2337/dc18-0709.

8. Qi L, Qi Q, Prudente S, et al. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes. JAMA. 2013;310(8):821-828. DOI:10.1001/jama.2013.276305.

9. Prudente S, Shah H, Bailetti D, et al. Genetic variant at the GLUL locus predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2015; 64(7):2658-2663. DOI:10.2337/db14-1653.

10. Look AHEAD Research Group. Prospective association of GLUL rs10911021 with cardiovascular morbidity and mortality among individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. Diabetes. 2016;65(1):297-302. DOI:10.2337/db15-0890.

11. Doria A, Wojcik J, Xu R, et al. Interaction between poor glycemic control and 9p21 locus on risk of coronary artery disease in type 2 diabetes. JAMA. 2008;300(20):2389-2397. DOI:10.1001/jama.2008.649.

12. Shah HS, Gao H, Morieri ML, et al. Genetic predictors of cardiovascular mortality during intensive glycemic control in type 2 diabetes: findings from the ACCORD clinical trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1915-1924. DOI:10.2337/dc16-0285.

13. Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al. Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2002;40 (11):1984-1990. DOI:10.1016/S0735-1097(02)02534-2.

14. Cahill LE, Levy AP, Chiuve SE, Jensen MK, Wang H, Shara NM, et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk among individuals with elevated glycosylated hemoglobin. J Am Coll Cardiol. 2013;61(7):728-737. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.063.

15. Asleh R, Briasoulis A, Berinstein EM, et al. Meta-analysis of the association of the haptoglobin genotype with cardiovascular outcomes and the pharmacogenomic interactions with vitamin E supplementation. Pharmgenomics Pers Med. 2018; 11: 71-82. DOI:10.2147/PGPM.S159454.

16. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. Circ Res. 2010;107(6): 810-817. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.226357.

17. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard JM, et al. Prospective study on circulating microRNAs and risk of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2012;60(4):290-299. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.056.

18. Cao L, Pan X, Li Y, Jia W, Huang J, Liu J. Predictive value of circulating miR-409-3p for major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2024;71(9):372-379. DOI: 10.1016/j.endien.2024.11.002.

19. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;349: g4227. DOI:10.1136/bmj.g4227.

20. Yang CH, Huang MLH, Davis WA, Jenkins AJ, Davis TME. Determinants of temporal change in telomere length and its associations with chronic complications and mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. Cardiovasc Diabetol. 2025; 24:267. DOI:10.1186/s12933-025-02832-3.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Хушбоков Абдимумин Чориевич – ассистент
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Стремительное развитие технологий искусственного интеллекта (ИИ), машинного и глубокого обучения открывает новые возможности цифровой трансформации медицины. Оториноларингология является перспективной областью применения ИИ благодаря значительному объёму визуальных, аудиологических, эндоскопических, лучевых, гистопатологических и текстовых данных. Установлено, что ИИ используется для анализа отоскопических и эндоскопических изображений, диагностики заболеваний среднего уха, интерпретации аудиологических и вестибулярных данных, выявления патологии гортани, анализа голоса, КТ/МРТ и радиомики при опухолях головы и шеи, прогнозирования результатов лечения, хирургического планирования и обучения специалистов. Несмотря на высокую точность современных моделей в ряде задач, большинство исследований ограничено ретроспективными или одноцентровыми выборками.*

Ключевые слова: *искусственный интеллект, оториноларингология, аудиология, компьютерное зрение, радиомика, большие языковые модели.*

OTORINOLARINGOLOGIYADA SUN'IY INTELLEKT: ZAMONAVIY IMKONIYATLAR, KLINIK QO'LLANILISHI VA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI

Xushboqov Abdimumin Choriyevich – assistent
Tibbiyot hodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Sun'iy intellekt (SI), mashinali va chuqur o'qitish texnologiyalarining jadal rivojlanishi tibbiyotning raqamli transformatsiyasi uchun yangi imkoniyatlarni yaratmoqda. Otorinolaringologiya vizual, audiologik, endoskopik, nur diagnostikasi, gistopatologik va matnli ma'lumotlarning katta hajmda to'planishi bilan tavsiflanib, sun'iy intellektni qo'llashning istiqbolli yo'nalishlaridan biri hisoblanadi. Sun'iy intellekt otoskopik va endoskopik tasvirlarni tahlil qilish, o'rta quloq kasalliklarini tashxislash, audiologik va vestibulyar ma'lumotlarni talqin qilish, hiqildoq patologiyalarini aniqlash, ovozni tahlil qilish, bosh va bo'yin o'smalarida KT/MRT tasvirlari hamda radiomika ma'lumotlarini baholash, davolash natijalarini prognozlash, jarrohlik amaliyotlarini rejalashtirish va mutaxassislarni tayyorlashda qo'llanilishi aniqlangan. Zamonaviy sun'iy intellekt modellarining qator vazifalarni bajarishda yuqori aniqlik ko'rsatishiga qaramay, mavjud tadqiqotlarning aksariyati retrospektiv dizayn yoki bir markaz doirasida shakllantirilgan tanlanmalar bilan cheklangan.*

Kalit so'zlar: *sun'iy intellekt, otorinolaringologiya, audiologiya, kompyuter ko'rishi, radiomika, katta til modellari.*

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN OTORHINOLARYNGOLOGY: CURRENT CAPABILITIES, CLINICAL APPLICATIONS, AND FUTURE PERSPECTIVES

Khushbokov Abdimumin Chorievich – assistant
Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The rapid development of artificial intelligence (AI), machine learning, and deep learning technologies is creating new opportunities for the digital transformation of medicine. Otorhinolaryngology represents a promising field for AI application due to the large volume of visual, audiological, endoscopic, radiological, histopathological, and textual data generated in clinical practice. AI has been increasingly applied to the analysis of otoscopic and endoscopic images, diagnosis of middle ear diseases, interpretation of audiological and vestibular data, detection of laryngeal disorders, voice analysis, CT/MRI imaging and radiomics in head and neck tumors, prediction of treatment outcomes, surgical planning, and specialist training. Despite the high accuracy demonstrated by contemporary AI models in a number of diagnostic and clinical tasks, most available studies remain limited by retrospective designs or single-center datasets.*

Keywords: *artificial intelligence, otorhinolaryngology, audiology, computer vision, radiomics, large language models.*

Введение.

Цифровая трансформация здравоохранения сопровождается быстрым развитием технологий искусственного интеллекта (ИИ), машинного и глубокого обучения, которые постепенно переходят от исследовательских задач к клинической диагностике, прогнозированию, поддержке принятия решений и обучению специалистов.

Оториноларингология является перспективной областью применения ИИ благодаря мультимодальному характеру диагностики. В клинической практике используются данные анамнеза, отоскопии, эндоскопии, аудиометрии, вестибулярных исследований, КТ и МРТ, гистопатологии, анализа голоса, лабораторных исследований и электронных медицинских записей. Их интеграция создаёт условия для выявления сложных закономерностей, недостаточно очевидных при традиционном анализе.

Развитие ИИ прошло путь от классического машинного обучения и обработки структурированных показателей к глубоким нейронным сетям, а затем к мультимодальным моделям и большим языковым моделям (large language models, LLM), способным работать с текстовой, визуальной и иной информацией.

Систематические обзоры свидетельствуют о значительном увеличении числа исследований ИИ в оториноларингологии. В одном из обзоров из 686 публикаций после отбора было включено 78 исследований, преимущественно посвящённых отологии, ринологии и заболеваниям глотки и гортани. Более поздний обзор глубокого обучения, включивший 327 оригинальных исследований из 1422 первоначально выявленных публикаций, показал преобладание задач обнаружения и диагностики, за которыми следовали сегментация изображений, прогнозирование и экспериментальные мультимодальные приложения. При этом сохраняется необходимость многоцентровой валидации и оценки клинической эффективности.

Цель исследования.

Провести комплексный анализ современных возможностей ИИ в оториноларингологии, определить основные области его клинического применения, оценить преимущества и ограничения существующих технологий и обозначить перспективы их дальнейшего развития.

Материалы и методы.

Исследование выполнено в форме аналитического обзора современной научной литературы. Поиск публикаций проводился в базе PubMed/MEDLINE с учётом литературы, индексируемой в международных научных базах.

Использовались комбинации терминов: «artificial intelligence», «machine learning», «deep learning», «convolutional neural network», «large language model», «generative artificial intelligence», «otolaryngology», «otology», «neurotology», «rhinology», «laryngology», «audiology», «head and neck surgery», «laryngeal cancer», «head and neck cancer», «otitis media», «nasal polyps», «radiomics» и «voice pathology».

В анализ включались систематические и описательные обзоры, оригинальные клинические исследования, работы по диагностическим и прогностическим моделям, компьютерному зрению и анализу медицинских изображений, а также исследования в области аудиологии, отологии, ринологии, ларингологии, хирургии головы и шеи, LLM и генеративного ИИ.

Преимущество отдавалось исследованиям на людях, многоцентровым работам, исследованиям с независимыми тестовыми выборками и публикациям с показателями диагностической эффективности. Исключались исследования, не связанные с оториноларингологией, работы исключительно на животных, публикации с недостаточным описанием методики и исследования без клинической направленности. При анализе учитывались тип алгоритма, источник и характер данных, клиническая задача, метод валидации, показатели эффективности и потенциальная клиническая применимость. Особое внимание уделялось различию между технической эффективностью и клинической полезностью. Высокие значения accuracy, sensitivity или AUC не свидетельствуют о готовности технологии к внедрению без внешней валидации и доказательства влияния на клинические решения и исходы.

Результаты.

1. Общая характеристика развития ИИ в оториноларингологии

Анализ литературы демонстрирует устойчивый рост исследований ИИ в оториноларингологии. Если ранние работы преимущественно использовали классическое машинное обучение и структурированные данные, то современный этап характеризуется доминированием глубокого обучения, особенно свёрточных нейронных сетей.

По данным систематического обзора визуального ИИ за 2020-2022 гг., из 686 выявленных публикаций было включено 78 исследований. Основными направлениями являлись отология, ринология, заболевания глотки, головы и шеи. Несмотря на высокие показатели accuracy, AUC, sensitivity и specificity, большинство моделей оставалось на исследовательской стадии.

В исследованиях 2020-2025 гг. наиболее многочисленными были задачи обнаружения и диагностики, затем сегментации изображений. Одновременно увеличивалось число работ по прогнозированию и мультимодальным приложениям.

Современное применение ИИ в оториноларингологии можно условно разделить на пять направлений:

- автоматизированная диагностика;
- количественная оценка и сегментация патологических изменений;
- прогнозирование заболевания и результатов лечения;
- поддержка клинических и хирургических решений;
- образование, научная работа и организационная оптимизация.

2. ИИ в отологии и аудиологии

2.1. Диагностика заболеваний среднего уха

Отология является одним из наиболее активно развивающихся направлений применения ИИ. Отоскопические изображения могут использоваться для автоматического распознавания нормальной барабанной перепонки, острого и хронического среднего отита, экссудативного отита и других патологических состояний.

В исследовании Livingstone D. и Chau J. (2020) компьютерное зрение применялось для диагностики 14 отологических состояний. Точность алгоритма составила 88,7%, тогда как средняя точность врачей – 58,9%. Однако данные показатели требуют подтверждения в независимых клинических выборках.

Перспективным является многоэтапный подход, при котором алгоритм сначала оценивает качество изображения, затем сегментирует барабанную перепонку и классифицирует патологию. Это потенциально снижает влияние технических факторов и повышает устойчивость системы.

2.2. Аудиологические данные

Аудиология предоставляет числовые, временные и спектральные данные, пригодные для машинного обучения. ИИ используется для прогнозирования объективной потери слуха на основе демографических, клинических и субъективных показателей и может применяться для предварительного скрининга пациентов.

Изучается также возможность выявления редких заболеваний. В частности, машинное обучение применялось для диагностики вестибулярной шванномы по данным аудиометрии, что потенциально может улучшить отбор пациентов для последующего лучевого обследования.

2.3. Вестибулярные нарушения

Высокая вариабельность симптоматики и необходимость интеграции нескольких функциональных тестов делают вестибулологию перспективной областью машинного обучения.

В исследовании 1009 пациентов сравнивались пять алгоритмов для классификации периферических и непериферических вестибулярных заболеваний. Точность отдельных моделей составляла 76-79%, а при согласованном прогнозе нескольких алгоритмов – 83-85%.

Таким образом, наиболее реалистичной областью применения ИИ является поддержка принятия решений и интегрированная интерпретация функциональных данных, а не автономная постановка диагноза.

2.4. Кохлеарная имплантация и слуховые устройства

Цифровая природа современных слуховых аппаратов и кохлеарных имплантов создаёт возможности интеграции ИИ для адаптивного шумоподавления, распознавания речи, индивидуальной настройки устройств, прогнозирования эффективности имплантации, оптимизации реабилитации и персонализации слуховой стимуляции.

Постоянное формирование цифровых данных позволяет рассматривать такие устройства как перспективные платформы для адаптивных ИИ-систем.

3. Искусственный интеллект в ринологии

Ринология является одним из основных направлений применения ИИ. Алгоритмы используются для диагностики, анализа эндоскопических и лучевых изображений, классификации патологических процессов и прогнозирования результатов лечения.

3.1. Полипозный риносинусит

Одним из наиболее изученных направлений является автоматическое распознавание полипов полости носа. Girdler B. и соавт. (2021) показали возможность глубокого обучения для обнаружения и дифференциации назальных полипов и инвертированной папилломы по эндоскопическим изображениям.

Современные алгоритмы ориентированы не только на обнаружение, но и на количественную оценку патологического процесса. Сегментация позволяет определять площадь и объём полипозной ткани, что может использоваться для оценки тяжести заболевания и динамики после лечения.

Применение YOLOv8 к эндоскопическим видеозаписям при хроническом риносинусите с полипозом продемонстрировало высокую точность в экспериментальной выборке, однако небольшой объём данных и ретроспективный дизайн требуют дальнейшей проверки.

3.2. Лучевая диагностика

ИИ способен анализировать КТ околоносовых пазух, сегментировать анатомические структуры и выявлять патологические изменения. Трёхмерные модели также перспективны для предоперационного планирования и эндоскопической хирургии, включая сочетание визуализации, автоматической сегментации и навигации.

4. ИИ в ларингологии и диагностике заболеваний гортани

Ларингология является одной из наиболее динамично развивающихся областей ИИ благодаря широкому использованию цифровой эндоскопии и акустического анализа голоса.

4.1. Анализ эндоскопических изображений

Одной из ключевых задач является автоматическое выявление опухолевых и предопухолевых поражений гортани. Глубокие нейронные сети способны классифицировать патологические изменения по ларингоскопическим изображениям.

В одном исследовании модель DenseNet201 достигла точности 92,0% при внутренней и 86,3% при внешней валидации, что демонстрирует значение независимого тестирования.

Wellenstein D.J. и соавт. (2023) использовали глубокое обучение для локализации и классификации опухолей голосовых складок и доброкачественных поражений. Скорость обработки составляла около 63 кадров/с, что потенциально допускает применение алгоритма во время амбулаторной эндоскопии.

Особую ценность имеют многоцентровые исследования. На материале 2179 пациентов из шести медицинских центров была разработана система автоматического выявления рака гортани, что повышает потенциальную переносимость результатов между учреждениями.

4.2. Анализ голоса

Голос рассматривается как неинвазивный биомаркер состояния голосовых складок и нервно-мышечного аппарата. ИИ применяется для выявления и классификации дисфонии, объективной оценки качества голоса, анализа акустических параметров, мониторинга лечения и потенциального скрининга опухолевых процессов.

Систематический обзор 82 исследований показал значительный рост публикаций, однако полноценной клинической реализации разработанных систем пока не выявлено. Ограничениями остаются неоднородность баз данных и отсутствие единообразных подходов к валидации.

Следовательно, высокая точность модели на тестовой выборке сама по себе не подтверждает её клиническую готовность.

5. ИИ в онкологии головы и шеи

Онкология головы и шеи является одной из наиболее перспективных областей применения ИИ. Алгоритмы используются для раннего выявления опухолей, дифференциальной диагностики, оценки распространённости процесса, выявления метастазов в лимфатических узлах, радиомики, гистопатологического анализа и прогнозирования ответа на лечение, рецидива и выживаемости.

Современные системы способны интегрировать КТ, МРТ, ПЭТ, гистологические изображения, геномные и клинические данные.

5.1. Радиомика

Радиомика предусматривает извлечение большого количества количественных признаков из медицинских изображений. В сочетании с машинным обучением это позволяет выявлять характеристики опухоли, недостаточно очевидные при визуальной оценке.

Систематические обзоры показали применение AI-радиомики для диагностики, стадирования, классификации опухолей, прогнозирования ответа на лечение, рецидива, метастазирования и выживаемости. Основными ограничениями являются дисбаланс данных, неоднородность обработки изображений, недостаточная обобщаемость и интерпретируемость моделей.

5.2. Гистопатологический анализ

ИИ способен анализировать цифровые гистологические препараты, выявлять опухолевые клетки, оценивать инфильтрацию иммунными клетками и сегментировать опухолевую ткань. Это особенно важно при количественной обработке больших объёмов материала.

Перспективным является объединение морфологических, радиологических и молекулярных данных, что может стать основой персонализированной онкологии.

5.3. Прогнозирование

ИИ позволяет одновременно учитывать десятки и сотни клинических, морфологических и инструментальных признаков для прогнозирования риска рецидива, метастазирования и выживаемости.

Вместе с тем прогностические модели требуют особенно строгой внешней валидации, поскольку характеризуются высоким риском переобучения и влияния скрытых факторов смешения.

6. ИИ в хирургической оториноларингологии

Современная хирургическая оториноларингология постепенно переходит от использования ИИ только для диагностики к его применению на различных этапах хирургического процесса.

Основные направления включают предоперационное планирование, автоматическую сегментацию анатомических структур, 3D-реконструкцию, хирургическую навигацию, анализ хирургического видео, автоматизированную оценку технических навыков, роботизированную хирургию и послеоперационное прогнозирование.

Систематический обзор 2025 г. включил 34 исследования ИИ в хирургическом обучении и оториноларингологии. Алгоритмы применялись

для объективной оценки навыков, анализа кинематических и видеоданных и оценки хирургических процедур. Особый потенциал связан с автоматизированной обратной связью и объективным сравнением уровня подготовки специалистов.

Особенно перспективна эндоскопическая хирургия, где видеопоток одновременно является источником диагностической информации и данных о хирургических действиях.

7. Генеративный ИИ и большие языковые модели

Появление ChatGPT и других LLM существенно расширило возможности медицинского ИИ. В отличие от специализированных моделей, LLM способны обрабатывать текст, структурировать информацию, суммировать литературу, помогать в подготовке документации, образовательных материалов и исследовательских протоколов.

В оториноларингологии потенциальное применение включает структурирование анамнеза, подготовку документации, поддержку дифференциальной диагностики, образование, научную работу, анализ клинических рекомендаций и создание информационных материалов для пациентов.

Обзор 2025 г. включил 25 исследований LLM, опубликованных в ведущих научных журналах в 2022-2025 гг. Большинство работ было посвящено вопросно-ответным задачам, тогда как клиническая интеграция оставалась ограниченной. Основными проблемами являлись неоднородность моделей, отсутствие единых методов оценки, вопросы точности и справедливости.

При анализе вопросов по болезни Меньера GPT-4 демонстрировал более качественное предоставление источников, чем GPT-3.5, однако обе модели имели ограничения по полноте, читаемости и достоверности отдельных ответов.

Таким образом, LLM следует рассматривать, прежде всего, как инструмент поддержки специалиста, а не автономную систему медицинской диагностики.

8. Мультимодальный искусственный интеллект

Особенность оториноларингологии заключается в необходимости одновременной оценки различных типов данных. Например, при раке гортани врач интегрирует анамнез, голос, эндоскопическую картину, КТ/МРТ, гистологическое заключение, клинические показатели и результаты лечения.

Мультимодальные модели потенциально способны объединять эти данные в единую систему. Перспективный клинический сценарий предусматривает одновременный анализ изображения гортани, голосовой записи, лучевых исследований и медицинской документации с формированием интегрированной оценки риска.

Однако увеличение числа источников данных повышает требования к их качеству, синхронизации, защите персональной информации и интерпретируемости результатов.

9. Преимущества применения ИИ

Основными преимуществами ИИ являются:

- повышение объективности анализа и снижение межэкспертной вариабельности;
- высокая скорость обработки больших массивов данных;
- количественная оценка площади, объёма и других характеристик патологического процесса;
- возможность использования в качестве «второго мнения»;
- расширение доступа к специализированной диагностике.

Особенно перспективно применение ИИ для предварительного скрининга при отоскопии и эндоскопии. При этом окончательное клиническое решение должно оставаться за квалифицированным врачом.

10. Ограничения и проблемы

Несмотря на высокую эффективность отдельных моделей, их клиническое внедрение ограничивается рядом факторов.

10.1. Ограниченность наборов данных

Многие модели обучаются на данных одного учреждения, что снижает возможность их переноса в другие условия. Различия в возрасте пациентов, популяционном составе, качестве изображений, оборудовании и диагностических критериях способны существенно влиять на эффективность.

10.2. Внешняя валидация

Недостаток независимых многоцентровых исследований остаётся одной из главных проблем. Поэтому высокая точность, полученная при внутренней валидации, не должна автоматически рассматриваться как доказательство клинической эффективности.

10.3. Проблема «чёрного ящика»

Глубокие нейронные сети могут демонстрировать высокую точность, однако механизм формирования решения часто недостаточно понятен врачу. Поэтому особое значение приобретают методы explainable AI, позволяющие определить признаки или участки изображения, повлиявшие на результат.

10.4. Алгоритмическая предвзятость

Если обучающая выборка недостаточно отражает целевую популяцию, эффективность модели может различаться между группами пациентов. Это особенно важно для диагностических и скрининговых систем.

10.5. Конфиденциальность

Использование изображений, аудиозаписей и электронных медицинских записей требует строгой защиты персональной информации.

10.6. Ответственность врача

ИИ не должен приводить к переносу клинической ответственности на алгоритм. Необходимы сохранение роли врача в интерпретации результатов и участие оториноларингологов в разработке, оценке и регулировании ИИ-систем.

11. Требования к качеству исследований ИИ

Переход от экспериментальной модели к клинической технологии должен включать несколько последовательных этапов:

- техническую валидацию;
- внешнюю валидацию на независимой выборке;
- проспективное клиническое исследование;
- оценку влияния ИИ на решения врача и клинические исходы;
- оценку экономической эффективности и безопасности в реальной системе здравоохранения.

Для клинических исследований разработано расширение CONSORT-AI, предусматривающее дополнительные требования к описанию ИИ-вмешательства и взаимодействия человека с алгоритмом.

В 2025 г. консорциум FUTURE-AI сформулировал шесть принципов доверенного медицинского ИИ: fairness, universality, traceability, usability, robustness и explainability – справедливость, универсальность, прослеживаемость, удобство использования, устойчивость и объяснимость. Эти принципы должны учитываться на протяжении всего жизненного цикла системы.

12. Перспективы развития

Основными перспективными направлениями являются:

Переход от классификации к клиническому прогнозированию. Основная задача будущих исследований – не только определение патологии, но и прогнозирование течения заболевания и оптимального лечения.

Мультимодальные модели. Объединение эндоскопии, аудиометрии, голоса, КТ/МРТ, гистологии и клинических данных может повысить персонализацию медицинской помощи.

ИИ в реальном времени. Алгоритмы смогут анализировать эндоскопический видеопоток непосредственно во время исследования и выделять подозрительные участки.

Персонализированная отология. Интеграция аудиологических, электрофизиологических, генетических и клинических данных может улучшить прогнозирование результатов кохлеарной имплантации и слуховой реабилитации.

Роботизированная хирургия. ИИ может обеспечивать распознавание анатомических структур, предупреждение об опасных зонах и оценку хирургических действий.

Генеративный ИИ. LLM и мультимодальные модели могут стать интеллектуальным интерфейсом между врачом и электронной медицинской системой.

Таким образом, исследовательская парадигма должна смещаться от вопроса *«можем ли мы создать модель?»* к вопросу *«улучшает ли её применение медицинскую помощь пациенту?»*.

Обсуждение.

Проведённый анализ показывает, что ИИ сформировал самостоятельное направление исследований в оториноларингологии. Наиболее убедительные результаты получены при анализе отоскопических, ларингоскопических и других эндоскопических изображений, а также при лучевой диагностике.

При этом необходимо различать три уровня зрелости технологии:

первый – исследовательский, когда модель демонстрирует высокую точность на специально подготовленной базе;

второй – клинический, предполагающий внешнюю и многоцентровую валидацию и сравнение с результатами специалистов;

третий – практический, при котором применение ИИ приводит к улучшению клинических решений, снижению диагностических ошибок, экономии времени или улучшению исходов лечения.

Большинство современных исследований находится между первым и вторым уровнями. Поэтому высокие AUC или accuracy недостаточны для обоснования клинического внедрения.

Серьёзной проблемой является переносимость моделей между учреждениями. Эндоскопические изображения различаются в зависимости от оборудования, освещения, разрешения и методов обработки; аналогичные различия характерны для КТ и МРТ. В онкологии дополнительное значение имеет биологическая неоднородность опухолей.

Для дальнейшего развития необходимы международные и многоцентровые базы данных, стандартизированные протоколы разметки, единые критерии валидации и прозрачное описание алгоритмов. Важна и подготовка специалистов. Врач-оториноларинголог не обязан быть программистом, однако должен понимать основные принципы работы ИИ, ограничения моделей, вероятность ложноположитель-

ных и ложноотрицательных результатов и значение внешней валидации.

Профессиональная позиция AAO-HNS подчёркивает необходимость безопасного, справедливого и ориентированного на пациента внедрения ИИ при сохранении клинического суждения врача.

Таким образом, ИИ следует рассматривать не как замену специалиста, а как инструмент расширения его возможностей. Наиболее реалистичной моделью ближайшего будущего является взаимодействие «врач + ИИ», при котором алгоритм выполняет высокообъёмные вычислительные задачи, а врач интегрирует полученные результаты с клиническим контекстом и принимает окончательное решение.

Выводы.

Искусственный интеллект является одним из перспективных направлений цифровой трансформации современной оториноларингологии. Наиболее развитые области его применения включают анализ отоскопических, эндоскопических и лучевых изображений, аудиологические исследования, анализ голоса, диагностику заболеваний гортани и опухолей головы и шеи. Современные алгоритмы глубокого обучения демонстрируют высокую диагностическую эффективность, однако значительная часть исследований ограничена ретроспективными и одноцентровыми выборками. Основными препятствиями клинического внедрения являются ограниченность и неоднородность данных, недостаточная внешняя валидация, алгоритмическая предвзятость, проблемы интерпретируемости и защиты медицинской информации, а также отсутствие единых стандартов оценки клинической полезности.

Перспективным направлением является переход от отдельных классификационных алгоритмов к мультимодальным системам, объединяющим клинические, эндоскопические, аудиологические, радиологические, гистопатологические и молекулярные данные. Большие языковые и мультимодальные модели расширяют возможности клинической документации, образования, научной деятельности и поддержки принятия решений, но требуют строгой оценки точности и безопасности. Дальнейшее развитие ИИ должно быть ориентировано не только на повышение технической точности, но и на доказательство клинической полезности, безопасности, воспроизводимости и влияния на результаты лечения. Оптимальной моделью внедрения является взаимодействие врача и интеллектуальной системы, при котором ИИ расширяет аналитические возможности специалиста, но не заменяет его клиническое решение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn J, Kang BG, Chang M, Yoon S. Applications and future perspectives of large language models in otolaryngology-head and neck surgery: a comprehensive survey // Clin Exp Otorhinolaryngol. 2025; 18(4): 283-295. doi:10.21053/ceo.2025-00121.

2. Alabi RO, Elmusrati M, Leivo I, Almangush A, Mäkitie AA. Artificial intelligence-driven radiomics in head and neck cancer: current status and future prospects //Int J Med Inform. 2024; 188: 105464. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2024.105464.

3. Alter IL, Chan K, Lechien J, Rameau A. An introduction to machine learning and generative artificial intelligence for otolaryngologists-head and neck surgeons: a narrative review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024;281(5):2723-2731. doi:10.1007/s00405-024-08512-4.

4. Ayoub NF, Rameau A, Brenner MJ, Bur AM, Ator GA, Briggs SE, et al.; AAO-HNS Artificial Intelligence Task Force. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) report on artificial intelligence //Otolaryngol Head Neck Surg. 2025; 172(2): 734-743. doi:10.1002/ohn.1080.

5. Broggi G, Maniaci A, Lentini M, Palicelli A, Zanelli M, Zizzo M, et al. Artificial intelligence in head and neck cancer diagnosis: a comprehensive review with emphasis on radiomics, histopathological, and molecular applications //Cancers (Basel). 2024; 16(21): 3623. doi:10.3390/cancers16213623.

6. Bulfamante AM, Ferella F, Miller AM, Rosso C, Pipolo C, Fuccillo E, et al. Artificial intelligence, machine learning, and deep learning in rhinology: a systematic review //Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023; 280(2): 529-542. doi:10.1007/s00405-022-07701-3.

7. Carey GE, Jacobson CE, Warburton AN, Biddle E, Mannarelli G, Wilson M, et al. Machine learning for vestibular schwannoma diagnosis using audiometric data alone //Otol Neurotol. 2022;43(6). doi:10.1097/MAO.0000000000003539.

8. Cass ND, Lindquist NR, Zhu Q, Li H, Oguz I, Tawfik KO. Machine learning for automated calculation of vestibular schwannoma volumes //Otol Neurotol. 2022; 43(10): 1252-1256. doi:10.1097/MAO.0000000000003687.

9. Crowson MG, Ranisau J, Eskander A, Babier A, Xu B, Kahmke RR, et al. A contemporary review of machine learning in otolaryngology-head and neck surgery //Laryngoscope. 2020; 130(1): 45-51. doi:10.1002/lary.27850.

10. Demir E, Uğurlu BN, Uğurlu GA, Aydoğdu G. Artificial intelligence in otorhinolaryngology: current trends and application areas //Eur Arch Otorhinolaryngol. 2025; 282(5):2697-2707. doi:10.1007/s00405-025-09272-5.

11. Farhud DD, Zokaei S. Ethical issues of artificial intelligence in medicine and healthcare //Iran J Public Health. 2021; 50(11): i-v. doi:10.18502/ijph.v50i11.7600.

12. Gathman TJ, Choi JS, Vasdev RMS, Schoephoerster J, Adams ME. Machine learning prediction of objective hearing loss with demographics, clinical factors, and subjective hearing status //Otol Neurotol. 2023; 169(3): 504-513. doi:10.1002/ohn.288.

13. Girdler B, Moon H, Bae MR, Ryu SS, Bae J, Yu MS. Feasibility of a deep learning-based algorithm for automated detection and classification of nasal polyps and inverted papillomas on nasal endoscopic images //Int Forum Allergy Rhinol. 2021; 11(12): 1637-1646. doi:10.1002/alr.22854.

14. Law A. The application of artificial intelligence to acoustic data in otolaryngology //Otolaryngol Clin North Am. 2024; 57(5): 781-789. doi: 10.1016/j.otc.2024.06.011.

15. Lekadir K, Frangi AF, Porras AR, Glocker B, Cintas C, Langlotz CP, et al.; FUTURE-AI Consortium. FUTURE-AI: international consensus guideline for trustworthy and deployable artificial intelligence in healthcare // BMJ. 2025; 388: e081554. doi:10.1136/bmj-2024-081554.

16. Liu GS, Jovanovic N, Sung CK, Doyle PC. A scoping review of artificial intelligence detection of voice pathology: challenges and opportunities // Otolaryngol Head Neck Surg. 2024; 171(3): 658-666. doi:10.1002/ohn.809.

17. Liu X, Rivera SC, Moher D, Calvert MJ, Denniston AK; SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension //Nat Med. 2020; 26(9): 1364-1374. doi:10.1038/s41591-020-1034-x.

18. Livingstone D, Chau J. Otoscopic diagnosis using computer vision: an automated machine learning approach //Laryngoscope. 2020; 130(6): 1408-1413. doi:10.1002/lary.28292.

19. Moberly AC, Sharma A, Patel T, et al. Artificial intelligence applications in otology: a state of the art review // Otolaryngol Head Neck Surg. 2020; 163(6): 1123-1133. doi:10.1177/0194599820931804.

20. Möllmann NRJ, Mirbabaie M, Stieglitz S. Is it alright to use artificial intelligence in digital health? A systematic literature review on ethical considerations. Health Informatics J. 2021;27(4):14604582211052391. doi:10.1177/14604582211052391.

21. Morley J, Machado CCV, Burr C, Cowls J, Joshi I, Taddeo M, et al. The ethics of AI in health care: a mapping review //Soc Sci Med. 2020; 260: 113172. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113172.

22. Moulic AG, Gaurkar SS, Deshmukh PT. Artificial intelligence in otology, rhinology, and laryngology: a narrative review of its current and evolving picture // Cureus. 2024; 16(8): e66036. doi:10.7759/cureus.66036.

23. Ngombu S, Binol H, Gurcan MN, Moberly AC. Advances in artificial intelligence to diagnose otitis media: state of the art review //Otolaryngol Head

24. Novi SL, Navarathna N, D'Cruz M, Brooks JR, Maron BA, Isaiah A. Deep learning in otolaryngology: a narrative review //JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2026; 152(1): 71-80. doi:10.1001/jamaoto.2025.3911.

25. Oliver J, Alapati R, Lee J, Bur A. Artificial intelligence in head and neck surgery //Otolaryngol Clin North Am. 2024; 57(5): 803-820. doi: 10.1016/j.otc.2024.05.001.

26. Park SB, Lee SJ. Development of AI-based laryngeal cancer diagnostic platform using laryngoscope images. Diagnostics (Basel). 2026;16(2):227. doi:10.3390/diagnostics16020227.

27. Pavelchek C, Shew MA. Shifting the AI questions in otolaryngology from "Can we build a model?" to "Will it improve patient care?" //JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2026; 152(1): 81-82. doi:10.1001/jamaoto.2025.3974.

28. Samuel G, Chubb J, Derrick G. Boundaries between research ethics and ethical research use in artificial intelligence health research //J Empir Res Hum Res Ethics. 2021; 16(3): 325-337. doi:10.1177/15562646211002744.

29. Torborg SR, Kim AYE, Rameau A. New developments in the application of artificial intelligence to laryngology //Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2024; 32(6): 391-397. doi:10.1097/MOO.0000000000000999.

30. Tram Anh D, Takakura H, Asai M, Ueda N, Shojaku H. Application of machine learning in the diagnosis of vestibular disease. Sci Rep. 2022;12(1): 20805. doi:10.1038/s41598-022-24979-9.

31. van Dijk LV, Fuller CD. Artificial intelligence and radiomics in head and neck cancer care: opportunities, mechanics, and challenges //Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021; 41: 1-11. doi:10.1200/EDBK_320951.

32. Wellenstein DJ, Woodburn J, Marres HAM, van den Broek GB. Detection of laryngeal carcinoma during endoscopy using artificial intelligence //Head Neck. 2023; 45(9): 2217-2226. doi:10.1002/hed.27441.

33. Wu Q, Chen J, Deng H, Ren Y, Sun Y, Wang W, et al. Expert-level diagnosis of nasal polyps using deep learning on whole-slide imaging //J Allergy Clin Immunol. 2020; 145(2): 698-701.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.002.

34. Xiao J, Wolter NE, Davies JC, Propst EJ, Crowson MG, Siu JM. Artificial intelligence in surgical training and applications to otolaryngology: a scoping review //Laryngoscope. 2025; 135(10): 3520-3534. doi:10.1002/lary.32246.

35. Yao P, Usman M, Chen YH, German A, Andreadis K, Mages K, et al. Applications of artificial intelligence to office laryngoscopy: a scoping review //Laryngoscope. 2022; 132(10): 1993-2016. doi:10.1002/lary.29886.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА У МАЛЬЧИКОВ В ВОЗРАСТЕ ОТ 11 ДО 16 ЛЕТ

Ахмедов Жобир Мохиржонович – старший преподаватель
Ташкентский Международный Университет Кимё (Ташкент, Узбекистан)

Цель исследования: *выявить и систематизировать закономерности морфометрической эволюции линейных и угловых параметров различных сегментов позвоночного столба у лиц подросткового возраста в зависимости от хронологического возраста и соматотипа.*

Результаты: *увеличение длины позвоночного столба у детей мужского пола в возрасте от 11 до 16 лет в шейном и крестцово-копчиковом отделе происходит интенсивнее по сравнению с грудным и поясничным отделом.*

Заключение: *Установлено, что морфометрические показатели продольных размеров позвоночника у мальчиков-подростков претерпевают значительные изменения: к 16 годам общая длина позвоночного столба возрастает в 1,16 раза относительно значений, зарегистрированных в 11-летнем возрасте. Данный факт свидетельствует о неравномерности темпов созревания скелета в исследуемом возрастном диапазоне с пиком активности в фазе активного полового созревания.*

Ключевые слова: *позвоночный столб, шейный отдел, грудной отдел, поясничный отдел, крестцово-копчиковый отдел.*

AGE FEATURES OF MORPHOMETRIC INDICATORS OF THE SPINE IN 11–16-YEAR-OLD BOYS

Akhmedov Jobir Mokhirjonovich – senior teacher
Kimyo International University In Tashkent (Tashkent, Uzbekistan)

Objective: *To identify and systematize the regularities of the morphometric evolution of linear and angular parameters across various segments of the vertebral column in adolescents depending on chronological age and somatotype. Results: In male children aged 11 to 16 years, the elongation of the vertebral column in the cervical and sacrococcygeal regions occurs more intensively compared to the thoracic and lumbar regions. Conclusion: It was established that the morphometric parameters of the longitudinal dimensions of the spine in adolescent boys undergo significant changes: by the age of 16, the total length of the vertebral column increases by a factor of 1.16 relative to the values recorded at the age of 11. This fact indicates uneven rates of skeletal maturation within the studied age range, with a peak of activity occurring during the phase of active puberty.*

Keywords: *vertebral column, cervical spine, thoracic spine, lumbar spine, sacrococcygeal region.*

11 YOSHDAN 16 YOSHGACHA BO‘LGAN O‘G‘IL BOLALARDA UMURTQA POG‘ONASI TURLI BO‘LIMLARI ANTROPOMETRIK KO‘RSATKICHLARINING YOSHGA OID XUSUSIYATLARI

Axmedov Jobir Moxirjonovich – katta o‘qituvchi
Toshkent Kimyo Xalqaro Universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Tadqiqot maqsadi: *O‘smirlik yoshidagi shaxslarda umurtqa pog‘onasining turli segmentlari chiziqli va burchakli parametrlarining morfometrik evolyutsiya qonuniyatlarini xronologik yosh va somatotipga bog‘liq holda aniqlash va tizimlashtirish.*

Natijalar: *11 yoshdan 16 yoshgacha bo‘lgan o‘g‘il bolalarda umurtqa pog‘onasi uzunligining ortishi bo‘yin va dumg‘aza-dum bo‘limlarida ko‘krak hamda bel bo‘limlariga qaraganda intensivroq sodir bo‘ladi.*

Xulosa: *O‘smir yoshdagi o‘g‘il bolalarda umurtqa pog‘onasining bo‘ylama o‘lchamlari morfometrik ko‘rsatkichlarida sezilarli o‘zgarishlar kuzatilishi aniqlandi: 16 yoshga kelib umurtqa pog‘onasining umumiy uzunligi 11 yoshda qayd etilgan qiymatlarga nisbatan 1,16 baravarga ortadi. Ushbu fakt o‘rganilgan yosh oralig‘ida skelet yetilish sur’atlarining notekisligidan dalolat beradi, bunda faollik cho‘qqisi jinsiy balog‘atga yetishning faol bosqichiga to‘g‘ri keladi.*

Kalit so‘zlar: *umurtqa pog‘onasi, bo‘yin bo‘limi, ko‘krak bo‘limi, bel bo‘limi, dumg‘aza-dum bo‘limi.*

Актуальность: Сложные преобразования позвоночного столба в процессе эволюционного, фило- и онтогенетического развития привели к недостаточной его стабильности и надежности. Разнообразные патологические процессы, развивающиеся в позвоночнике, являются причиной страданий людей разного возраста от раннего детского до старческого [1-8,13,14].

Были изучены корреляции между ношением рюкзака, искривлениями позвоночника и спортивной нагрузкой на спину и болью в пояснице школьников. А также изучалось влияние возрастного фактора на вариацию искривлений позвоночника у учеников от 10 до 16 лет. [15,16]

Сведения о возрастной динамике, половом диморфизме, индивидуальной и топографической изменчивости позвоночного столба в целом, его отделов, отдельных позвонков и их частей имеют важное теоретическое значение и находят применение в практическом здравоохранении [9-12].

Своевременное выявление деформации опорно-двигательной системы является одной из эффективных лечебно-профилактических мер. В связи с этим возникает необходимость изучения возрастных особенностей антропометрических показателей различных отделов позвоночного столба у подростков.

Цель исследования: изучить возрастные особенности антропометрических показателей различных отделов позвоночного столба у подростков.

Материал и методы исследования.

Материалом для исследования служили практически здоровые подростки от 11 до 16 лет, школьники школы № 29 Алмазарского района

г. Ташкента. Всего обследовано 90 мальчиков в возрасте от 11 до 16 лет.

Полученные данные подвергали статистической обработке на компьютере с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2021, включая использование встроенных функций статистической обработки.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследования показали, что общая длина позвоночного столба 11-летних детей мужского пола колеблется от 48,8 см до 58 см, в среднем 56,3 ±4,6 см. Длина шейного отдела варьировалась от 5,90 см до 7,02 см, в среднем 6,82 ±0,56 см. Длина грудного отдела находилась в пределах от 25,33 см до 30,10 см, в среднем 29,24 ±2,38 см. Длина поясничного отдела позвоночного столба колеблется от 9,22 см до 10,96 см, в среднем 10,56±0,87 см. Длина крестцово-копчикового отдела варьировала от 2,44 см до 2,90 см, в среднем 6,82±0,23 см.

Общая длина позвоночного столба 12-летних детей мужского пола колеблется от 55,2 см до 60 см, в среднем 56,48±2,4 см. Длина шейного отдела варьировала от 6,68 см до 7,26 см, в среднем 6,83±0,29 см. Длина грудного отдела находилась в пределах от 28,65 см до 31,14 см, в среднем 29,31 ±1,245 см. Длина поясничного отдела позвоночного столба колеблется от 10,43 см до 11,34 см, в среднем 10,67±0,45 см. Длина крестцово-копчикового отдела варьировала от 6,68 см до 7,26 см, в среднем 6,83 ±0,29 см.

Общая длина позвоночного столба 13-летних детей мужского пола колеблется от 56,4 см до 64 см, в среднем 60,24 ±3,8 см. Длина шейного отдела варьировала от 6,82 см до 7,74 см, в среднем 7,29±0,46 см. Длина грудного отдела находилась в пределах от 29,27 см до 33,22 см, в среднем 31,26 см. Длина поясничного отдела позвоночного столба колеблется от 10,56 см до 12,10 см, в среднем 11,39±0,77 см. Длина крестцово-копчикового отдела варьировала от 6,82 см до 7,74 см, в среднем 7,26 ±0,46 см.

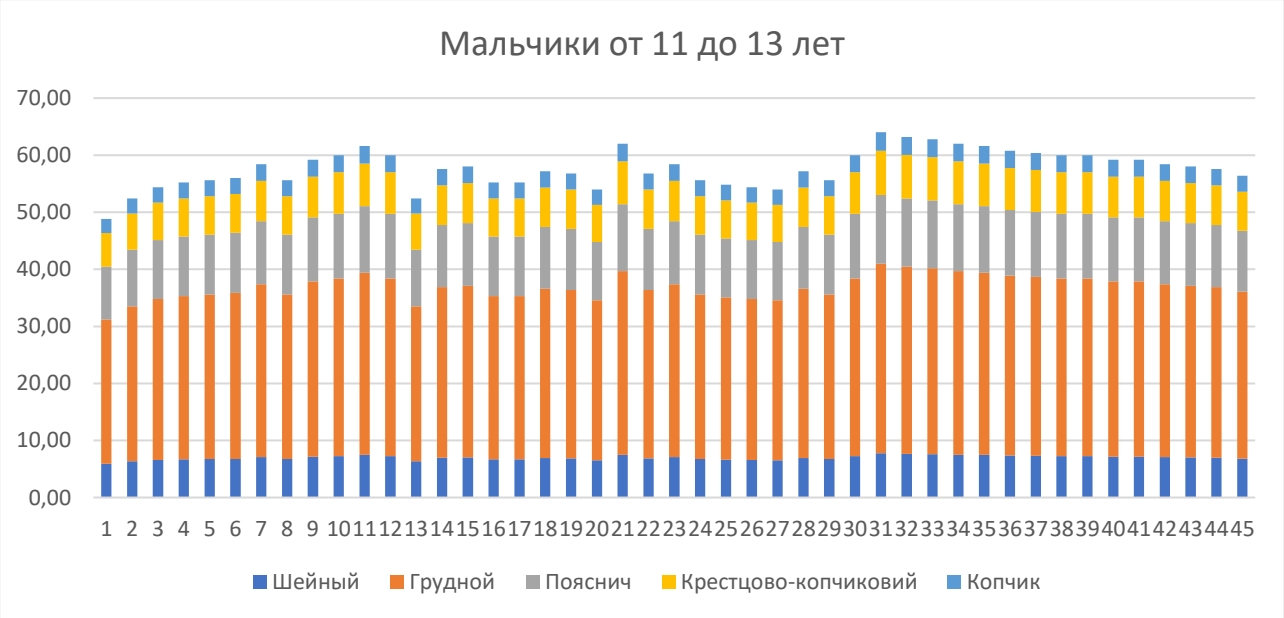


Рисунок 1. **Показатели длины позвоночного столба и его разделов (см) у мальчиков от 11 до 13 лет**

Общая длина позвоночного столба 14-летних детей мужского пола колеблется от 55,6 см до 67,2 см, в среднем 62,8 ±5,8 см. Длина шейного отдела варьировала от 6,73 см до 8,13 см, в среднем 7,60±0,7 см. Длина грудного отдела находилась в пределах от 28,86 см до 34,88 см, в среднем 32,59 см. Длина поясничного отдела позвоночного столба колеблется от 10,51 см до 12,70 см, в среднем 11,87±1,09 см. Длина крестцово-копчикового отдела варьировала от 6,73 см до 8,13 см, в среднем 7,60 ±0,7 см.

Общая длина позвоночного столба 15-летних детей мужского пола колеблется от 60 см до 63,6 см, в среднем 63,9 ±1,8 см. Длина шейного отдела варьировала от 7,26 см до 7,70 см, в среднем 7,7±0,22 см. Длина грудного отдела находилась в пределах от 31,14 см до 33,01 см, в среднем 33,16 см. Длина поясничного отдела позвоночного столба колеблется от 11,34 см до 12,02 см, в среднем 12,08±0,34 см. Длина крестцово-копчикового отдела варьировала от 7,26 см до 7,70 см, в среднем 7,7 ±0,22 см.

Общая длина позвоночного столба 16-летних детей мужского пола колеблется от 60,4 см до 63,2 см, в среднем 65,6±1,4 см. Длина шейного отдела варьировала от 7,31 см до 7,65 см, в среднем 7,94±0,17 см. Длина грудного отдела находилась в пределах от 31,35 см до 32,80 см, в среднем 34,07 см. Длина поясничного отдела позвоночного столба колеблется от 11,42 см до 11,94 см, в среднем 12,41±0,26 см. Длина крестцово-копчикового отдела варьировала от 7,31 см до 7,65 см, в среднем 7,94 ±0,17 см.

Таким образом, увеличение длины позвоночного столба у детей мужского пола в возрасте от 11 до 16 лет в шейном и крестцово-копчиковом отделе происходит интенсивнее по сравнению с грудным и поясничным отделом.

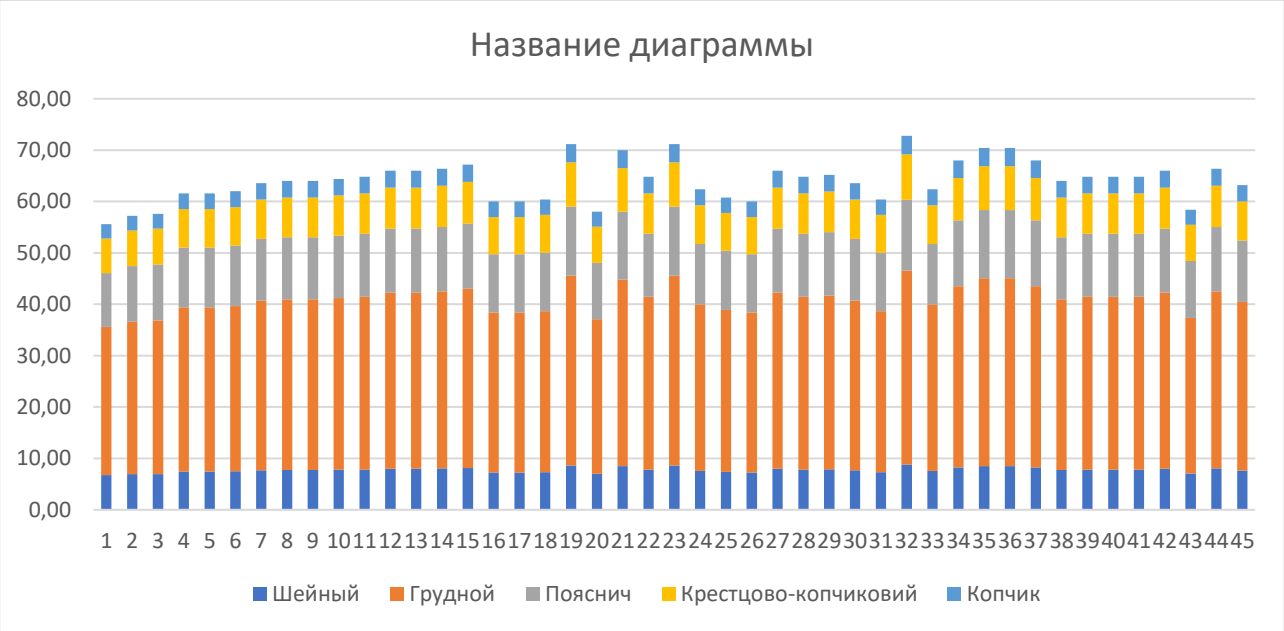


Рисунок 2. **Показатели длины позвоночного столба и его разделов (см) у мальчиков от 14 до 16 лет**

Выводы:

1. Общая длина позвоночного столба у детей мужского пола в возрасте от 11 до 16 лет увеличивается в 1,16 раза;
2. Размеры позвоночного столба у детей мужского пола в возрасте 11 лет увеличиваются в 1,18 раза, в возрасте 12 лет увеличиваются в 1,1 раза, в возрасте 13 лет увеличиваются в 1,13 раза, в возрасте 14 лет увеличиваются в 1,2 раза, в возрасте 15 лет увеличиваются в 1,1 раза, в возрасте 16 лет увеличиваются в 1,1 раза.
3. Размеры позвоночного столба у детей мужского пола в возрасте 11, 11 и 14 лет увеличиваются интенсивнее, чем у детей мужского пола в возрасте 12, 13 и 15 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков, Г.Л. Методики рентгенографии позвоночника / Г.Л. Жарков // Радиология практика. - 2002. - № 2. - С. 36-39.
2. Жарков, Г.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения позвоночника у взрослых и детей / Г.Л. Жарков. М.: Медицина, - 1994. - 240с.
3. Крывелева, Ю. Сколиоз: что можно поправить? / Ю. Крывелева // Семейный доктор. 2002. - № 4 - С. 56-57.

4. Новое в лечении сколиоза у детей / С.В. Краснова, В.В. Аршин, Н.В. Сушина, Г.А. Бауманова // Анналы травматологии и ортопедии. 2001.- №3. — С.34-37.

5. Носова, Н.Г. Профилактика прогрессирования дистрофических процессов у детей и подростков / Н.Г.Носова // Медпомощь. 2000.- №5. С. 3639

6. Орёл, А.М. Системный анализ рентгенограмм позвоночника: монография / А.М. Орёл. М., 2001. - 186 с

7. Поляков, В.Е. Современные технологии раннего выявления, оценки, мониторинга и лечения деформации позвоночника у детей в амбулаторных условиях / В.Е. Поляков, Т.Н.Смирнова, С.К. Дехтярь // Анналы хирургии. -2001.-№5.-С. 67-77.

8. Сарнадский, В.Н. Мониторинг деформации позвоночника методом компьютерной оптической топографии: пособие для врачей / В.Н. Сарнадский, Н.Г.Фомичев. Новосибирск, НИИТО, 2001. - 44с.

9. Ульрих, Э.В. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. / Э.В.Ульрих, А.Ю.Мушкин. ЭЛБИ - СПБ, 2002. - 188 с.

10. Цыкунов, М.Б. Комплексное консервативное лечение сколиоза М.Б. / Цыкунов // Вестн. травматологии и'ортопедии им. Приорова. 1997. - №4. — С. 62-65.

11. Черкашов, А.М. Диагностика и тактика лечения сколиоза у детей и подростков / А.М.Черкашов // Мед. помощь. 1994. - №4. - С.32 - 35.

12. Шайхутдинов, И.И. Раннее выявление предсколиотичного состояния у детей /

13. Feipel, V. Text. / V.Feipel, T. De Mesmaeker, P.Klein // Eur. Spine J. -2001. Vol. 10. N l.-P. 16-22.

14. Kim, H?> Text. / H.S.Kim, S.Ischikawa, Y. Ohtsuka, H.Shimizu // Spine 2001. Vol.26, N1. - P.48-52.

15. Korovessis, Panagiotis MD, Ph.D.; Koureas, Georgios MD; Papazisis, Zisis MD//Correlation Between Backpack Weight and Way of Carrying, Sagittal and Frontal Spinal Curvatures, Athletic Activity, and Dorsal and Low Back Pain in Schoolchildren and Adolescents//Journal of Spinal Disorders & Techniques: February 2004 - Volume 17 - Issue 1 - p 33-40

16. Lucele Gonçalves Lima Araujo; Vandilson Pinheiro Rodrigues; Flávio Furtado de Farias//Influência do fator idade sobre a modificação das curvaturas da coluna vertebral em escolares entre 10 e 16 anos//Adolescencia. Saude, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 73-79, jan/mar 2018.

УДК: 615.9:615.015.2:599.323.4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «ЦЕЛАГРИП» У ЖИВОТНЫХ ПРЕДПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

Кутлиева Феруза Аллабергановна – ассистент
Ургенчский медицинский институт (Ургенч, Узбекистан)
Рахманов Алишер Худайбердиевич – д.м.н., профессор
Институт медицинских, научных и инновационных исследований при Ташкентском Государственном медицинском университете (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *У различных видов экспериментальных животных предпубертатного возраста исследована острая токсичность препарата ЦелАгрип. Установлено, что все исследованные дозы препарата не оказывают отрицательного действия на динамику изученных физиологических параметров. Наряду с этим морфологический состав крови опытных групп животных в конце эксперимента получавших максимальную дозу ЦелАгрипа (однократно внутрь в дозе 5000 мг/кг) достоверно не отличался от показателей животных контрольных групп. Активность ферментов АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТ; содержание глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, мочевины, креатинина и холестерина в крови кроликов предпубертатного возраста статистически значимо не отличались от значений контрольных. В связи с отсутствием летальных исходов рассчитать значение ЛД50 (среднесмертельную дозу) не представилось возможным. Обобщение полученных результатов по изучению острой токсичности позволило авторам отнести изученный препарат – ЦелАгрип, к относительно безвредным (V классу) лекарственным средствам.*

Ключевые слова: *острая токсичность, физиологические параметры, гематология, биохимия, ЦелАгрип.*

“CELAGRIP” PREPARATINING PREPUBERTAT YOSHIDAGI HAYVONLARDAGI O‘TKIR TOKSIKLIGINI EKSPERIMENTAL BAHOLASH

Qutliyeva Feruza Allaberganovna – assistent
Urganch tibbiyot instituti (Urganch, O‘zbekiston)
Raxmanov Alisher Xudayberdiyevich – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti huzuridagi Tibbiy, ilmiy va innovatsion tadqiqotlar instituti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Turli xil eksperimental hayvonlarning prepubertat yoshida “Celagrip” preparatining o‘tkir toksikligi o‘rganildi. Tadqiq etilgan preparatning barcha dozalarida o‘rganilgan fiziologik ko‘rsatkichlar dinamikasiga salbiy ta’sir kuzatilmadi. Shu bilan birga, tajriba yakunida “Celagrip” preparatining maksimal dozasi (bir marta peroral, 5000 mg/kg dozada) berilgan hayvonlar guruhining qon morfologik tarkibi nazorat guruhidagi hayvonlarning ko‘rsatkichlaridan statistik jihatdan sezilarli darajada farq qilmadi. Prepubertat yoshdagi quyonlar qonidagi AsAT, AlAT, ishqoriy fosfataza (IF) va GGT fermentlari faolligi, glyukoza, umumiy oqsil, albumin, umumiy bilirubin, mochevina, kreatinin va xolesterin miqdori nazorat guruhidagi ko‘rsatkichlardan statistik jihatdan sezilarli darajada farq qilmadi. Letal holatlar kuzatilmaganligi sababli LD_{50} (o‘rtacha o‘limga olib keluvchi doza) qiymatini hisoblash imkoniyati bo‘lmadi. O‘tkir toksiklikni o‘rganish natijalarini umumlashtirish asosida mualliflar tadqiq etilgan “Celagrip” preparatini nisbatan zararsiz (V sinf) dori vositalariga kiritish mumkin degan xulosaga kelishdi.*

Kalit so‘zlar: *o‘tkir toksiklik, fiziologik ko‘rsatkichlar, gematologiya, biokimyo, “Celagrip”.*

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ACUTE TOXICITY OF “CELAGRIP” IN PREPUBERTAL ANIMALS

Kutliyeva Feruza Allaberganovna – assistant
Urgench Medical Institute (Urgench, Uzbekistan)
Rakhmanov Alisher Khudayberdievich – D.M.Sc., professor
Institute of Medical, Scientific and Innovative Research under Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The acute toxicity of the drug "Celagrip" was studied in various species of prepubertal experimental animals. It was established that none of the studied doses of the drug had a negative effect on the dynamics of the physiological parameters assessed. At the end of the experiment, the morphological composition of the blood in the experimental groups of animals that received the maximum dose of "Celagrip" (a single oral administration at a dose of 5000 mg/kg) did not differ significantly from the corresponding parameters of the control animals. The activities of the enzymes AST, ALT, alkaline phosphatase (ALP), and GGT, as well as the concentrations of glucose, total protein, albumin, total bilirubin, urea, creatinine, and cholesterol in the blood of prepubertal rabbits did not differ statistically significantly from the values observed in the control group. Due to the absence of lethal outcomes, it was not possible to calculate the LD_{50} (median lethal dose). Based on the summarized results of the acute toxicity study, the authors classified the investigated drug "Celagrip" as a relatively harmless medicinal product (Class V).*

Keywords: *acute toxicity, physiological parameters, hematology, biochemistry, "Celagrip".*

Одной из важных проблем здравоохранения является устранение факторов, снижающих качество жизни человека, то есть обеспечение безопасности населения, особенно детского возраста [1, 2]. В этом плане в целях сохранения жизни и обеспечения их трудоспособности применяют огромное количество различных лекарственных средств лечения и профилактики распространенных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Однако современные лекарственные средства при их клиническом применении обуславливают развитие ряда побочных эффектов, порою жизненно опасных. В педиатрической практике наиболее распространенной патологией являются острые и хронические заболевания органов дыхательной системы [3, 4], которые во многом обусловлены воздействием различных вирусов гриппа [5]. ЦелАгрип является индуктором интерферона, предназначенного в качестве противовирусного средства [6]. Однако эффект ЦелАгрипа в детском возрасте не исследован, что определило задачи данного исследования. Внедрение в клиническую практику высокоэффективных лекарственных средств предполагает выполнение определенной последовательности научных экспериментов. Одним из первых этапов на пути внедрения нового лекарственного препарата является оценка общетоксических свойств фармакологического вещества [7-9]. Ключевой задачей доклинических токсикологических исследований является установление характера и степени проявления повреждающего действия лекарственного препарата на организм экспериментальных животных. В результате проводимых исследований токсичности получают информацию о токсикологических характеристиках лекарственного средства [10]. В более широком смысле задачей доклинических (в том числе токсикологических) исследований является отбор эффективного, качественного и безопасного препарата [11, 12].

Цель исследования — изучение острой токсичности на аутбредных крысах предпубертатного возраста при однократном внутрижелудочном введении «ЦелАгрип» с определением класса токсичности испытуемого препарата.

Материалы и методы исследования.

В качестве тест-системы для установления острой токсичности препарата использовали белых крысят (двухмесячного возраста) обоего пола стадного разведения с массой тела 65-80 г, белых мышей обоего пола с массой 12-14 г, а также крольчат аналогичного возраста с весом 550–650 г, полученных из питомника Управления санитарно-эпидемиологического надзора Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан. В период прохождения карантина все животные были осмотрены, взвешены, учитывались возраст, двигательная активность и состояние кожных покровов. Во время проведения экспериментов крысят и мышей размещали по 10 особей, а крольчат по 4 особи, в контролируемых условиях вивария: температура воздуха 22 ± 2° С, относительная влажность 60 ± 5 %, в отлично проветриваемом помещении и световом режиме день/ночь. Суточная потребность в кормах рассчитывалась с учетом возраста животных. Все манипуляции с животными проведены в соответствии с регламентирующими стандартами [13-15]. Для изучения параметров острой пероральной токсичности «ЦелАгрип» сформированы 5 опытных и 1 контрольная группы (по 10 особей в каждой) для крыс и мышей, а для кроликов (по 4 особи в каждой). Препарат животным вводили однократно в виде раствора с помощью внутрижелудочного зонда. На всех видах лабораторных животных были испытаны дозы 1000, 2000, 3000, 4000 и 5000 мг/кг (соответственно опытные группы 1, 2, 3, 4 и 5). Животным контрольных групп вводили питьевую воду в следующих дозах: крысам – 1,0 мл на 100 г, мышам – 0,10 мл на 10 г массы тела, а кроликам – 1,0 мл/кг массы тела. В течение 14 суток проводили наблюдение за физиологическим состоянием и поведением животных, проявлением симптомов интоксикации, а также возможной гибелью. Массу тела лабораторных животных из опытных и контрольных групп учитывали в день постановки опыта (до введения препарата), а также на 14-е сутки опыта [11, 16]. Через 14 дней у контрольных и опытных (получавших максимальную дозу – 5000 мг/кг) групп кроликов из ушной вены брали кровь для

гематологических и некоторых биохимических исследований.

Показателями токсичности служили: поведение животных, выживаемость, время наступления смертельных исходов, появление симптомов интоксикации, динамика массы тела.

Статистические исследования полученных результатов в опытах проведены на основании стандартных клинических рекомендаций. Количественные данные представлены как среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения. За статистически значимые изменения принимался уровень достоверности P <0,05. Обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программного обеспечения Biostat 2009.

Результаты исследования и их обсуждение.

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемый ЦелАгрип практически лишен острой токсичности. При наблюдении в течение 14 дней все животные (крысы, мыши и кролики) предпубертатного возраста оставались живыми. Активность подопытных животных во всех группах соответствовала физиологическим нормам. Координация движений не была нарушена. Рефлекторные реакции не изменены. Кожные покровы чистые, шерсть блестящая, чувствительность сохранена на уровне здоровых животных. Выпадения или иных повреждений шерстного покрова на голове, тушке и конечностях не было обнаружено. Состояние шерсти вокруг естественных отверстий также оставалось без изменений. Кожа мошонки у самцов без повреждений и отёков. Наличие кожных паразитов отсутствует и следов их жизнедеятельности не обнаружено. Слизистые оболочки глаз розового цвета, без наложений, припухлостей, влажные, гладкие, блестящие. Истечения из глаз отсутствовали. Слизистая оболочка носа розовая, блестящая, влажная без отёчности. Носовые истечения отсутствовали. Зубы были сохранены у всех животных, слизистая оболочка ротовой полости бледно-розового цвета, изъязвлений нет, отёчности нет, кровоизлияний не наблюдалось, а также другие изменения отсутствуют. Употребление корма было в норме, соответственно, акт дефекации регулярен. Фекалии были сформированы, диурез регулярный. При наружном осмотре тушек мышей, крыс и кроликов, выведенных из эксперимента спустя 14 суток после введения ЦелАгрипа, было установлено, что все животные были пропорционального телосложения, удовлетворительной упитанности.

На протяжении всего периода наблюдения по общему состоянию и поведению животные опытных групп не отличались от таковых в контрольных. Сказанное подтверждается результатами показателей острой токсичности на крысятах, мышах и кроликах предпубертатного возраста. Интегральный показатель физиологического состояния организма у всех животных оставался нормальным (см. таблицу 1).

Таблица 1.

Динамика массы тела крыс предпубертатного возраста после однократного введения внутрь различных доз ЦелАгрипа (г, M±m)

Время наблюдения	Дозы препарата (мг/кг)					
	контроль	1000	2000	3000	4000	5000
исходный	68,8 ± 5,0	72,3 ± 6,2	70,7 ± 7,1	67,7 ± 5,8	69,2 ± 6,9	70,2 ± 6,6
2-й день	71,5 ± 4,9	74,9 ± 6,3	73,0 ± 6,8	70,5 ± 6,1	72,2 ± 6,6	72,1 ± 6,1
5-й день	74,6 ± 5,3	77,0 ± 6,4	76,2 ± 5,9	72,1 ± 6,6	74,1 ± 6,7	75,0 ± 7,0
7-й день	76,1 ± 5,4	79,3 ± 6,7	78,3 ± 6,5	75,0 ± 5,9	77,5 ± 7,1	76,9 ± 7,4
10-й день	79,2 ± 5,5	81,9 ± 7,2	80,5 ± 5,7	79,7 ± 6,2	80,1 ± 7,4	79,1 ± 6,8
14-й день	84,3 ± 5,8	85,7 ± 7,8	84,6 ± 6,6	83,9 ± 6,0	82,0 ± 7,7	82,8 ± 7,3

*Примечание: * - Здесь и в остальных таблицах статистически значимые различия по сравнению с контролем.*

Приведенные в таблице 1 данные показывают, что после внутрижелудочного введения различных доз ЦелАгрипа задержка роста массы тела не наблюдалась. Аналогичные результаты были получены при исследовании массы тела других видов экспериментальных животных в динамике и в других видах животных (мыши и крольчата). Проведенный анализ (сравнение изменений массы тела с фоновыми её показателями) не выявил статистически значимых различий в динамике изученных физиологических параметров между животными опытных и контрольных групп.

Кровь, кроме плазмы, включает форменные элементы: эритроциты (осуществляют транспорт кислорода), лейкоциты (формируют иммунную систему) и тромбоциты (обеспечивают свертываемость крови). Показатели лейко-

цитов в общем анализе крови позволяют оценить состояние иммунитета и даже определить причину заболевания. Превышение уровня лейкоцитов характеризует острые бактериальные инфекции, гнойные воспаления. При падении лейкоцитов ниже уровня нормы вероятна вирусная инфекция. Показатели лейкоцитов у контрольных и опытных групп кроликов находятся в норме. Это констатирует отсутствие токсических действий изученного препарата (таблица 2). Лимфоциты формируют общий и местный иммунитет. При вирусных инфекциях их содержание возрастает. Моноциты утилизируют бактерии, отмирающие клетки, другие посторонние вещества. Увеличение их количества отмечается при затяжных инфекциях. В отношении бактерий наиболее активны нейтрофилы, поэтому при воспалениях бактериального характера их процентное содержание в крови возрастает. Количество лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в крови опытной группы статистически значимо не отличаются от показателей контрольных групп животных.

Главная функция эритроцитов – основного компонента крови – перенос кислорода. При избыточных нагрузках количество эритроцитов может сокращаться из-за истощения ресурсов организма, поэтому по данному показателю оценивают выносливость.

Гемоглобин – железосодержащий пигмент крови, выполняющий функцию переноса кислорода из органов дыхания к тканям, играет важную роль в переносе диоксида углерода от тканей в органы дыхания. Гематологическими исследованиями определено, что количество эритроцитов и гемоглобина в крови опытных животных соответствует нормальным значениям. Гематокрит – соотношение объемов эритроцитов и плазмы – характеризует степень недостатка или избытка красных кровяных телец в крови. При повышении выносливости организма возрастает объем циркулирующей крови за счет увеличения объема плазмы, что приводит к снижению гематокрита. Анализ полученных результатов показал, что содержание данных показателей находится в пределах нормы.

Тромбоциты обеспечивают свертываемость крови. Общий анализ позволяет выявить снижение количества тромбоцитов и предотвратить кровотечение при их резком уменьшении. У опытных групп крыс выявлено незначительное снижение числа тромбоцитов.

Таблица 2.

Результаты общего анализа крови кроликов предпубертатного возраста после однократного введения внутрь Целагрипа

Показатели	Норма	Показатели в группах	
		контроль	опыт
Лейкоциты (WBC) (тыс./мм^3)	2,1 – 19,5	10,71 ± 1,03	10,56 ± 1,07
Лимфоциты (LY) (%)	55 – 97	63,31 ± 5,11	69,81 ± 4,98
Моноциты (MO) (%)	5 – 10	7,42 ± 0,69	7,58 ± 0,71
Эозинофилы (ЭО) (%)	2 – 5	4,81 ± 0,31	4,77 ± 0,41
Полочко ядерные (ПЯ) (%)	2 - 5	2,09 ± 0,22	2,38 ± 0,31
Сегменто ядерные (СЯ) (%)	10 – 18	13,61 ± 1,41	13,96 ± 1,27
Эритроциты (RBC) (млн/мм^3)	5,3 - 10,0	5,81 ± 0,42	5,67 ± 0,51
Гемоглобин (HGB) (гр./дл)	14 - 18	16,51 ± 1,28	16,98 ± 1,58
Гематокрит (HCT) (%)	35 – 52	40,51 ± 2,38	39,48 ± 3,67
Тромбоциты (PLT) (тыс./мм^3)	500 – 1370	638,21 ± 44,54	671,23 ± 39,08

Таким образом, морфологический состав крови опытных групп животных в конце эксперимента получавших максимальную дозу ЦелАгрипа (однократно внутрь в дозе 5000 мг/кг, на 14 день) достоверно не отличался от показателей животных контрольных групп.

Общий белок крови характеризует обменные процессы в организме и функции печени, так как большинство из них синтезируется именно в этом органе. Снижение общего белка в крови приводит к голоданию, заболеванию почек, кровопотерям, сахарному диабету, заболеваниям печени, отравлениям токсическими веществами. Завышение этого показателя может стать причиной обезвоживания организма и других серьезных нарушений. Сывороточный альбумин – наиболее распространенный белок крови. Функциями альбумина являются регуляция онкотического давления, связывание и транспорт множества низкомолекулярных веществ (билирубина, жирных кислот, желчных пигментов, холестерина), лекарственных препаратов, различных медиаторов и токсинов, сохранение pH крови, а также антиоксидантная функция. Транспортные и конформационные свойства альбумина зависят от расположения трехмерных структур свя-

зывающих сайтов в его молекуле и могут нарушаться при различных патологических состояниях: эндотоксемии, печеночной недостаточности, гестозе беременных, шизофрении, онкологических заболеваниях. Нами проведенные биохимические анализы крови кроликов предпубертатного возраста показали, что общий белок и альбумин находятся в пределах нормы у контрольных и опытных животных (таблица 3). Более половины энергии, которую расходует организм, образуется за счет окисления глюкозы, основного показателя углеводного обмена. При физических нагрузках уровень глюкозы в организме несколько повышается для обеспечения мышц необходимой энергией. Уровень глюкозы сыворотки крови крыс опытной группы не имел статистически значимых различий по отношению к контрольным животным. Одним из ключевых ферментов азотистого обмена являются аминотрансферазы. Фермент АсАТ необходим для нормального функционирования мышечной ткани, а АлАТ выделяется в крови при поражении печеночной ткани. Если присутствуют заболевания, приводящие к повреждению клеток, которые насыщены АлАТ, происходит выброс в кровь аланинаминотрансферазы, т.е. АлАТ повышен. Повышение этих показателей свидетельствует о патологических изменениях в организме и необходимости медикаментозного лечения.

Таблица 3.

Некоторые биохимические показатели крови у кроликов предпубертатного возраста после однократного введения внутрь ЦелАгрипа

Показатели	Показатели в группах	
	контроль	опыт
Общий белок, г /л	76,11 ± 4,32	79,24 ± 4,91
Альбумин г/л	34,75 ± 1,98	35,91 ± 2,21
АлАТ (ед/л)	51,48 ± 3,68	55,12 ± 4,11
АсАТ (ед/л)	98,33 ± 5,29	93,65 ± 7,02
ЩФ (ед/л)	255,62 ± 23,68	271,29 ± 21,59
ГГТ (ед/л)	6,11 ± 0,59	6,29 ± 0,41
Холестерин (мг/дл)	61,37 ± 4,35	64,35 ± 5,18
Общий билирубин (мкмоль/л)	19,54 ± 0,71	18,49 ± 0,81
Креатинин (мкмоль/л)	44,53 ± 3,15	40,94 ±3,65
Мочевина (мкмоль/л)	6,98 ± 0,53	7,11 ± 0,68
Глюкоза (мкмоль/л)	5,73 ± 0,48	5,31 ± 0,52

Активность ферментов АсАТ и АлАТ, содержащихся в пробах крови животных, не отличается между собой. Биохимическое исследование активности ЩФ и ГГТ указывает на то, что в процессе внутрипеченочного холестаза (нарушения секреции и оттока желчи из гепатоцитов) происходит сдавливание и разрушение эпителиальных клеток желчных протоков. Следует учитывать, что γ-глутамилтранспептидаза содержится в эпителиальных клетках, выстилающих желчные пути и печеночные канальцы, а ЩФ – в паренхиме и стенках желчных протоков печени, и именно поэтому данные ферменты являются наиболее чувствительными лабораторными показателями при заболеваниях гепатобилиарной системы, так называемыми маркерами холестаза. При исследовании содержания вышеуказанных ферментов не выявлено статистически значимых изменений между контрольной и опытной группой особей.

Билирубин – показатель, характеризующий функцию печени и степень распада эритроцитов. Это вещество является конечным продуктом распада гемоглобина. Этот процесс происходит в печени, затем с желчью продукты распада выводятся из кишечника. У испытуемых животных показатель билирубина находится в норме, что свидетельствует о правильной работе печени.

Холестерин – жироподобное вещество животного происхождения. Холестерин в крови переносится липопротеидами – сложными белками (протеинами), в состав которых входят жиры (липиды). Липопротеиды высокой плотности (ЛВП) переносят около 20 % холестерина. Они состоят главным образом из лецитина, благодаря действию которого холестерин может легко транспортироваться по крови, не засоряя артерии. Чем выше уровень ЛВП, тем лучше. Липопротеиды низкой плотности (ЛНП) переносят 65 % холестерина и способны забить артерии. Известно, что холестерин является важным источником клеточных биомембран животных и человека. Выполняя структурную и функциональную роль, он влияет на клеточное деление, активность белковых рецепторов плазматических мембран и мембран связанных ферментов, стабильность сывороточных липопротеидов и транспортных структур желчи. У опытной группы животных содержание холестерина в пределах нормы, что указывает на нормальную

работу сердечно-сосудистой системы и отсутствие засорения артерий липопротеидами низкой плотности.

Важным признаком изменения деятельности почек служит мочевина крови, в основном выводимая из организма почками. Содержание мочевины в крови – это косвенный показатель функции почек, так как именно это вещество выводится с мочой в качестве конечного продукта обмена белков. Выявленные результаты показывают отсутствие нарушений функций данного органа. Креатинин – вещество, участвующее в системном энергообмене мышечных волокон. Одним из признаков повреждения почек является увеличение количества креатинина. О накоплении в организме токсичных веществ в крови крыс можно судить по показателю мочевины и креатинина. Согласно полученным нами данным содержание мочевины и креатинина в крови у крольчат опытных групп не отличается от контрольных, что соответствует правильной работе почек и отсутствию патологий.

Следовательно, активность ферментов АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТ; содержание глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, мочевины, креатинина и холестерина в крови кроликов предпубертатного возраста практически статистически значимо не отличался от значений контрольных.

Таким образом, обобщая вышеполученные результаты экспериментальных исследований, можно сделать вывод об отсутствии токсического действия исследуемого препарата – ЦелАгрип. В связи с отсутствием летальных исходов рассчитать значение ЛД50 (среднесмертельную дозу) не представилось возможным. Результаты изучения острой токсичности позволили отнести изученный препарат – ЦелАгрип, к относительно безвредным (V классу без вредности) лекарственным средствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платонова, С. Е. Обеспечение экономической безопасности в сфере здравоохранения. Молодой ученый. 2021;20 (362):269-272.

2. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения клинических исследований. Токсикологический вестник. 20 10;5(104):2 – 5.

3. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / В.К. Таточенко. — новое изд., доп. — М.: «ПедиатрЪ», 2012. — 480 с.

4. Roneel V. Sharan, Hania Rahimi-Ardabili. Detecting acute respiratory diseases in the pediatric population using cough sound features and machine learning: A systematic review. International Journal of Medical Informatics, Volume 176,2023,105093, ISSN 1386-5056, https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2023.105093.

5. Острые респираторные инфекции у детей. Осложнения и жизни угрожающие состояния: Учебное пособие для врачей / Ю.С. Александрович, Е.М. Козлова, Е.Г. Новопольцева и др. — СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2021. — 72 с

6. Наровлянский А.Н., Полосков В.В., Сарымсаков А.А. и соавтор.Интерферон-регулирующая активность противовирусного лекарственного средства ЦелАгрип и его влияние на экспрессию генов врожденного иммунитета и образование активных форм кислорода у больных фолликулярной лимфомой. Вопросы вирусологии. 2020; 65(5): 284-293. DOI: https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-5.

7. Birukova N.P., Rusakov S.V., Napalkova V.V. General principles of preclinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. The Veterinarian. 2018; (1): 3–9 (In Russian). https://www.elibrary.ru/yszkju.

8. Tyurenkov I.N., Lomkina E.M., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V. Ethical implications of preclinical studies. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation. 2015; (3): 36–41 (In Russian). https://www.elibrary.ru/ujjuvp.

9. Ampilogova I.N., Karlina M.V., Makarov V.G., Makarova M.N. Relationship of pharmaceutical development and preclinical studies (review). Development and registration of medicinal products. 20 23; 12(2): 155–163. DOI: 10.33380/2305-2066-202 3-12-2-155-163.

10. Dorozhkin V.I., Biryukova N.P., Bakhmutova T.V. Modern requirements for the study of the general toxic effect of pharmacological substances. Russian Journal of the Problem of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology. 2019; 2(30):205–215. DOI: 10.25725/vet.san.hyg.ecol.201902015.

11. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. -М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

12. Rakhmatullin E.K., Sklyarov O.D. Study of Toxicity of Veterinary Preparations at the Preclinical Stage. *Bulletin of Russian Agricultural Science.* 2019; 5: 61–64.DOI: 10.30850/vrsn/2019/5/61-64.

13. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

14. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.

15. Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. Washington, D. C.,1996.

16. Рецкий М. И., Каверин Н. Н., Аргунов М. Н. Токсикология. Часть 1: учебное пособие для ВУЗов. Воронеж, 2006. 55 с.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА КАК МЕДИАТОР МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Исламова Малика Санжаровна – к.м.н., доцент
Буранова Дильфуза Джамаловна – к.м.н., доцент
Акбарова Гульноза Пулатовна – к.м.н., ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Метаболический синдром и хроническая болезнь почек (ХБП) тесно связаны эпидемиологически и патогенетически: метаболический синдром повышает риск развития ХБП, а снижение функции почек усугубляет инсулинорезистентность, дислипидемию и артериальную гипертензию. В последние годы кишечная микробиота рассматривается как одно из связующих звеньев между этими состояниями. В настоящем обзоре обобщены современные данные о роли кишечной микробиоты в патогенезе метаболического синдрома и ренальной дисфункции. Рассмотрены основные механизмы: изменение состава микробиоты с увеличением способности извлекать энергию из пищи, метаболическая эндотоксемия и хроническое воспаление низкой интенсивности, дефицит короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), образование уремических токсинов (индоксилсульфата, п-крезилсульфата) и триметиламин-N-оксида (ТМАО), а также влияние микробных метаболитов на регуляцию артериального давления. Показано, что при ХБП формируется порочный круг: уремия изменяет состав микробиоты, а дисбиоз усиливает накопление нефротоксичных метаболитов и прогрессирование болезни. Повышенный уровень ТМАО у больных ХБП ассоциирован с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности. Обсуждены возможности коррекции микробиоты с помощью диетической клетчатки, пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и трансплантации фекальной микробиоты. Имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальной эффективности этих подходов, однако для подтверждения их влияния на клинические исходы необходимы крупные рандомизированные исследования.*

Ключевые слова: *кишечная микробиота, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, ось «кишечник-почка», уремические токсины, триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты, пробиотики.*

ICHAK MIKROBIOTASI METABOLIK SINDROM VA BUYRAK DISFUNKSIYASINING MEDIATORI SIFATIDA

Islamova Malika Sanjarovna – t.f.n., dotsent
Buranova Dilfuza Djamalovna – t.f.n., dotsent
Akbarova Gulnoza Po‘latovna – t.f.n., assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Metabolik sindrom va surunkali buyrak kasalligi (SBK) epidemiologik va patogenetik jihatdan chambarchas bog‘liq: metabolik sindrom SBK rivojlanishi xavfini oshiradi, buyrak funksiyasining pasayishi esa insulinrezistentlik, dislipidemiya va arterial gipertenziyani kuchaytiradi. So‘nggi yillarda ichak mikrobiotasi ushbu holatlar o‘rtasidagi bog‘lovchi bo‘g‘inlardan biri sifatida ko‘rib chiqilmoqda. Mazkur sharhda ichak mikrobiotasining metabolik sindrom va buyrak disfunksiyasi patogenezidagi roli haqidagi zamonaviy ma’lumotlar umumlashtirilgan. Asosiy mexanizmlar ko‘rib chiqilgan: ovqatdan energiya olish qobiliyati ortgan mikrobiota tarkibining o‘zgarishi, metabolik endotoksemiya va past intensivlikdagi surunkali yallig‘lanish, qisqa zanjirli yog‘ kislotalari (QZYK) tanqisligi, uremik toksinlar (indoksilsulfat, p-krezilsulfat) va trimetilamin-N-oksid (TMAO) hosil bo‘lishi, shuningdek, mikrob metabolitlarining arterial bosim boshqaruviga ta’siri. SBKda yopiq doira shakllanishi ko‘rsatilgan: uremiya mikrobiota tarkibini o‘zgartiradi, disbioz esa nefrotoksik metabolitlar to‘planishini va kasallik avj olishini kuchaytiradi. SBK bilan og‘rigan bemorlarda TMAO darajasining ortishi umumiy va yurak-qon tomir o‘limining ortishi bilan bog‘liq. Parhez kletchatkasi, probiotiklar, prebiotiklar, sinbiotiklar va najas mikrobiotasini transplantatsiya qilish orqali mikrobiotani korreksiya qilish imkoniyatlari muhokama qilingan. Mavjud ma’lumotlar ushbu yondashuvlarning samarali bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi, biroq ularning klinik natijalarga ta’sirini tasdiqlash uchun yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlar zarur.*

Kalit so‘zlar: *ichak mikrobiotasi, metabolik sindrom, surunkali buyrak kasalligi, “ichak-buyrak” o‘qi, uremik toksinlar, trimetilamin-N-oksid, qisqa zanjirli yog‘ kislotalari, probiotiklar.*

GUT MICROBIOTA AS A MEDIATOR OF METABOLIC SYNDROME AND RENAL DYSFUNCTION

Islamova Malika Sanjarovna – C.M.Sc., associate professor
Buranova Dilfuza Djamalovna – C.M.Sc., associate professor
Akbarova Gulnoza Pulatovna – C.M.Sc., assistant
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Metabolic syndrome and chronic kidney disease (CKD) are closely linked both epidemiologically and pathogenetically: metabolic syndrome increases the risk of CKD, while declining kidney function aggravates insulin resistance, dyslipidemia and arterial hypertension. In recent years, the gut microbiota has been considered one of the links between these conditions. This review summarizes current evidence on the role of the gut microbiota in the pathogenesis of metabolic syndrome and renal dysfunction. The main mechanisms are discussed: changes in microbial composition with an increased capacity for energy harvest, metabolic endotoxemia and chronic low-grade inflammation, deficiency of short-chain fatty acids (SCFAs), production of uremic toxins (indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate) and trimethylamine N-oxide (TMAO), and the influence of microbial metabolites on blood pressure regulation. In CKD a vicious circle is formed: uremia alters the microbiota, and dysbiosis promotes the accumulation of nephrotoxic metabolites and disease progression. Elevated TMAO in CKD patients is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality. Options for microbiota modulation, including dietary fiber, probiotics, prebiotics, synbiotics and fecal microbiota transplantation, are discussed. Available evidence suggests that these approaches may be effective, but large randomized trials are needed to confirm their impact on clinical outcomes.*

Keywords: *gut microbiota, metabolic syndrome, chronic kidney disease, gut-kidney axis, uremic toxins, trimethylamine N-oxide, short-chain fatty acids, probiotics.*

Введение.

Метаболический синдром, представляющий собой сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии и артериальной гипертензии, является одним из наиболее распространённых неинфекционных состояний и важным фактором риска поражения почек. По данным систематического обзора и метаанализа, включавшего 11 исследований и более 30 000 участников, наличие метаболического синдрома ассоциировано с повышением риска развития хронической болезни почек (ХБП, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2; ОШ 1,55), причём риск возрастает с увеличением числа компонентов синдрома [1]. С другой стороны, снижение функции почек само по себе усугубляет инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена и гипертензию, что указывает на двунаправленный характер этой связи.

В последние два десятилетия кишечная микробиота рассматривается как самостоятельный «метаболический орган», участвующий в энергетическом гомеостазе, иммунном ответе и образовании биологически активных метаболитов. Изменения состава микробиоты описаны как при ожирении и сахарном диабете 2 типа [2,3], так и при ХБП [4,5]. Такие микробные метаболиты, как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), предшественники уремических токсинов и триметиламин, способны влиять на чувствительность к инсулину, сосудистый тонус, воспаление и функцию почечных канальцев [6,7]. Это позволяет рассматривать кишечную микробиоту как возможный медиатор, объединяющий метаболический синдром и ренальную дисфункцию в рамках единой оси «кишечник-почка».

Целью обзора является систематизация современных данных о роли кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома и ренальной дисфункции, характеристика основных механизмов этой связи и оценка возможностей коррекции микробиоты как терапевтической стратегии.

Материалы и методы.

Проведён нарративный обзор научной литературы, посвящённой связи кишечной микробиоты с метаболическим синдромом, хронической болезнью почек и острым повреждением почек. Поиск публикаций выполнялся в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar по ключевым словам «gut microbiota», «metabolic syndrome», «chronic kidney disease», «gut-kidney axis», «uremic toxins», «trimethylamine N-oxide», «short-chain fatty acids», «probiotics», «fecal microbiota transplantation». Приоритет отдавался систематическим обзорам, метаанализам, рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и проспективным когортным исследованиям, опубликованным в 2022-2026 гг.; более ранние работы включались, если они имели основополагающее значение для доказательства конкретного механизма. В окончательный анализ включены 25 публикаций.

Анализ проводился по следующим направлениям: изменения микробиоты при метаболическом синдроме; метаболическая эндотоксемия и воспаление; роль КЦЖК; дисбиоз при ХБП; уремические токсины микробного происхождения; ТМАО; влияние микробиоты на артериальное давление; методы коррекции микробиоты. При интерпретации данных отдельно разграничивались ассоциативные (наблюдательные) и причинно-следственные (экспериментальные и интервенционные) доказательства.

Результаты.

Изменения микробиоты при метаболическом синдроме. В экспериментальных работах показано, что микробиота мышей с генетическим ожирением обладает повышенной способностью извлекать энергию из пищи, а её трансплантация стерильным животным приводит к большему приросту жировой массы, чем трансплантация микробиоты худых доноров [2]. Метагеномное исследование 345 пациентов из Китая выявило у больных сахарным диабетом 2 типа умеренный дисбиоз со снижением численности бактерий, продуцирующих бутират, и увеличением доли условно-патогенных микроорганизмов [3]. Важное значение придаётся бактерии *Akkermansia muciniphila*, численность которой снижена при ожирении: её введение в эксперименте уменьшало массу жировой ткани, эндотоксемию и инсулинорезистентность [8], а в пилотном рандомизированном исследовании у людей с избыточной массой тела пастеризованная *A. muciniphila* улучшала чувствительность к инсулину и снижала уровень общего холестерина [9].

Наиболее убедительное доказательство причинной роли микробиоты получено в исследованиях трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). У мужчин с метаболическим синдромом введение микробиоты от худых доноров через 6 недель повышало периферическую чувствительность к инсулину и увеличивало численность бактерий, продуцирующих бутират [10]. В последующем исследовании эффект ТФМ оказался транзиторным и зависел от исходного состава микробиоты реципиента [11], что указывает на необходимость персонализированного подхода.

Метаболическая эндотоксемия и воспаление. При диете с высоким содержанием жиров повышается проницаемость кишечного барьера и концентрация липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий в крови. Хроническое введение ЛПС мышам в дозах, воспроизводящих такую «метаболическую эндотоксемию», вызывало ожирение, инсулинорезистентность и системное воспаление, а у животных, лишённых рецептора CD14, эти эффекты не развивались [12]. Персистирующее воспаление низкой интенсивности, опосредованное ЛПС и Toll-подобными рецепторами, является общим звеном патогенеза инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и повреждения почек [7].

Короткоцепочечные жирные кислоты. Ацетат, пропионат и бутират образуются при бактериальной ферментации пищевых волокон и действуют на рецепторы GPR41, GPR43 и GPR109A, а также как ингибиторы деацетилаз гистонов. Они участвуют в регуляции секреции GLP-1 и PYY, глюконеогенеза, липогенеза и барьерной функции эпителия [6]. Для почек особое значение имеет то, что КЦЖК в эксперименте уменьшали повреждение почек при ишемии-реперфузии, снижая воспаление и оксидативный стресс [13], а диета, богатая клетчаткой, защищала от диабетической нефропатии за счёт активации GPR43 и GPR109A [14]. В проспективном исследовании PREDIMED-Plus (343 участника 55-75 лет с высоким сердечно-сосудистым риском) снижение исходной численности бутират-продуцирующих родов *Lachnoclostridium* и *Lachnospira* ассоциировалось с ухудшением функции почек в течение года [15].

Дисбиоз при ХБП. Уремия существенно меняет среду кишечника: в его просвет поступает мочевина, которая под действием бактериальной уреазы превращается в аммиак, повышая pH и повреждая эпителий. Ограничение калия и клетчатки в диете, приём фосфат-связывающих препаратов, антибиотиков и препаратов железа дополнительно изменяют состав микробиоты. Пиросеквенирование микробиоты 24 пациентов с терминальной ХБП выявило значимые различия в численности 190 бактериальных операционных таксономических единиц по сравнению со здоровыми лицами [4]. Анализ функциональных характеристик показал, что из 19 семейств, численность которых увеличена при терминальной ХБП, 12 обладают уреазой, 5 обладают уриказой и 4 обладают ферментами образования индола и п-крезола, тогда как из 4 семейств со сниженной численностью 2 продуцируют бутират [5]. Таким образом, при ХБП происходит смещение от сахаролитической к протеолитической ферментации.

Уремические токсины микробного происхождения. Индоксилсульфат образуется в печени из индола, продуцируемого бактериями из триптофана, а п-крезилсульфат образуется из п-крезола, образуемого из тирозина и фенилаланина. Оба соединения прочно связаны с альбумином и плохо удаляются при диализе. Систематический обзор экспериментальных и клинических исследований подтвердил их нефротоксическое и проатерогенное действие: они индуцируют оксидативный стресс, воспаление и фиброз в почечных канальцах, а также эндотелиальную дисфункцию [16].

Триметиламин-N-оксид. Холин, фосфатидилхолин и L-карнитин пищи превращаются кишечными бактериями в триметиламин, который в печени окисляется флавинмонооксигеназой 3 в ТМАО. Впервые связь ТМАО с атеросклерозом была показана в экспериментальных и клинических исследованиях [17]. У больных ХБП повышенный уровень ТМАО был связан с риском смерти, а у мышей его введение вызывало тубулоинтерстициальный фиброз и нарушение функции почек [18]. В когорте 179 пациентов с ХБП 3-5 стадии концентрация ТМАО при 5 стадии

была в 13 раз выше, чем у здоровых лиц, не снижалась при диализе, но нормализовалась после трансплантации почки; высокий уровень ТМАО независимо предсказывал смертность (ОР 4,32) [19]. Метаанализ 11 проспективных когорт (7899 пациентов) подтвердил, что высокий уровень ТМАО ассоциирован с увеличением общей (ОР 1,29; 95% ДИ 1,11-1,51) и сердечно-сосудистой (ОР 1,45; 95% ДИ 1,01-2,09) смертности при ХБП [20].

Микробиота и регуляция артериального давления. Артериальная гипертензия является общим компонентом метаболического синдрома и ХБП. КЦЖК влияют на секрецию ренина через обонятельный рецептор Olfr78 в юкстагломерулярном аппарате и рецептор Gpr41 в сосудах, что представляет прямой механизм связи микробиоты с почечной регуляцией давления [21]. Современные данные, полученные на стерильных животных, при применении антибиотиков и введении метаболитов, указывают на переход от ассоциации к причинно-следственной связи между дисбиозом и гипертензией; в число механизмов входят нарушение кишечного барьера, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем и иммунное воспаление [22].

Таблица 1.

Основные микробные метаболиты, связывающие метаболический синдром и ренальную дисфункцию

Метаболит	Происхождение	Механизм действия	Эффекты
КЦЖК (ацетат, пропионат, бутират)	Ферментация пищевых волокон	Рецепторы GPR41/43/109A, Olfr78; ингибирование деацетилаз гистонов	Улучшение чувствительности к инсулину, защита почек, регуляция давления [6,14,21]
ЛПС	Грамотрицательные бактерии	CD14/TLR4, системное воспаление	Инсулинорезистентность, ожирение [12]
Индоксилсульфат, п-крезилсульфат	Триптофан, тирозин, фенилаланин	Оксидативный стресс, воспаление, фиброз	Прогрессирование ХБП, сосудистое повреждение [16]
ТМАО	Холин, фосфатидилхолин, L-карнитин	Воспаление, тубулоинтерстициальный фиброз	Атеросклероз, снижение функции почек, смертность [17,18,20]

Коррекция микробиоты. Сетевой метаанализ 28 РКИ (1373 пациента с ХБП) показал, что пробиотики снижали уровень креатинина сыворотки (разность средних −0,21; 95% ДИ −0,34…−0,09) и триглицеридов, а пребиотики уменьшали уровень вч-СРБ и ФНО-α [23]. У пациентов на диализе (25 РКИ, 1106 участников) пребиотики снижали уровень индоксилсульфата, ИЛ-6 и ФНО-α, синбиотики снижали уровень СРБ и эндотоксина, а пробиотики уменьшали выраженность гастроинтестинальных симптомов [24]. Вместе с тем современные обзоры подчёркивают неоднородность исследований, вариабельность эффектов пробиотиков на уровень ТМАО и недостаток данных о влиянии ТФМ на клинические почечные исходы [25].

Обсуждение.

Проведённый анализ показывает, что кишечная микробиота может выступать медиатором связи метаболического синдрома и ренальной дисфункции через несколько взаимосвязанных механизмов. Первый из них является метаболическим: изменённая микробиота увеличивает извлечение энергии из пищи и снижает образование КЦЖК, что способствует ожирению и инсулинорезистентности [2,3,6]. Второй механизм воспалительный: повышенная проницаемость кишечного барьера и метаболическая эндотоксемия поддерживают системное воспаление, общее для метаболического синдрома и ХБП [7,12]. Третий механизм токсический: продукция индоксилсульфата, п-крезилсульфата и ТМАО непосредственно повреждает почки и сосуды [16,18]. Четвёртый механизм гемодинамический: микробные метаболиты участвуют в регуляции ренина и артериального давления [21,22].

Особенностью связи микробиоты с почками является её двунаправленный характер. Метаболический синдром и сопутствующий дисбиоз способствуют повреждению почек, а снижение их функции, в свою очередь, усугубляет дисбиоз за счёт накопления мочевины, изменения диеты и лекарственной терапии [4,5]. В результате формируется порочный круг, в котором уремические токсины и ТМАО накапливаются тем больше, чем сильнее снижена скорость клубочковой фильтрации [19]. Это объясняет,

почему ТМАО является не только маркером, но и, вероятно, участником прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений [18,20].

Следует учитывать ограничения имеющейся доказательной базы. Большинство данных о составе микробиоты получено в поперечных исследованиях, не позволяющих установить направление причинно-следственной связи. Результаты существенно зависят от метода секвенирования, диеты, этнической принадлежности и лекарственной терапии. Экспериментальные данные о защитном действии КЦЖК [13,14] требуют подтверждения у людей, а интервенционные исследования пробиотиков и синбиотиков, как правило, небольшие и оценивают суррогатные показатели, а не твёрдые конечные точки [23-25]. Эффект ТФМ при метаболическом синдроме оказался кратковременным и зависел от исходного состава микробиоты реципиента [11].

С практической точки зрения наиболее обоснованным представляется увеличение доли пищевых волокон в рационе как способа повысить продукцию КЦЖК и снизить образование протеолитических метаболитов [6,14]. Пробиотики, пребиотики и синбиотики могут рассматриваться как вспомогательные средства, снижающие воспаление и уровень уремических токсинов [23,24]. Перспективными направлениями являются применение отдельных бактериальных штаммов, таких как *A. muciniphila* [9], персонализированная ТФМ [11] и подходы, направленные на подавление бактериального образования триметиламина.

Заключение.

Кишечная микробиота является важным звеном, связывающим метаболический синдром и ренальную дисфункцию. Основные механизмы этой связи включают повышенное извлечение энергии из пищи, метаболическую эндотоксемию и хроническое воспаление, дефицит коротокоцепочечных жирных кислот, образование уремических токсинов и ТМАО, а также влияние микробных метаболитов на регуляцию артериального давления. При ХБП взаимодействие микробиоты и почек носит двунаправленный характер и формирует порочный круг, ускоряющий прогрессирование болезни. Повышенный уровень ТМАО у больных ХБП ассоциирован с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности. Коррекция микробиоты с помощью диеты, пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и трансплантации фекальной микробиоты является перспективным направлением, однако для внедрения этих подходов в клиническую практику необходимы крупные рандомизированные исследования с оценкой твёрдых почечных и сердечно-сосудистых исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(10):2364-2373. DOI:10.2215/CJN.02180311.

2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444(7122):1027-1031. DOI: 10.1038/nature05414.

3. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490(7418):55-60. DOI:10.1038/nature11450.

4. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. Kidney Int. 2013;83(2):308-315. DOI:10.1038/ki.2012.345.

5. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. Am J Nephrol. 2014;39 (3):230-237. DOI:10.1159/000360010.

6. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. Cell. 2016;165(6):1332-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.

7. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. J Am Soc Nephrol. 2014;25(4):657-670. DOI:10.1681/ASN.2013080905.

8. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(22):9066-9071. DOI:10.1073/pnas.1219451110.

9. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nat Med. 2019;25(7):1096-1103. DOI: 10.1038/s41591-019-0495-2.

10. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012;143(4):913-916.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.

11. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. Cell Metab. 2017;26(4):611-619.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.008.

12. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761-1772. DOI:10.2337/db06-1491.

13. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC, et al. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. J Am Soc Nephrol. 2015;26(8): 1877-1888. DOI:10.1681/ASN.2014030288.

14. Li YJ, Chen X, Kwan TK, Loh YW, Singer J, Liu Y, et al. Dietary fiber protects against diabetic nephropathy through short-chain fatty acid-mediated activation of G protein-coupled receptors GPR43 and GPR109A. J Am Soc Nephrol. 2020;31(6): 1267-1281. DOI:10.1681/ASN.2019101029.

15. Atzeni A, Díaz-López A, Hernández Cacho A, Bulló M, Babio N, Salas-Salvadó J, et al. Gut microbiota dynamics and association with chronic kidney disease: a longitudinal study within the PREDIMED-Plus trial. Life Sci. 2024;351:122863. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122863.

16. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2014;25(9):1897-1907. DOI:10.1681/ASN.2013101062.

17. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472(7341):57-63. DOI:10.1038/nature09922.

18. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatisa-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. Circ Res. 2015;116(3):448-455. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.

19. Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease. PLoS One. 2016;11(1):e0141738. DOI: 10.1371/journal.pone.0141738.

20. Zhou Z, Jin H, Ju H, Sun M, Chen H, Li L. Circulating trimethylamine-N-oxide and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2022; 9:82 8343. DOI:10.3389/fmed.2022.828343.

21. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(11):4410-4415. DOI:10.1073/pnas.1215927110.

22. O'Donnell JA, Zheng T, Meric G, Marques FZ. The gut microbiome and hypertension. Nat Rev Nephrol. 2023;19(3):153-167. DOI:10.1038/s41581-022-00654-0.

23. Tan J, Zhou H, Deng J, Sun J, Zhou X, Tang Y, et al. Effectiveness of microecological preparations for improving renal function and metabolic profiles in patients with chronic kidney disease. Front Nutr. 2022;9:850014. DOI:10.3389/fnut.2022.850014.

24. Sun S, Yu Z, Zhao J, Qin Y, Wang Y, Zhang Y. Probiotics, prebiotics, and synbiotics improve uremic, inflammatory, and gastrointestinal symptoms in end-stage renal disease with dialysis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Front Nutr. 2022; 9:850425. DOI:10.3389/fnut.2022.850425.

25. Yuan X, Liu C, Wang J, Lei L, Li L. Gut microbiota therapy for chronic kidney disease. Front Immunol. 2025; 16:1660226. DOI:10.3389/fimmu.2025.1660226.

УДК: 616.831-006-089:617.731-002:616-079

НЕУКРОТИМАЯ ИКОТА КАК РАННЕЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ЭПЕНДИМОМЫ IV ЖЕЛУДОЧКА С ПРЕХОДЯЩИМ УСИЛЕНИЕМ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Султанов Алишер Махмудович – м.н.с., врач-нейрохирург, нейрофизиолог
Алтыбаев Уйгун Учкунович – к.м.н., врач-нейрохирург
Кариев Гайрат Маратович – д.м.н., профессор, директор нейрохирургии
Исмаилова Раъно Олимджановна – д.м.н., невролог
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Нейрохирургии (Ташкент, Узбекистан)
Усмонжонова Диёрахон Хаётжон кизи – магистр
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Икота, сохраняющаяся более месяца, может сопровождать структурные поражения продолговатого мозга. Представлено наблюдение 21-летнего мужчины с икотой в течение около года, к которой позднее присоединились головная боль, головокружение и шаткость походки. МРТ выявила объёмное образование IV желудочка размером 3,6 × 3,1 × 6,9 см с компрессией ствола мозга и окклюзионной гидроцефалией. При микрохирургической резекции опухоль оказалась плотно связана с каудальными отделами дна IV желудочка. Кратковременная спонтанная ЭМГ-активность в мышцах глотки и языка и снижение ЧСС до 49 уд/мин были учтены при решении ограничить диссекцию; выполнена субтотальная резекция. Частота икоты после операции сначала составляла 2–3 эпизода в минуту, затем временно возросла до 10–11 эпизодов в минуту. К десятым суткам икота прекратилась. При контрольном осмотре через три месяца рецидива икоты и неврологических нарушений не выявлено. На МРТ сохранялся остаточный фрагмент опухоли. Гистологически подтверждена эпендимома. Наблюдение позволяет обсудить возможную связь длительной икоты с воздействием опухоли на структуры продолговатого мозга, а её временного послеоперационного усиления — с преходящими изменениями в зоне вмешательства; конкретный механизм остаётся неустановленным.*

Ключевые слова: *икота; эпендимома; IV желудочек; продолговатый мозг; интраоперационный нейромониторинг; клиническое наблюдение.*

IV QORINCHANING EPENDIMOMASINING ERTA NAMOYON BO‘LISHI SIFATIDAGI TO‘XTOVSIZ XICHOQ VA O‘SMA REZEKSIYADAN KEYINGI VAQTINCHALIK KUCHAYISH BILAN KECHISHI: KLINIK KUZATUV

Sultanov Alisher Maxmudovich – kichik ilmiy xodim, neyroxirurg, neyrofiziolog
Altybayev Uyg‘un Uchkunovich – t.f.n., neyroxirurg
Kariyev G‘ayrat Maratovich – t.f.d., professor, neyroxirurgiya yo‘nalishi rahbari
Ismailova Ranno Olimjanovna – t.f.d., nevrolog
Neyroxirurgiya bo‘yicha respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Usmonjonova Diyoraxon Xayotjon qizi – magistrant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya*. Bir oydan ortiq davom etuvchi xichoq uzunchoq miyadagi strukturaviy zararlanishlar bilan birga kechishi mumkin. Taxminan bir yil davomida xichoq kuzatilgan, keyinchalik bosh og‘rig‘i, bosh aylanishi va yurishning beqarorligi qo‘shilgan 21 yoshli erkak bemorning klinik kuzatuvi taqdim etildi. MRT tekshiruvida miya ustunining kompressiyasi va okklyuzion gidrosefaliya bilan kechuvchi, o‘lchami 3,6 × 3,1 × 6,9 sm bo‘lgan IV qorinchadagi hajmli hosila aniqlandi. Mikroxirurgik rezeksiya vaqtida o‘sma IV qorincha tubining kaudal qismlari bilan zich bog‘langanligi aniqlandi. Halqum va til mushaklarida qisqa muddatli spontan EMG faolligi hamda yurak urish tezligining 49 zarb/min gacha pasayishi diseksiyani cheklash to‘g‘risidagi qarorda hisobga olindi va subtotal rezeksiya bajarildi. Operatsiyadan keyin xichoq dastlab daqiqasiga 2–3 marta kuzatildi, so‘ngra vaqtincha daqiqasiga 10–11 martagacha kuchaydi. O‘ninchi sutkaga kelib xichoq to‘xtadi. Uch oy o‘tgach o‘tkazilgan nazorat ko‘rigida xichoqning qaytalanishi va nevrologik buzilishlar aniqlanmadi. MRTda o‘smaning qoldiq fragmenti saqlanib qolgan. Gistologik tekshiruvda ependimoma tasdiqlandi. Ushbu kuzatuv uzoq davom etgan xichoqning o‘smaning uzunchoq miya tuzilmalariga ta’siri bilan, operatsiyadan keyingi vaqtinchalik kuchayishining esa aralashuv sohasidagi o‘tkinchi o‘zgarishlar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkinligini muhokama qilish imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *xichoq; ependimoma; IV qorincha; uzunchoq miya; intraoperatsion neyromonitoring; klinik kuzatuv.*

INTRACTABLE HICCUPS AS A PRESENTING SYMPTOM OF FOURTH VENTRICULAR EPENDYMOMA WITH TRANSIENT POSTOPERATIVE EXACERBATION: A CASE REPORT

Sultanov Alisher Makhmudovich – junior researcher, neurosurgeon, neurophysiologist
Altybaev Uygun Uchkunovich – C.M.Sc., neurosurgeon
Kariev Gairat Maratovich – D.M.Sc., professor, director of neurosurgery
Ismailova Ranno Olimdzhanovna – D.M.Sc., neurologist
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Neurosurgery (Tashkent, Uzbekistan)
Usmonzhonova Diyorakhon Khayotjon kizi – master
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Hiccups persisting for more than one month may accompany structural lesions of the medulla oblongata. We report the case of a 21-year-old man who experienced hiccups for approximately one year before developing headache, dizziness, and gait instability. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a fourth ventricular mass measuring 3.6 × 3.1 × 6.9 cm, with brainstem compression and obstructive hydrocephalus. During microsurgical resection, the tumor was found to be firmly attached to the caudal floor of the fourth ventricle. Brief spontaneous electromyographic (EMG) activity in the pharyngeal and tongue muscles, together with a decrease in heart rate to 49 beats/min, was considered when deciding to limit further dissection. Subtotal resection was performed. Immediately after surgery, hiccups occurred 2–3 times per minute; on postoperative day 4, their frequency transiently increased to 10–11 times per minute. The hiccups ceased by postoperative day 10. At three-month follow-up, the patient had no recurrent hiccups or neurological deficits, although a small residual tumor fragment remained visible on MRI. Histopathological examination confirmed an ependymoma. This case suggests a possible association between prolonged hiccups and tumor-related effects on medullary structures. The mechanism of the transient postoperative exacerbation remains uncertain.*

Keywords: *hiccups; ependymoma; fourth ventricle; medulla oblongata; intraoperative neurophysiological monitoring; case report.*

Введение.

Икота представляет собой непроизвольный дыхательный рефлекс с внезапным сокращением инспираторных мышц и последующим закрытием голосовой щели. По продолжительности различают острые эпизоды (до 48 часов), персистирующую икоту (от 48 часов до одного месяца) и неукротимую икоту (более одного месяца). Длительная икота требует поиска возможной причины, включая заболевания желудочно-кишечного тракта, лекарственные и метаболические факторы, а также поражения центральной нервной системы [1, 2].

Поражения продолговатого мозга занимают особое место среди неврологических причин икоты. В серии наблюдений пациентов с заболеваниями центральной нервной системы этот симптом встречался при различных поражениях ствола мозга [3]. Исследования локализации очагов при латеральном медуллярном инфаркте выявили связь икоты с дорсолатеральными отделами продолговатого мозга [4, 5]. В отдельном патоморфологическом наблюдении показано вовлечение ядра одиночного пути [6]. Эти данные указывают на участие медуллярных нейрональных структур, хотя единственный строго ограниченный «центр икоты» не установлен.

Длительная икота описана при объёмных образованиях задней черепной ямки, вызывающих компрессию ствола мозга [7, 8]. В частности, среди опубликованных наблюдений есть случай эпендимомы нижней половины IV желудочка с распространением до C1–C2, компрессией продолговатого мозга и неукротимой икотой [9]. Описана также длительная послеоперационная икота после удаления субэпендимомы IV желудочка [10]. Эти сообщения показывают, что симптом может предшествовать операции либо развиться после вмешательства, но не позволяют считать механизмы этих состояний одинаковыми.

При эпендимомах IV желудочка опухоль может быть тесно связана с его дном, что осложняет диссекцию рядом с функционально значимыми структурами [11, 12]. Прямое картирование и интраоперационный мониторинг позволяют получать информацию, необходимую хирургу при выборе границы резекции, но их результаты следует интерпретировать вместе с анатомической картиной [11, 13].

Цель статьи — представить случай эпендимомы IV желудочка, первым проявлением которой стала длительная икота, описать динамику симптома после операции и роль данных интраоперационного нейромониторинга в выборе объёма резекции.

Клиническое наблюдение.

Предоперационное обследование

Мужчина 21 года обратился в нейрохирургическое отделение с жалобами на икоту, головную боль, головокружение и шаткость при ходьбе. Икота сохранялась около года с частотой 6–8 эпизодов в минуту и не нарушала сон или дыхание. Сначала пациент обращался к терапевту и гастроэнтерологу; после отсутствия эффекта от лечения был осмотрен неврологом и направлен на МРТ. Названия ранее назначавшихся препаратов неизвестны. Головная боль, головокружение и нарушение походки присоединились постепенно.

При поступлении пациент отрицал нарушения глотания, речи и зрения, слабость и чувствительные расстройства в конечностях. Попёрхивание, изменение голоса, назальную регургитацию, потерю массы тела и эпизоды пневмонии он не отмечал. При неврологическом осмотре выявлена мозжечковая атаксия. Движения в конечностях и мышечный тонус сохранялись. Движения языка и мягкого нёба, фонация и произвольный кашель были сохранены. Специализированную инструментальную оценку глотания до обращения не проводили.

На МРТ головного мозга выявлено солидно-кистозное образование IV желудочка размером 3,6 × 3,1 × 6,9 см, распространявшееся каудально в верхний отдел позвоночного канала. Образование характеризовалось неоднородным повышенным сигналом на Т2-взвешенных изображениях и FLAIR и пониженным сигналом на Т1-взвешенных изображениях. Отмечались компрессия прилежащих отделов ствола мозга и мозжечка, блокада отверстия Мажанди и окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия. МРТ позвоночника не выявила сирингомиелии или других поражений нейрооси (рисунок 1).



Рисунок 1. **Предоперационная МРТ: (A) сагиттальный Т2-срез — образование IV желудочка с каудальным распространением и расширением желудочковой системы; (B) аксиальный Т2-срез — образование в просвете IV желудочка; (C) корональный срез после контрастирования — неоднородное накопление контрастного препарата. По отдельным изображениям характер контакта опухоли со стволом мозга нельзя надёжно квалифицировать как инфильтрацию**

По данным нейровизуализации основным предполагаемым диагнозом была эпендимома. Дифференциальный ряд включал другие опухоли IV желудочка, в том числе медуллобластому и метастатическое поражение. Окончательный диагноз установлен по результатам гистологического исследования.

Операция и нейромониторинг

После обсуждения на междисциплинарном консилиуме выполнено микрохирургическое удаление опухоли. Операцию проводили под общей внутривенной анестезией с эндотрахеальной интубацией; миорелаксант применяли только для интубации, поддержание анестезии осуществляли пропофолом и фентанилом. Пациент находился в положении на боку с фиксацией головы в умеренном сгибании. Выполнены срединная субокципитальная краниотомия и ламинэктомия С1, после чего твёрдую мозговую оболочку вскрыли Y-образным разрезом (рисунок 2).

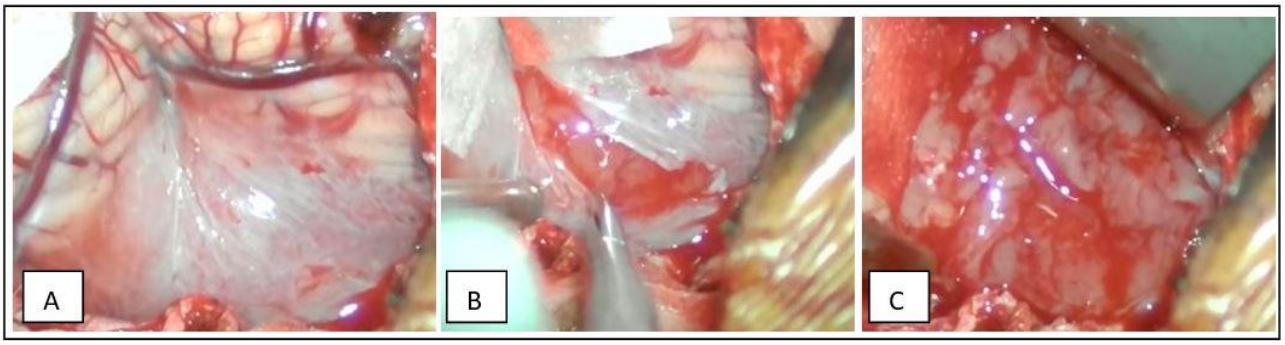


Рисунок 2. **Интраоперационные фотографии при срединном субокципитальном доступе: (A) поле после вскрытия твёрдой мозговой оболочки; (B) опухоль по средней линии после вскрытия арахноидальной оболочки; (C) васкуляризованная поверхность опухоли**

Образование удаляли поэтапно с помощью микрохирургической диссекции, коагуляции, аспирации и ультразвукового дезинтегратора. При мобилизации опухоли обнаружено её плотное прикрепление к каудальным отделам дна IV желудочка и поверхности продолговатого мозга. Диссекцию в этой области проводили под контролем интраоперационного нейромониторинга (рисунок 3).

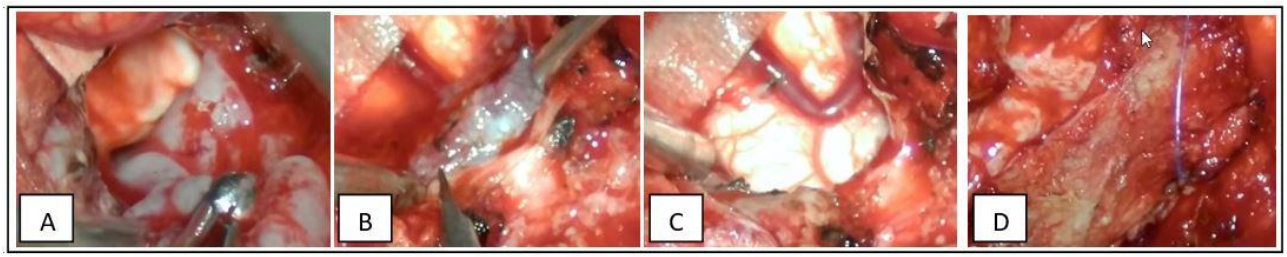


Рисунок 3. **Интраоперационные этапы: (A, B) диссекция опухоли вблизи продолговатого мозга; (C) операционное поле после субтотальной резекции с намеренно оставленным плотно фиксированным фрагментом; (D) пластика твёрдой мозговой оболочки аутологичным апоневрозом**

Интраоперационный нейромониторинг включал транскраниальные моторные вызванные потенциалы (ТЭС-МВП), акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) и спонтанную ЭМГ. ЭМГ регистрировали с обеих сторон из m. masseter, m. orbicularis oculi, m. orbicularis oris, m. palatopharyngeus, m. trapezius и мышц языка (mm. linguae). При прямом картировании дна IV желудочка использовали серии из двух прямоугольных импульсов длительностью 0,1–0,2 мс с межимпульсным интервалом 5 мс; частота повторения серий составляла 1 Гц. Стимуляцию начинали с 0,5 мА. Воспроизводимые вызванные М-ответы получены в m. palatopharyngeus и мышцах языка.

Во время отделения плотно прикреплённого фрагмента опухоли в m. palatopharyngeus и мышцах языка зарегистрированы короткие разряды спонтанной ЭМГ продолжительностью 3–4 секунды. Одновременно ЧСС снизилась с 78 до 49 уд/мин на 2–3 секунды. Манипуляции приостановили на 4–5 минут; за время паузы ЧСС восстановилась до 80 уд/мин, а спонтанная ЭМГ-активность прекратилась. С учётом плотного прикрепления опухоли, результатов картирования и зарегистрированных изменений дальнейшую диссекцию в этой зоне прекратили. Выполнена субтотальная резекция. При финальном контроле М-ответы в m. palatopharyngeus и мышцах языка сохранялись, значимых изменений ТЭС-МВП, АСВП и ССВП относительно исходных записей не отмечено (рисунок 4).

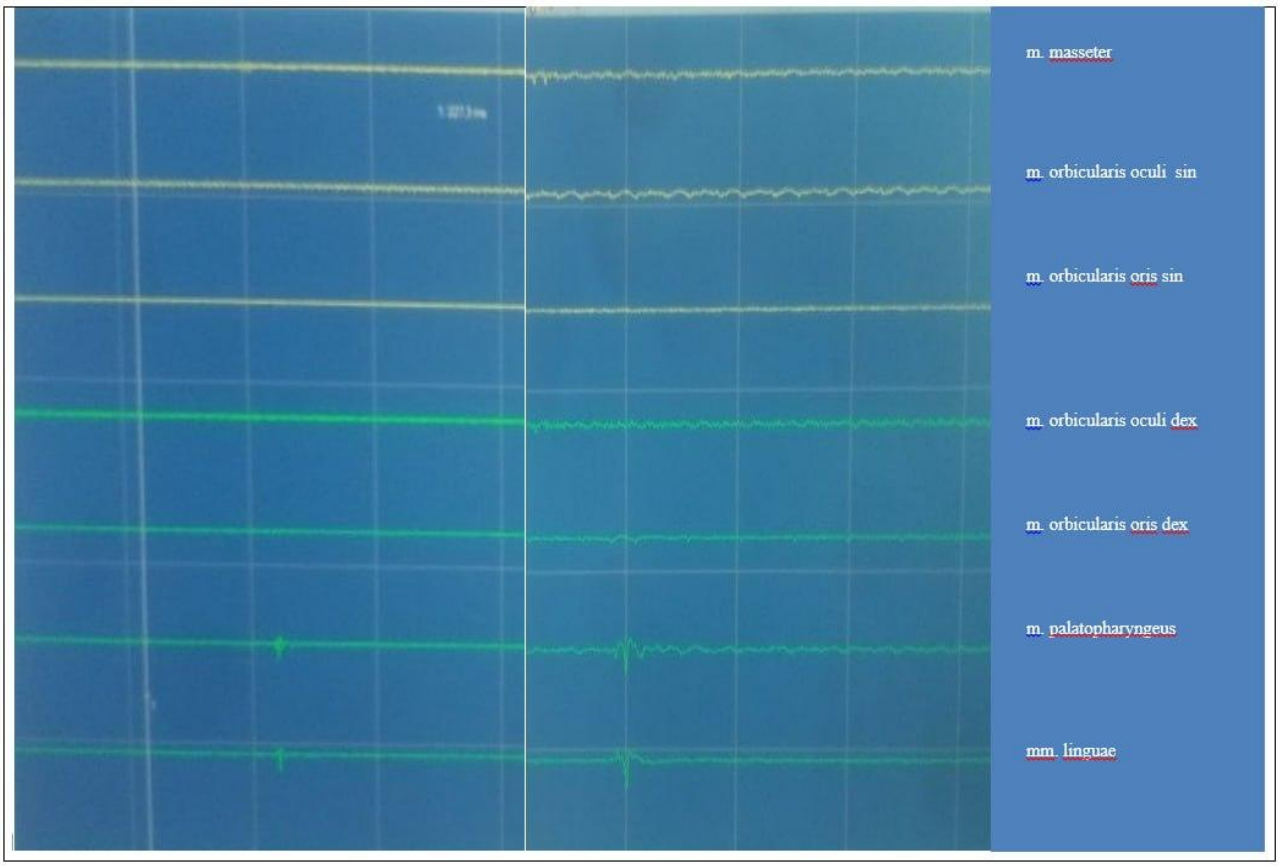


Рисунок 4. **Фрагменты интраоперационной записи спонтанной ЭМГ при диссекции опухоли от дна IV желудочка. Изменения сигнала зарегистрированы в каналах m. palatopharyngeus и мышц языка**

После удаления основной массы опухоли достигнута декомпрессия каудального отдела IV желудочка. Выполнены гемостаз, пластика твёрдой мозговой оболочки аутологичным апоневротическим трансплантатом и послойное закрытие раны.

Послеоперационное течение и наблюдение

Пациент был экстубирован после операции и в течение первых суток находился под наблюдением в ОРИТ, затем переведён в отделение. На вторые сутки контрольная МРТ головного мозга выявила остаточный фрагмент опухоли размером около 0,3 × 0,4 × 0,5 см (рисунок 5).



Рисунок 5. **Контрольная МРТ на вторые послеоперационные сутки в сагиттальной (A), аксиальной (B) и корональной (C) плоскостях. Визуализируются послеоперационные изменения и декомпрессия прилежащих структур; небольшой остаточный фрагмент опухоли описан в заключении МРТ**

После операции икота сохранялась с частотой 2–3 эпизода в минуту. Для её лечения пациенту назначили габапентин 300 мг один раз в сутки и метоклопрамид 10 мг два раза в сутки. В первые двое суток питание осуществляли через назогастральный зонд для обеспечения адекватного питания, хотя клинических признаков нарушения глотания не отмечалось. На третьи сутки зонд удалили, при клинической оценке глотания нарушений не выявили. В тот же день габапентин отменили. Парезов конечностей не отмечалось, по мере восстановления пациент начал самостоятельно передвигаться.

На четвёртые сутки частота икоты увеличилась до 10–11 эпизодов в минуту без нарушения дыхания. Тогда же отмечены незначительное повышение мышечного тонуса в конечностях и жалоба на чувство страха. Метоклопрамид отменили, к лечению добавили толперизон по 150 мг два раза в сутки.

Повторные лабораторные исследования, в том числе определение электролитов, патологических изменений не выявили. По данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза причины икоты не установлено. При МСКТ головного мозга не обнаружено кровоизлияния и гидроцефалии, явных признаков ишемического очага не описано. Пациента осмотрели терапевт, оториноларинголог и психиатр. Попытки купировать икоту задержкой дыхания, воздействием холодной воды и надавливанием на надглазничную область оказались безуспешными. На консилиуме в качестве возможной причины новых симптомов обсуждались локальные послеоперационные ишемические изменения, однако они не были подтверждены.

С восьмых суток частота икоты и выраженность мышечного гипертонуса постепенно снижались. К десятым суткам икота прекратилась, мышечный тонус нормализовался. На 12-е сутки пациент был выписан домой, оценка по шкале Карновского при выписке составляла 80 баллов. По представленному патоморфологическому заключению диагностирована эпендимома II степени (рисунок 6).

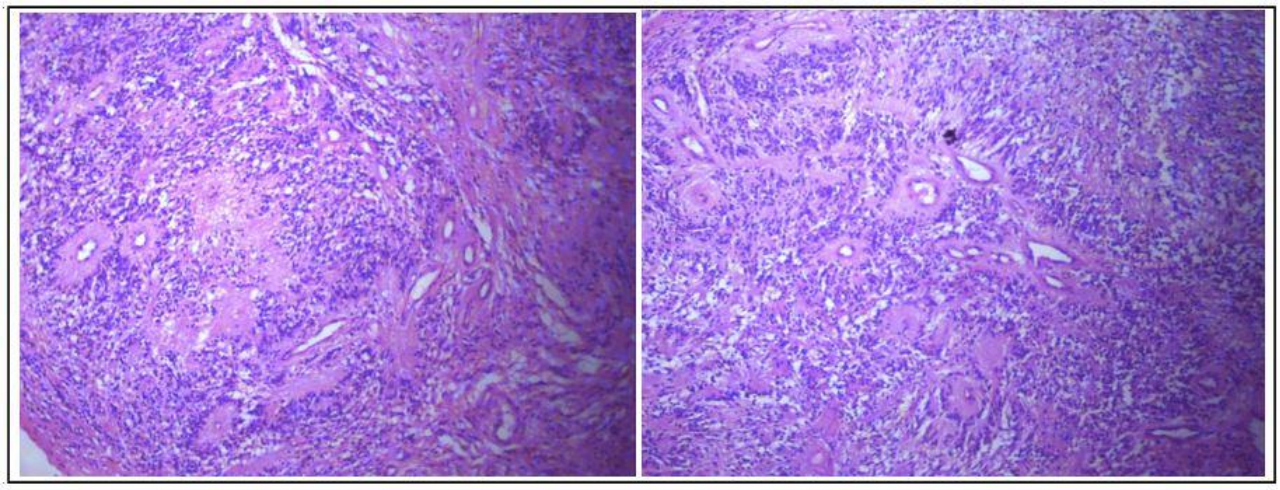


Рисунок 6. **Гистологический препарат опухоли, окраска гематоксилином и эозином, ×100. Представлены клетки с округлыми или овальными ядрами и мелкозернистым хроматином**

Через три месяца после операции пациент явился на контрольный осмотр. Икота не возобновлялась, при неврологическом обследовании нарушений не выявлено. На контрольной МРТ визуализировался остаточный фрагмент опухоли, других патологических изменений, по предоставленному заключению, не описано. Пациент продолжает наблюдение у онколога.

Обсуждение.

В данном наблюдении икота сохранялась около года и предшествовала появлению других симптомов опухоли IV желудочка. Исследования пациентов с латеральными инфарктами продолговатого мозга выявили связь икоты с поражением его дорсолатеральных отделов, в отдельном патоморфологическом наблюдении описано вовлечение ядра одиночного пути [4–6]. Эти данные позволяют предполагать участие стволовых структур в формировании икоты и у нашего пациента, учитывая компрессию продолговатого мозга опухолью и её плотную связь с дном IV желудочка. Однако локализацию, установленную при инфаркте, нельзя напрямую переносить на опухолевое поражение: конкретную структуру, ответственную за икоту в представленном случае, определить невозможно.

В литературе описана длительная икота при гемангиобластомах мозжечка и области продолговатого мозга [7, 8]. Наиболее близкое к нашему сообщение Amirjamshidi и соавт. касается 35-летнего пациента с эпендимомой нижней половины IV желудочка, распространявшейся до уровня C1–C2 и сдавливавшей продолговатый мозг, после хирургической декомпрессии икота прекратилась [9]. Таким образом, сочетание эпендимомы этой локализации и длительной икоты уже известно. Представленный случай дополняет опубликованные данные описанием частоты икоты до и после операции, её преходящего послеоперационного учащения, событий интраоперационного нейромониторинга и прекращения симптома после субтотальной резекции.

У нашего пациента икота прекратилась к десятым суткам и не возобновлялась в течение трёх месяцев, хотя небольшой остаточный фрагмент опухоли сохранялся. Такая динамика согласуется с возможной ролью декомпрессии ствола мозга, но не доказывает причинную связь между резекцией и прекращением икоты. В другом наблюдении неукротимая икота развилась после удаления субэпендимомы IV желудочка и сохранялась, несмотря на медикаментозное лечение [10]. Это показывает, что течение симптома после операций в данной области может различаться; установить по этим наблюдениям единый механизм послеоперационной икоты нельзя.

Во время отделения опухоли от дна IV желудочка кратковременная спонтанная ЭМГ-активность в m. palatopharyngeus и мышцах языка совпала по времени с эпизодом снижения ЧСС. Эти изменения вместе с результатами картирования учитывались при принятии решения о субтотальной резекции. В опубликованных наблюдениях при операциях на опухолях IV желудочка также описано применение спонтанной ЭМГ и прямого картирования для определения пределов удаления [13]. Однако совпадение ЭМГ-активности и снижения ЧСС по времени не устанавливает общий механизм этих событий и не доказывает, что мониторинг сам по себе предотвратил неврологический дефицит.

Сразу после операции частота икоты составляла 2–3 эпизода в минуту, на четвёртые сутки увеличилась до 10–11 эпизодов в минуту, а к десятым суткам симптом прекратился. Возможными объяснениями временного учащения икоты служат тракция, местный отёк или преходящее нарушение функции стволовых структур в зоне вмешательства; данных для подтверждения одного из этих механизмов нет. Локальные ишемические изменения обсуждались на послеоперационном консилиуме, но по результатам доступных исследований подтверждены не были.

Габапентин отменили на третьи сутки. На четвёртые сутки, наряду с учащением икоты, появились незначительное повышение мышечного тонуса и чувство страха; метоклопрамид отменили и назначили толперизон. Поскольку метоклопрамид может вызывать экстрапирамидные реакции, лекарственную реакцию следует рассматривать среди возможных объяснений новых двигательных симптомов [14]. Однако характер повышения тонуса и интервал между последней дозой метоклопрамида и появлением симптомов описаны недостаточно для установления такой связи. Определить вклад каждого назначенного препарата в прекращение икоты также невозможно.

Ограничения наблюдения включают отсутствие сведений о препаратах, назначенные до обращения пациента. Послеоперационное наблюдение составляет три месяца, отдалённое течение остаточной опухоли и икоты остаётся неизвестным.

Заключение.

Неукротимая икота может быть ранним проявлением опухоли IV желудочка, прилежащей к продолговатому мозгу. В представленном наблюдении после субтотальной резекции икота временно усилилась, затем прекратилась к десятым суткам и не возобновилась в течение трёх месяцев. Данные прямого картирования и интраоперационного мониторинга учитывались при выборе объёма резекции, однако точный механизм икоты и степень влияния мониторинга на исход по одному случаю установить нельзя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kolodzik PW, Eilers MA. Hiccups (singultus): review and approach to management. Ann Emerg Med. 1991;20(5):565–573. doi:10.1016/S0196-0644(05)81620-8.

2. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(9):1037–1050. doi:10.1111/apt.13374.

3. Keane JR. Hiccups due to central nervous system disease: analysis of 71 inpatients. Can J Neurol Sci. 2010;37(6):870–872. doi:10.1017/S0317167100051611.

4. Park MH, Kim BJ, Koh SB, et al. Lesional location of lateral medullary infarction presenting hiccups (singultus). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(1):95–98. doi:10.1136/jnnp.2004.039362.

5. Prabhakar AT, Rabi T, Shaikh AIA, et al. Neural correlates of hiccups in patients with lateral medullary infarction. Ann Neurosci. 2021;28(3–4):117–121. doi:10.1177/09727531211023753.

6. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Uchihara T, et al. Intractable hiccup caused by medulla oblongata lesions: a study of an autopsy patient with possible neuromyelitis optica. J Neurol Sci. 2009;285(1–2): 241–245. doi: 10.1016/j.jns.2009.06.014.

7. Nagayama T, Kaji M, Hirano H, Niiro M, Kuratsu J. Intractable hiccups as a presenting symptom of cerebellar hemangioblastoma. Case report. J Neurosurg. 2004;100(6):1107–1110. doi:10.3171/jns.2004.100.6.1107.

8. Shastin D, Nidamanuri P, Nannapaneni R. Recurrent hiccups may signal brainstem pathology and should be investigated. BMJ Case Rep. 2018; 2018: bcr-2017-222926. doi:10.1136/bcr-2017-222926.

9. Amirjamshidi A, Abbassioun K, Parsa K. Hiccup and neurosurgeons: a report of 4 rare dorsal medullary compressive pathologies and review of the literature. Surg Neurol. 2007;67(4):395–402. doi: 10.1016/j.surneu.2006.10.070.

10. Suliman A, Paranathala MP, Kolapo A, Nath U, Hussain MA. Vagal nerve stimulation for intractable hiccups. J Neurol Res. 2024;14(2):86–89. doi:10.14740/jnr792.

11. Sharma P, Sefcikova V, Sanders B, et al. Resection of ependymomas infiltrating the fourth ventricular floor: anatomosurgical and stimulation mapping techniques. Oper Neurosurg. 2022;22(5):e189–e197. doi:10.1227/ons.0000000000000120.

12. Bubeníková A, Beneš V. Technical aspects of fourth ventricle ependymomas in adults: how I do it. Acta Neurochir (Wien). 2024;166:223. doi:10.1007/s00701-024-06121-y.

13. Jahangiri FR, Minhas M, Jane J Jr. Preventing lower cranial nerve injuries during fourth ventricle tumor resection by utilizing intraoperative neurophysiological monitoring. Neurodiagn J. 2012;52 (4):320–332. doi:10.1080/21646821.2012.11079871.

14. Bateman DN, Darling WM, Boys R, Rawlins MD. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med.* 1989;71(1):307–311. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068325.

УДК: 616.233-002-053.2

БРОНХИОЛИТ И ОСТРАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Исабаева Дилнора Хожиакбаровна – старший преподаватель
Мухсинова Махзуна Холмурадовна – д.м.н., доцент
Тошкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Зафарова Мехрангиз Зафаровна – студентка
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Аннотация. *Острые инфекции нижних дыхательных путей являются одной из ведущих причин заболеваемости детей раннего возраста. Особое значение имеют бронхиолит и острая бронхиальная обструкция, сопровождающиеся кашлем, тахипноэ, свистящим дыханием и различной степенью дыхательной недостаточности. Цель обзора — обобщить современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении данных состояний. Проанализированы международные клинические рекомендации и систематические обзоры. Установлено, что бронхиолит преимущественно имеет вирусную этиологию, при этом ведущим возбудителем является респираторно-синцитиальный вирус. Основой лечения является поддерживающая терапия, тогда как рутинное применение антибиотиков, глюкокортикостероидов и бронходилататоров при типичном бронхиолите не рекомендуется. Повторные эпизоды свистящего дыхания требуют дифференциации с вирус-индуцированным свистящим дыханием и ранними проявлениями бронхиальной астмы.*

Ключевые слова: *дети раннего возраста, бронхиолит, острый обструктивный бронхит, вирус-индуцированное свистящее дыхание, бронхиальная обструкция, дыхательная недостаточность, бронходилататоры.*

BRONXIOLIT VA ERTA YOSHDAGI BOLALARDA O‘TKIR BRONXIAL OBSTRUKSIYA: ZAMONAVIY ADABIYOT MA’LUMOTLARIGA SHARH

Isabayeva Dilnora Xojiakbarovna – katta o‘qituvchi
Muxsinova Maxzuna Xolmuradovna – t.f.d., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Zafarova Mehrangiz Zafarovna – talaba
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, Uzbekiston)

Annotatsiya. *Quyi nafas yo‘llarining o‘tkir infeksiyalari erta yoshdagi bolalar kasallanishining asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Bronxiolit va o‘tkir bronxial obstruksiya alohida klinik ahamiyatga ega bo‘lib, ular yo‘tal, taxipnoe, hushtaksimon nafas olish va turli darajadagi nafas yetishmovchiligi bilan kechadi. Ushbu sharhning maqsadi mazkur holatlarning etiologiyasi, patogenezi, diagnostikasi va davolashiga oid zamonaviy ma’lumotlarni umumlashtirishdan iborat. Xalqaro klinik tavsiyalar va tizimli sharhlar tahlil qilindi. Bronxiolit asosan virusli etiologiyaga ega ekanligi, bunda respirator-sinsitial virus yetakchi qo‘zg‘atuvchi hisoblanishi aniqlandi. Davolashning asosini qo‘llab-quvvatlovchi terapiya tashkil etadi, tipik bronxiolitda antibiotiklar, glyukokortikosteroidlar va bronxodilatatorlarni muntazam qo‘llash tavsiya etilmaydi. Takroriy hushtaksimon nafas olish epizodlari virus-indutsirlangan hushtaksimon nafas olish va bronxial astmaning ilk namoyon bo‘lishlari bilan differensial tashxislashni talab qiladi.*

Kalit so‘zlar: *erta yoshdagi bolalar, bronxiolit, o‘tkir obstruktiv bronxit, virus-indutsirlangan hushtaksimon nafas olish, bronxial obstruksiya, nafas yetishmovchiligi, bronxodilatatorlar.*

BRONCHIOLITIS AND ACUTE BRONCHIAL OBSTRUCTION IN YOUNG CHILDREN: A REVIEW OF CURRENT LITERATURE

Isabayeva Dilnora Khojiakbarovna – senior lecturer
Mukhsinova Makhzuna Kholmuradovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)
Zafarova Mehrangiz Zafarovna – student
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Abstract. *Acute lower respiratory tract infections are among the leading causes of morbidity in young children. Bronchiolitis and acute bronchial obstruction are of particular clinical importance and are characterized by cough, tachypnea, wheezing, and varying degrees of respiratory failure. The aim of this review is to summarize current data on the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of these conditions. International clinical guidelines and systematic reviews were analyzed. Bronchiolitis was found to be predominantly viral in etiology, with respiratory syncytial virus being the leading causative agent. Supportive therapy is the mainstay of treatment, while routine use of antibiotics, glucocorticosteroids, and bronchodilators is not recommended in typical bronchiolitis. Recurrent episodes of wheezing require differential diagnosis with virus-induced wheezing and early manifestations of bronchial asthma.*

Keywords: *young children, bronchiolitis, acute obstructive bronchitis, virus-induced wheezing, bronchial obstruction, respiratory failure, bronchodilators.*

Введение. Острые респираторные заболевания являются одной из наиболее частых причин обращения детей за медицинской помощью. Среди заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста особое место занимают бронхиолит и эпизоды острой бронхиальной обструкции [1,2,4,5]. Бронхиолит является одной из наиболее распространенных причин госпитализации детей раннего возраста и представляет собой преимущественно вирусную инфекцию мелких дыхательных путей. В обновленных рекомендациях Всемирной организации здравоохранения 2026 года бронхиолит рассматривается как одна из наиболее частых причин дыхательной недостаточности и свистящего дыхания у детей первых двух лет жизни [3, 6,9,11].

Клиническая проблема заключается в том, что у детей первых лет жизни различные варианты вирус-индуцированной бронхиальной обструкции могут иметь сходные проявления. Кашель, тахипноэ, экспираторная одышка, свистящие хрипы и признаки дыхательной недостаточности могут наблюдаться как при бронхиолите, так и при эпизодическом вирус-индуцированном свистящем дыхании. В то же время терапевтические подходы к этим состояниям различаются [8,10,12].

Термин «острый обструктивный бронхит» широко используется в отечественной педиатрической практике, однако в международных руководствах у детей раннего возраста предпочтение часто отдается более точному описанию фенотипа заболевания — бронхиолиту либо эпизодическому вирус-индуцированному свистящему дыханию. Это различие имеет практическое значение, поскольку наличие свистящего дыхания само по себе не является основанием для назначения бронходилататоров или глюкокортикостероидов.

Цель исследования. Обобщить современные данные литературы об этиологии, патогенезе, клинических особенностях, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении острых обструктивных заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста с акцентом на бронхиолит и вирус-индуцированное свистящее дыхание.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор современной научной литературы и международных клинических рекомендаций по вопросам диагностики и лечения бронхиолита и острых эпизодов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Основное внимание уделялось документам Всемирной организации здравоохранения, NICE, American Academy of Pediatrics, а также систематическим обзорам Cochrane и современным обзорам по вирус-индуцированному свистящему дыханию у детей.

При подготовке обзора анализировались данные об этиологических факторах, возрастных особенностях, клинических проявлениях, критериях тяжести, показаниях к госпитализации, кислородотерапии, применении бронходилататоров, глюкокортикостероидов, антибиотиков и других методов лечения.

Этиология. Бронхиолит является преимущественно вирусным заболеванием. Наиболее значимым возбудителем является респираторно-синцитиальный вирус (RSV), однако заболевание может быть связано и с другими респираторными вирусами, включая риновирус, человеческий метапневмовирус, вирусы гриппа, парагриппа и аденовирусы.

Вирусная инфекция приводит к воспалению эпителия мелких дыхательных путей, отеку слизистой оболочки, гиперсекреции слизи и накоплению клеточного детрита. Поскольку просвет бронхиол у младенцев изначально небольшой, даже умеренный отек стенки значительно увеличивает сопротивление воздушному потоку.

Важное значение имеют возрастные анатомо-физиологические особенности. У детей первых месяцев жизни дыхательные пути имеют меньший диаметр, относительно высокую эластичность грудной клетки и меньшие функциональные резервы дыхания. Поэтому воспалительный процесс в бронхиолах может быстро приводить к увеличению работы дыхания, гипоксемии и нарушению питания.

Патогенез бронхиолита и бронхиальной обструкции. Основными механизмами бронхиальной обструкции при бронхиолите являются отек слизистой оболочки, гиперсекреция и за-

держка секрета, десквамация эпителия и частичная обтурация просвета мелких дыхательных путей. В отличие от классической бронхоспастической обструкции при бронхиальной астме, ведущую роль играет механическое уменьшение просвета бронхиол вследствие воспаления и скопления секрета.

Именно этим во многом объясняется отсутствие клинически значимого ответа на β2-агонисты у большинства детей с типичным первым эпизодом бронхиолита. Систематический обзор Cochrane, включивший 30 исследований с почти 2 000 младенцев, не выявил клинически значимого улучшения сатурации кислорода, снижения частоты госпитализаций или сокращения продолжительности заболевания при использовании бронходилататоров.

В то же время повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания у детей раннего возраста могут иметь иной механизм. Вирусные инфекции способны провоцировать эпизоды бронхиальной гиперреактивности, особенно у детей с атопической предрасположенностью. Поэтому у ребенка с повторными эпизодами обструкции необходимо рассматривать не только инфекционный процесс, но и вероятность формирующегося астматического фенотипа.

Клиническая картина. Типичный бронхиолит начинается с симптомов инфекции верхних дыхательных путей: ринита, заложенности носа, кашля и иногда субфебрильной температуры. Через 1–3 дня могут присоединяться тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, свистящее дыхание и мелкопузырчатые хрипы.

Согласно NICE, характерным является сочетание продромального периода с ринитом и кашлем, после которого появляются тахипноэ или втяжение грудной клетки и свистящие хрипы или крепитация. Максимальная выраженность симптомов обычно наблюдается на 3–5-й день заболевания.

У детей первых недель жизни заболевание может проявляться преимущественно эпизодами апноэ. Особого внимания требуют младенцы младше 6–12 недель, недоношенные дети, пациенты с врожденными пороками сердца, хроническими заболеваниями легких и иммунодефицитами, поскольку у них повышен риск тяжелого течения.

При тяжелом течении появляются выраженное втяжение грудной клетки, стонущее дыхание, цианоз, снижение сатурации кислорода, невозможность нормально принимать пищу и жидкость, истощение дыхательной мускулатуры и, в наиболее тяжелых случаях, дыхательная недостаточность.

Диагностика. Диагностика типичного бронхиолита преимущественно клиническая. Она основывается на анамнезе и результатах физикального обследования. ВОЗ рекомендует у детей младше двух лет с кашлем и затрудненным дыханием проводить комплексную клиническую оценку, включая определение частоты дыхания, наличие втяжений грудной клетки, свистящих хрипов или крепитации, признаков цианоза и измерение сатурации кислорода.

Рутинное выполнение рентгенографии органов грудной клетки и лабораторных исследований при типичном бронхиолите не рекомендуется. Американская академия педиатрии указывает, что диагноз бронхиолита должен устанавливаться на основании анамнеза и физикального обследования, а рентгенологические и лабораторные исследования не следует выполнять рутинно.

Рентгенография может быть показана при подозрении на альтернативный диагноз, тяжелом или атипичном течении, а также в ситуациях, когда рассматривается проведение интенсивной терапии. NICE отдельно подчеркивает, что рутинная рентгенография при бронхиолите не рекомендуется, поскольку изменения могут имитировать пневмонию и приводить к необоснованному назначению антибиотиков.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика у детей раннего возраста должна включать:

- бронхиолит;
- вирус-индуцированное свистящее дыхание;
- бронхиальную астму;
- пневмонию;
- инородное тело дыхательных путей;
- аспирационный синдром;
- врожденные аномалии дыхательных путей;
- трахео- и бронхомаляцию;
- муковисцидоз;
- хронические заболевания легких;
- сердечную недостаточность.

Особенно сложной является дифференциация бронхиолита и первого эпизода вирус-индуцированного свистящего дыхания. При бронхиолите чаще наблюдается первый эпизод у ребенка младше двух лет на фоне вирусного продрома, тогда как повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания, наличие атопии или семейного анамнеза аллергических заболеваний повышают вероятность астматического фенотипа.

Современные принципы лечения. Основным принципом терапии бронхиолита является поддерживающее лечение. Оно направлено прежде всего на обеспечение адекватной оксигенации, поддержание гидратации и уменьшение нарушения дыхания.

При невозможности полноценного приема жидкости внутрь может потребоваться энте-

ральная или внутривенная регидратация. Кислородотерапия показана при устойчивом снижении сатурации ниже установленных клиническими рекомендациями порогов. Согласно NICE, для большинства детей в возрасте 6 недель и старше порогом для назначения кислорода является стойкая сатурация ниже 90%, а для детей младше 6 недель и пациентов с сопутствующей патологией — ниже 92%.

ВОЗ в обновленных рекомендациях 2026 года также подчеркивает значение поддерживающей терапии, оценки тяжести заболевания, показаний к госпитализации и рационального применения кислородотерапии при бронхиолите.

Бронходилататоры. Рутинное назначение сальбутамола и других бронходилататоров при типичном бронхиолите не рекомендуется. NICE прямо не рекомендует использовать сальбутамол, ипратропия бромид и адреналин для лечения бронхиолита.

Систематические обзоры также не демонстрируют убедительного улучшения клинических исходов при использовании бронходилататоров у младенцев с первым эпизодом бронхиолита.

Это положение необходимо отличать от лечения вирус-индуцированного свистящего дыхания и обострений астмы у детей дошкольного возраста, где короткодействующие β2-агонисты могут иметь клиническое значение. Таким образом, сам факт наличия свистящего дыхания не должен автоматически приводить к назначению бронходилататора.

Глюкокортикостероиды. Системные и ингаляционные глюкокортикостероиды не рекомендуются для рутинного лечения типичного бронхиолита. NICE не рекомендует их применение, а систематический обзор Cochrane не выявил убедительного влияния глюкокортикостероидов на госпитализацию или длительность пребывания в стационаре.

Однако этот вывод относится именно к бронхиолиту и не должен распространяться на детей с доказанным астматическим заболеванием или другими состояниями, при которых глюкокортикостероиды имеют показания.

Антибактериальная терапия. Поскольку бронхиолит в подавляющем большинстве случаев имеет вирусную природу, антибиотики не должны назначаться рутинно. Антибактериальная терапия рассматривается только при наличии убедительных признаков сопутствующей бактериальной инфекции. Американская академия педиатрии и NICE рекомендуют избегать антибиотиков при неосложненном бронхиолите.

Особое значение имеет дифференциация бронхиолита с бактериальной пневмонией. Высокая лихорадка, особенно свыше 39 °C, и стойкие локальные крепитирующие хрипы должны заставить врача рассмотреть альтернативный диагноз, включая пневмонию.

Показания к госпитализации. Решение о госпитализации должно основываться не только на частоте дыхания, но и на совокупности клинических признаков. Особого внимания требуют:

- эпизоды апноэ;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- стойкое снижение сатурации;
- выраженные втяжения грудной клетки;
- невозможность адекватного приема жидкости и пищи;
- признаки обезвоживания;
- очень ранний возраст;
- недоношенность;
- хроническая сердечно-легочная патология;
- иммунодефицитные состояния.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence, то есть Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи Великобритании) рекомендует госпитализацию при апноэ, стойкой гипоксемии, недостаточном потреблении жидкости и тяжелом респираторном дистрессе.

Профилактика. Профилактика тяжелых респираторных инфекций у детей раннего возраста включает снижение контакта с источниками инфекции, соблюдение гигиены рук, минимизацию контакта младенцев с больными лицами и защиту детей из групп высокого риска. Особое значение имеет профилактика тяжелой RSV-инфекции у младенцев. Современная стратегия профилактики RSV включает иммунопрофилактические подходы, выбор которых зависит от национальных рекомендаций, сезона циркуляции вируса и индивидуального риска ребенка.

Обсуждение. Современные данные свидетельствуют о необходимости пересмотра традиционного подхода к лечению детей раннего возраста со свистящим дыханием. В клинической практике сохраняется тенденция к назначению бронходилататоров, системных глюкокортикостероидов и антибиотиков при любом эпизоде бронхиальной обструкции. Однако при типичном бронхиолите эти методы не демонстрируют убедительного клинического преимущества и могут увеличивать лекарственную нагрузку и риск нежелательных эффектов.

Важнейшей задачей врача является определение клинического фенотипа заболевания. Первый эпизод свистящего дыхания у младенца на фоне вирусной инфекции, сопровождающийся крепитацией и выраженной назальной симптоматикой, более характерен для бронхиолита. Повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания, особенно при отсутствии постоянных симптомов между инфекциями, требуют отдельной

оценки вероятности вирус-индуцированного свистящего дыхания и астмы.

Таким образом, терминологическая и диагностическая точность имеет непосредственное терапевтическое значение. Неправильное отнесение бронхиолита к «обструктивному бронхиту» или ранней астме может приводить к неоправданному назначению бронходилататоров и гормональной терапии, тогда как недооценка повторного вирус-индуцированного свистящего дыхания может отсрочить своевременную диагностику астмы.

Заключение. Острые заболевания нижних дыхательных путей у детей раннего возраста представляют собой клинически неоднородную группу состояний, среди которых бронхиолит является преимущественно вирусной инфекцией мелких дыхательных путей, наиболее характерной для первых двух лет жизни.

Современные данные подтверждают, что при типичном бронхиолите основой лечения является поддерживающая терапия с контролем дыхательной функции, оксигенации и гидратации. Рутинное применение антибиотиков, системных и ингаляционных глюкокортикостероидов, сальбутамола и других бронходилататоров не имеет достаточной доказательной базы и не рекомендуется современными клиническими руководствами.

В то же время повторные эпизоды свистящего дыхания у детей раннего и дошкольного возраста требуют дифференциальной диагностики с вирус-индуцированным свистящим дыханием и бронхиальной астмой. Индивидуальная оценка возраста, характера первого эпизода, повторяемости симптомов, факторов риска тяжелого течения и клинического ответа на терапию позволяет повысить точность диагностики и избежать необоснованной фармакотерапии.

Таким образом, совершенствование ведения детей раннего возраста с острыми респираторными заболеваниями должно быть направлено прежде всего на раннее выявление признаков тяжести, рациональную диагностику, соблюдение принципов доказательной терапии и четкое разграничение бронхиолита, вирус-индуцированного свистящего дыхания и ранних проявлений астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова, Д. И., Мухсинова, М. Х., Абдуразакова, З. К., & Ортиков, У. У. (2021). Особенности течения коронавирусной инфекции у детей (обзор литературы). *Re-health journal*, (1 (9)), 117-125.

2. Азимов, Ш. Т., Мухсинова, М. Х., & Отаева, Г. А. (2025). Эпидемиологические особенности коклюша и его значение для общественного здоровья. Экономика и социум, (9-1 (136)), 475-480.

3. Мухсинова, М., Реймназарова, Г., & Тогаев, М. (2026). Современные принципы диагностики и комплексного лечения обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. Международный журнал научной педиатрии, *5*(2), 1309-1318.

4. Мухсинова, М. Х., & Убайдуллаева, О. Х. Новый день в медицине. Новый день в медицине учредители: Бухарский государственный медицинский институт, ООО" Новый день в медицине», (3), 170-175.

5. Мухсинова, М. Х., Убайдуллаева, О. Х., Гулнора, М. А., & Аташикова, Р. М. (2021). Особенности течения острых обструктивных бронхитов и бронхиолитов у детей раннего возраста при коррекции их иммуномодулином. Re-health journal, (1 (9)), 110-116.

6. Меликузиев, О., & Тургун, Д. А. М. И. Н. О. В. (2022). Система эндогенных антимикробных пептидов у детей, больных пневмококковой пневмонией. Журнал" Медицина и инновации", (3), 405-415.

7. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5): e1474-e1502. doi:10.1542/peds.2014-2742.

8. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane DatabaseSystRev. 2014;2014(6):CD001266. doi: 10.1002/14651858. CD001266.pub4.

9. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6): CD00 4878. doi: 10.1002/14651858.CD004878.pub4.

10. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Lancet. 2017;389(10065):211-224. doi:10.1016 /S0140-6736(16)30951-5.

11. Meissner H.C. Viral Bronchiolitis in Children. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374: 62–72. — подробный обзор клинических проявлений, патогенеза и современных подходов к лечению.

12. Mansbach J.M., Piedra P.A., Teach S.J., et al. Prospective multicenter study of viral etiology and length of stay in children with severe bronchiolitis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2012; 166(8):700–706.

13. Utepova, G. B., Muxsinova, M. X., Azimov, S. T., qizi Vahabova, G. Z. A., & Ubaydullayeva, O. X. (2024). Bolalarda marfan sindromining klinik hususiyatlari. *Журнал гуманитарных и естественных наук*, (8), 157-159.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЫБОРА ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ

Собиров Шавкат Юсупович – к.м.н., доцент
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)
Худайназаров Дилшод Махаммаджонович – соискатель
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии имени Ш. Алимова (Ташкент, Узбекистан)
Центр фтизиатрии и пульмонологии Ташкентской области (Ташкент, Узбекистан)
Мухамедов Казим Сабитович – к.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Цель исследования. *Разработать и оценить прогностическую модель выбора видеоторакоскопического доступа у больных туберкулёзом лёгких, определить факторы, влияющие на возможность выполнения VATS, и обосновать их использование для индивидуализации хирургической тактики.*

Материал и методы. *В исследование включены 117 пациентов с туберкулёзом лёгких, подвергшихся хирургическому лечению. Основную группу составили 63 пациента, которым выполнялись видеоторакоскопические вмешательства, группу сравнения — 54 пациента, оперированных открытым доступом. Анализировали взаимосвязь возможности выполнения VATS с возрастом пациентов, распространённостью патологического процесса, выраженностью плевральных сращений, состоянием плевральной полости и объёмом хирургического вмешательства. Для выявления факторов, независимо связанных с возможностью выполнения VATS, использовали однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Прогностическую эффективность модели оценивали методом ROC-анализа.*

Результаты. *При однофакторном анализе статистически значимыми факторами, связанными с возможностью выполнения VATS, являлись возраст старше 50 лет, распространённый патологический процесс, выраженные плевральные сращения, комбинированное вмешательство, лобэктомия и интраоперационная кровопотеря более 200 мл. При многофакторном анализе независимыми факторами, ограничивающими возможность продолжения VATS, являлись выраженные плевральные сращения (OR=0,17; 95% CI: 0,03–0,85; p=0,031) и полная облитерация плевральной полости (OR=0,11; 95% CI: 0,01–0,95; p=0,045). Комбинированное вмешательство демонстрировало тенденцию к статистической значимости (OR=0,27; p=0,069). По данным ROC-анализа площадь под кривой составила AUC=0,88. Чувствительность модели достигла 92,6%, специфичность — 77,8%, положительная прогностическая ценность — 96,2%, отрицательная прогностическая ценность — 63,6%, общая точность — 90,5%.*

Заключение. *Разработанная прогностическая модель продемонстрировала высокую эффективность при оценке возможности выполнения видеоторакоскопического доступа у больных туберкулёзом лёгких. Наиболее значимыми факторами, ограничивающими продолжение VATS, являются выраженные плевральные сращения и полная облитерация плевральной полости. Использование данной модели может способствовать более обоснованному предоперационному планированию, индивидуализации хирургической тактики и своевременному учёту вероятности конверсии в открытую операцию.*

Ключевые слова: *туберкулёз лёгких, видеоторакоскопия, VATS, прогностическая модель, логистическая регрессия, ROC-анализ, AUC, плевральные сращения, облитерация плевральной полости, хирургическая тактика.*

PROGNOSTIC MODEL FOR SELECTING THE VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC APPROACH IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Sobirov Shavkat Yusupovich – Ph.D., associate professor
Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (Tashkent, Uzbekistan)
Khudaynazarov Dilshod Makhammadjanovich – free applicant
Sh. Alimov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology (Tashkent, Uzbekistan)
Phthisiology *and Pulmonology Center of Tashkent Region (Tashkent, Uzbekistan)*
Mukhamedov Kazim Sabitovich – Ph.D., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Objective. *To develop and evaluate a prognostic model for selecting a video-assisted thoracoscopic approach in patients with pulmonary tuberculosis, identify factors affecting the feasibility of VATS, and assess their role in individualized surgical decision-making.*

Materials and Methods. *The study included 117 patients with pulmonary tuberculosis who underwent surgical treatment. The main group consisted of 63 patients treated using video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), while the comparison group included 54 patients who underwent open surgical procedures. The association between VATS feasibility and patient age, extent of the pathological process, severity of pleural adhesions, condition of the pleural cavity, and surgical procedure type was analyzed. Univariate and multivariable logistic regression analyses were performed to identify factors independently associated with the feasibility of VATS. The predictive performance of the model was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.*

Results. *In the univariate analysis, age over 50 years, extensive pathological involvement, marked pleural adhesions, combined surgical procedures, lobectomy, and intraoperative blood loss exceeding 200 mL were significantly associated with the feasibility of VATS. Multivariable logistic regression identified marked pleural adhesions (OR=0.17; 95% CI: 0.03–0.85; p=0.031) and complete pleural obliteration (OR=0.11; 95% CI: 0.01–0.95; p=0.045**)** as independent factors limiting continued VATS. Combined surgery demonstrated a trend toward statistical significance (OR=0.27; p=0.069). ROC analysis demonstrated an area under the curve of 0.88. The model showed a sensitivity of 92.6%, specificity of 77.8%, positive predictive value of 96.2%, negative predictive value of 63.6%, and overall accuracy of 90.5%.*

Conclusion. *The developed prognostic model demonstrated high predictive performance for assessing the feasibility of a video-assisted thoracoscopic approach in patients with pulmonary tuberculosis. Marked pleural adhesions and complete pleural obliteration were the most important independent factors limiting the continuation of VATS. Application of the model may improve preoperative planning, support individualized surgical decision-making, and facilitate timely consideration of conversion to open surgery when thoracoscopic completion is unlikely to be feasible.*

Keywords: *pulmonary tuberculosis, video-assisted thoracoscopic surgery, VATS, prognostic model, logistic regression, ROC analysis, AUC, pleural adhesions, pleural obliteration, surgical strategy.*

ЎПКА ТУБЕРКУЛЁЗИДА ВИДЕОТОРАКОСКОПИК КИРИШ ЙЎЛИНИ ТАНЛАШНИНГ ПРОГНОСТИК МОДЕЛИ

Собиров Шавкат Юсупович – т.ф.н., доцент
Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Худайназаров Дилшод Махаммаджонович – мустақил изланувчи
Ш. Алимов номидаги Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Тошкент вилояти фтизиатрия ва пулмонология маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Мухамедов Казим Сабитович – т.ф.н., доцент
Ташкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. Тадқиқот мақсади. *Ўпка туберкулёзи билан оғриган беморларда видеоторакоскопик жарроҳлик усулини қўллаш имкониятини прогнозлаш, VATSни бажаришга таъсир этувчи клиник ва интраоперацион омилларни аниқлаш ҳамда хирургик тактикани индивидуаллаштириш учун прогностик моделни ишлаб чиқиш.*

Материал ва усуллар. *Тадқиқотга хирургик даволаш ўтказилган 117 нафар ўпка туберкулёзи бемори киритилди. Асосий гуруҳни VATS усулида операция қилинган 63 нафар бемор, таққослаш гуруҳини очиқ хирургик аралашувлар бажарилган 54 нафар бемор ташкил этди. VATSни бажариш имконияти билан беморларнинг ёши, патологик жараённинг тарқалганлиги, плеврал битишмаларнинг даражаси, плевра бўшлиғининг ҳолати ва операция ҳажми ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинди. Бир ва кўп омилли логистик регрессия усуллари қўлланилиб, VATSни давом эттириш имкониятини чекловчи мустақил омиллар аниқланди. Моделнинг прогностик самарадорлиги ROC-таҳлил ёрдамида баҳоланди.*

Натижалар. *Бир омилли таҳлилда 50 ёшдан катта ёш, патологик жараённинг кенг тарқалганлиги, яққол плеврал битишмалар, комбинирланган операция, лобэктомия ва операция вақтида 200 млдан ортиқ қон йўқотиш VATS имконияти билан статистик аҳамиятли боғлиқ омиллар сифатида аниқланди. Кўп омилли логистик регрессияда яққол плеврал битишмалар (OR=0,17; 95% CI: 0,03–0,85; p=0,031) ва плевра бўшлиғининг тўлиқ облитерацияси (OR=0,11; 95% CI: 0,01–0,95; p=0,045) VATSни давом эттириш имкониятини чекловчи мустақил омиллар сифатида сақланиб қолди. Комбинирланган операциялар билан боғлиқ омил статистик аҳамиятга яқин тенденцияни кўрсатди (OR=0,27; p=0,069). ROC-таҳлилда моделнинг AUC кўрсаткичи 0,88 ни ташкил этди. Моделнинг сезувчанлиги **9**2,6%, спецификлиги 77,8%, мусбат прогностик қиймати 96,2%, манфий прогностик қиймати 63,6%, умумий аниқлиги эса 90,5% бўлди.*

Хулоса. *Ишлаб чиқилган прогностик модел ўпка туберкулёзида видеоторакоскопик хирургик киришни танлашда юқори диагностик-прогностик самарадорликни намоён қилди. Айниқса, яққол плеврал битишмалар ва плевра бўшлиғининг тўлиқ облитерацияси VATSни бажариш имкониятини баҳолашда муҳим омиллар ҳисобланади. Мазкур ёндашув операциядан олдинги хавфни баҳолаш, хирургик тактикани индивидуаллаштириш ва зарур ҳолларда очиқ операцияга конверсия қилиш эҳтимолини олдиндан ҳисобга олиш имконини беради.*

Калит сўзлар: *ўпка туберкулёзи, видеоторакоскопия, VATS, прогностик модел, логистик регрессия, ROC-таҳлил, AUC, плеврал битишмалар, плевра облитерацияси, хирургик тактика.*

Введение. Рациональный выбор VATS требует предварительной оценки вероятности успешного завершения операции без конверсии. В диссертационном исследовании эта задача решалась статистически — посредством однофакторного и многофакторного логистического анализа. Важным методологическим принципом является разделение предоперационных и интраоперационных факторов. Кровопотеря и фактический объём операции отражают техническую сложность уже начатого вмешательства и не могут быть полноценными предоперационными предикторами. Наибольшую клиническую ценность имеют признаки, которые можно оценить до операции и которые непосредственно характеризуют техническую выполнимость малоинвазивного доступа. Рациональный выбор VATS требует предварительной оценки вероятности успешного завершения операции без конверсии. [1,2,3] отмечают, что при туберкулёзе лёгких техническая выполнимость малоинвазивного доступа определяется не только объёмом резекции, но и анатомическими особенностями процесса: плотностью плевральных сращений, фиксацией очага к грудной стенке и средостению, перибронхиальным и корневым лимфаденитом, наличием кальцинатов. [4] подчёркивает, что при лекарственно-устойчивых формах эти изменения выражены чаще, что повышает риск технических трудностей. Другие авторы [5,6,7] анализировали причины перехода к торакотомии и предпринимали попытки выделить факторы, связанные с конверсией, среди которых плотные сращения, кальцинированные лимфоузлы, кровотечение и трудности выделения сосудов. Однако эти данные чаще получены на материале онкологических и общеторакальных операций, и их прямой перенос на фтизиохирургическую популяцию ограничен. [8] указывают на необходимость разработки критериев отбора пациентов для VATS именно при туберкулёзе. В диссертационном исследовании эта задача решалась статистически: посредством однофакторного и многофакторного логистического анализа. Однофакторный анализ позволил выделить признаки, связанные с конверсией, а многофакторная модель — определить независимые предикторы с учётом их взаимного влияния. Методологические основы логистической регрессии в медицинских исследованиях изложены в работах [9]; оценку качества прогностической модели принято проводить по ROC-анализу и площади под кривой (AUC), а также по критериям калибровки модели. Важным методологическим принципом является разделение предоперационных и интраоперационных факторов. Кровопотеря и фактический объём операции отражают техническую сложность уже начатого вмешательства и не могут быть полноценными предоперационными предикторами [10]. Их включение в прогностическую модель приводит к завышению её точности и лишает смысла для планирования, так как эти показатели становятся известны только после начала операции. Поэтому такие переменные рассматривались как сопутствующие характеристики хода вмешательства, но не как основа для выбора доступа [11]. Наибольшую клиническую ценность имеют признаки, которые можно оценить до операции и которые непосредственно характеризуют техническую выполнимость малоинвазивного доступа. К ним относятся данные КТ (локализация и размеры очага, деструкция, утолщение плевры, косвенные признаки сращений, кальцинация лимфоузлов) и клинико-анамнестические показатели (длительность процесса, предшествующее лечение, лекарственная устойчивость). Выявление таких предикторов позволяет хирургу заранее определить группу риска конверсии, подготовиться к ней и выбрать оптимальную тактику [12]. Таким образом, разработка прогностической модели вероятности успешного завершения VATS без конверсии на основе предоперационных факторов является актуальной задачей фтизиохирургии [13].

Цель исследования — Гипотеза исследования состоит в том, что возможность успешного завершения VATS определяется преимущественно локальными анатомическими условиями. Если эта гипотеза подтверждается многофакторным анализом, модель может использоваться для поддержки предоперационного решения.

Цель — выявить независимые предикторы успешного завершения VATS у больных туберкулёзом лёгких и оценить дискриминирующую способность разработанной модели.

Задачи: определить значимые факторы на однофакторном уровне; провести многофакторную коррекцию; оценить AUC, чувствительность,

специфичность, PPV, NPV и общую точность; сформулировать практический алгоритм использования модели.

Материалы и методы. Положительным исходом считали успешное завершение операции методом VATS. В анализ включали демографические показатели, характеристики патологического процесса, предполагаемый объём вмешательства и технические показатели. Проведён однофакторный логистический анализ. Факторы, имеющие клиническое и статистическое значение, оценивали в многофакторной модели. Для оценки качества модели применён ROC-анализ. При интерпретации строго учитывали временную последовательность: факторы, возникающие только во время операции, не рассматривались как основания для первоначального выбора доступа.

Однофакторный анализ

Фактор	OR	p
Возраст >50 лет	0,18	0,029
Распространённое поражение	0,03	0,001
Выраженный спаечный процесс	0,12	0,009
Комбинированное вмешательство	0,14	0,014
Лобэктомия	0,13	0,019
Кровопотеря >200 мл	0,08	0,003

На однофакторном уровне статистически значимая связь с успешностью VATS выявлена для нескольких факторов. Наиболее выраженная ассоциация наблюдалась при распространённом поражении (OR=0,03). Значение также имели возраст старше 50 лет, выраженные плевральные сращения, комбинированные операции, лобэктомия и кровопотеря. Однако эти показатели не являются равнозначными. Кровопотеря появляется только после начала вмешательства, а объём операции частично зависит от уже принятого хирургического решения. Поэтому для предоперационной модели они имеют ограниченное значение.

Многофакторная модель

После учёта взаимного влияния факторов независимыми предикторами успешного завершения VATS остались два признака: выраженный спаечный процесс и полная облитерация плевральной полости.

Независимый фактор	OR	95% ДИ	p
Выраженный спаечный процесс	0,17	0,03–0,85	0,031
Полная облитерация плевральной полости	0,11	0,01–0,95	0,045

Выраженный спаечный процесс снижал шансы успешного завершения VATS на 83%. Полная облитерация плевральной полости снижала вероятность успешного малоинвазивного вмешательства на 89%. Комбинированные операции сохраняли тенденцию к снижению вероятности успешного завершения (OR=0,27), но после коррекции статистической значимости не достигли (p=0,069). Лобэктомия также не являлась независимым предиктором (p=0,178).

ROC-анализ

Показатель	Значение
AUC	0,88
Чувствительность	92,6%
Специфичность	77,8%
PPV	96,2%
NPV	63,6%
Точность	90,5%
TP / FP / TN / FN	50 / 2 / 7 / 4

AUC 0,88 свидетельствует о высокой дискриминирующей способности модели. При выбранном пороге чувствительность составила 92,6%, специфичность — 77,8%. Высокая положительная прогностическая ценность (96,2%) показывает хорошую способность модели подтверждать вероятность успешного завершения VATS.

Отрицательная прогностическая ценность составила 63,6%, поэтому отрицательный результат не должен автоматически означать необходимость открытой операции. Он требует дополнительной клинической и хирургической оценки.

Обсуждение.

Результаты многофакторного анализа подтверждают ведущую роль локальных анатомических условий. Возраст и предполагаемый объём резекции после корректировки потеряли самостоятельное значение, тогда как плевральные изменения сохранили независимую ассоциацию [14]. Выраженные сращения затрудняют мобилизацию лёгкого, ограничивают визуализацию и повышают техническую сложность. Полная облитерация плевральной полости практически устраняет стандартное рабочее пространство. Поэтому оба признака имеют прямую анатомическую основу [15]. Полученная модель соответствует общей концепции диссертации: выбор доступа представляет собой последовательное снижение клинической неопределённости от предоперационной оценки до интраоперационной ревизии.

Практическое применение

Предоперационное использование модели должно начинаться с подтверждения показаний к операции. Затем оцениваются локализация и распространённость патологического процесса, состояние плевральной полости и предполагаемый объём вмешательства.

При отсутствии выраженных плевральных ограничений и при технической резектабельности VATS может быть выбран как первоначальный доступ. При неблагоприятных признаках следует заранее учитывать высокую вероятность изменения тактики.

Модель не заменяет хирургическое решение. Её назначение — стандартизировать оценку риска и повысить воспроизводимость выбора доступа.

Алгоритм и заключение

Алгоритм: 1) установить показания к хирургии; 2) оценить распространённость процесса; 3) оценить плевральные сращения и рабочее пространство; 4) определить предполагаемый объём; 5) рассчитать риск успешного VATS; 6) выполнить интраоперационную ревизию; 7) при небезопасных условиях своевременно конвертировать.

Независимыми предикторами успешного завершения VATS являются выраженный спаечный процесс (OR=0,17; p=0,031) и полная облитерация плевральной полости (OR=0,11; p=0,045). Модель имеет AUC=0,88 и общую точность 90,5%.

Вывод: прогностическая модель может использоваться как инструмент поддержки клинического решения при индивидуальном выборе хирургического доступа у больных туберкулёзом лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онгарбайев Д. О. и др. COVID-19 пандемияси шароитида болалар ва усмирларда туберкулёз касаллиги клиник кечишининг узига хос хусусиятлари. – 2022.
2. Абдугаппаров Ф. и др. Диагностика и результаты лечения пациентов с предполагаемым туберкулезным плевритом в узбекистане //Вестник. – 2021. – С. 53.
3. Abdugapparov F. et al. Diagnostic procedures, diagnoses, and treatment outcomes of patients with presumptive tuberculosis pleural effusion in uzbekistan //International journal of environmental research and public health. – 2021. – Т. 18. – №. 11. – С. 5769.
4. Massavirov S. et al. Risk factors for unfavorable treatment outcomes among the human immunodeficiency virus-associated tuberculosis population in tashkent city, uzbekistan: 2013–2017 //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Т. 18. – №. 9. – С. 4623.
5. Dzhurabaeva M. et al. Epidemiology, Etiopathogenesis, Diagnosis and Treatment of Visceral Mycosis in Patients with Tuberculosis/HIV Infection Co-Infection //International Journal of Pharmaceutical Research (09752366). – 2021. – Т. 13. – №. 2. – С. 834.
6. Narkulov S. et al. The healthcare system of the Republic of Uzbekistan and bioethics: Problems and perspective //Systematic Reviews in Pharmacy. – 2020. – Т. 11. – №. 11. – С. 949-952.
7. Мухамедов К. С. и др. Особенности течения туберкулеза при сочетании с вич инфекцией осложненный висцеральными микозами //Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. – 2020. – С. 108-116.
8. Khodzhaeva M. et al. Peculiarities of the course of tuberculosis when combined with hiv infection, complicated by visceral mycosis //Интернаука. – 2020. – №. 24-2. – С. 58-62.
9. Мухамедов К. С., Массавиров Ш. Ш., Анварова Е. В. Особенности клинического течения туберкулеза при сочетании с вич-инфекцией и микозами //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – №. 4. – С. 82-82.
10. Парпиева Н. Н., Массавиров Ш. Ш., Абдугаппаров Ф. Медико-социальная характеристика больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – №. 1. – С. 72-73.
11. Мухамедов К. С. и др. Особенности клинического течения микозов у больных с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ //Молодой ученый. – 2018. – №. 10-1. – С. 22-27.
12. Массавиров Ш. Ш. Эффективность лечения больных туберкулезом легких на фоне вич-инфекции //Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. – №. 4. – С. 56-57.

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ: ОТ КЛЕТОЧНОЙ БИОЭНЕРГЕТИКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ

Рустамова Жанна Тимирхановна – к.м.н., доцент
Ташкентский Государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье представлен обзор современных научных данных о роли митохондриальной дисфункции в патогенезе основных психических расстройств. Рассмотрены функции митохондрий в обеспечении клеточной биоэнергетики, регуляции оксидативного стресса, кальциевого гомеостаза, нейропластичности, апоптоза и иммунного ответа. Проанализированы результаты исследований, посвященных депрессивным, биполярным, тревожным расстройствам и шизофрении. Показано, что нарушения клеточной биоэнергетики, оксидативный стресс, нейровоспаление и снижение нейропластичности являются общими патогенетическими механизмами этих заболеваний. Обсуждаются перспективы поиска биомаркеров и разработки митохондриально-ориентированных терапевтических подходов.*

Ключевые слова: *митохондрии, митохондриальная дисфункция, психические расстройства, депрессия, биполярное аффективное расстройство, шизофрения, тревожные расстройства, клеточная биоэнергетика, оксидативный стресс, нейропластичность.*

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN MENTAL DISORDERS: FROM CELLULAR BIOENERGETICS TO CLINICAL PSYCHIATRY

Rustamova Zhanna Timirkhanovna – Ph.D., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This article presents a review of current scientific evidence on the role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of major psychiatric disorders. The functions of mitochondria in cellular bioenergetics, regulation of oxidative stress, calcium homeostasis, neuroplasticity, apoptosis, and immune response are discussed. The findings of studies investigating depressive disorders, bipolar disorder, anxiety disorders, and schizophrenia are analyzed. The review demonstrates that impaired cellular bioenergetics, oxidative stress, neuroinflammation, and reduced neuroplasticity represent common pathogenic mechanisms underlying these disorders. Prospects for the identification of novel biomarkers and the development of mitochondria-targeted therapeutic approaches are also discussed.*

Keywords: *mitochondria, mitochondrial dysfunction, mental disorders, depression, bipolar disorder, schizophrenia, anxiety disorders, cellular bioenergetics, oxidative stress, neuroplasticity.*

RUHIY KASALLIKLARDA MITOXONDRIAL DISFUNKSIYA: HUJAYRA BIOENERGETIKASIDAN KLINIK PSIXIATRIYAGACHA

Rustamova Janna Timirxanovna – t.f.n., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada asosiy ruhiy kasalliklar patogenezida mitoxondrial disfunksiyaning o‘rni haqidagi zamonaviy ilmiy ma’lumotlar sharhi keltirilgan. Mitoxondriyalarning hujayra bioenergetikasini ta’minlash, oksidativ stressni tartibga solish, kalsiy gomeostazi, neyroplastiklik, apoptoz va immun javobdagi funksiyalari ko‘rib chiqilgan. Depressiv buzilishlar, bipolyar affektiv buzilish, xavotirli buzilishlar va shizofreniyaga bag‘ishlangan tadqiqotlar natijalari tahlil qilingan. Hujayra bioenergetikasining*

buzilishi, oksidativ stress, neyroinflammatsiya hamda neyroplastiklikning pasayishi ushbu kasalliklarning umumiy patogenetik mexanizmlari ekanligi ko‘rsatilgan. Shuningdek, yangi biomarkerlarni aniqlash va mitoxondriyaga yo‘naltirilgan terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish istiqbollari muhokama qilingan.

Kalit so‘zlar: *mitoxondriya, mitoxondrial disfunksiya, ruhiy kasalliklar, depressiya, bipolyar affektiv buzilish, shizofreniya, xavotirli buzilishlar, hujayra bioenergetikasi, oksidativ stress, neyroplastiklik.*

Митохондрии как основа клеточной биоэнергетики.

Митохондрии представляют собой двумембранные органеллы, присутствующие практически во всех эукариотических клетках и выполняющие ключевую роль в обеспечении клеток энергией. Основной функцией митохондрий является синтез аденозинтрифосфата (АТФ) посредством окислительного фосфорилирования, обеспечивающего большую часть энергетических потребностей клетки. В настоящее время митохондрии рассматриваются не только как «энергетические станции» клетки, но и как важнейшие регуляторы клеточного метаболизма, кальциевого гомеостаза, оксидативного стресса, апоптоза, воспалительных процессов и внутриклеточной сигнализации [15, 16].

Согласно современной эндосимбиотической теории, митохондрии произошли от древних аэробных α-протеобактерий, вступивших в симбиотические отношения с предшественниками эукариотических клеток около 1,5–2 млрд лет назад. В процессе эволюции большая часть бактериального генома была перенесена в ядро клетки-хозяина, однако митохондрии сохранили собственную кольцевую ДНК (мтДНК), кодирующую часть белков дыхательной цепи, а также транспортные и рибосомные РНК. Наличие собственного генетического аппарата обеспечивает относительную автономность митохондрий и одновременно делает их особенно чувствительными к накоплению мутаций и повреждению под действием активных форм кислорода [18, 28].

Основным механизмом образования энергии является окислительное фосфорилирование, происходящее на внутренней мембране митохондрий. В ходе этого процесса электроны, образующиеся при окислении углеводов, жирных кислот и аминокислот, последовательно передаются через комплексы дыхательной цепи. Высвобождаемая энергия используется для формирования электрохимического протонного градиента, который приводит в действие АТФ-синтазу и обеспечивает синтез молекул АТФ. Именно этот механизм покрывает около 90-95% энергетических потребностей большинства клеток организма [28].

Особое значение митохондриальная функция приобретает в тканях с высоким уровнем энергетического обмена, прежде всего в центральной нервной системе. Несмотря на то, что масса головного мозга составляет лишь около 2% массы тела, в состоянии покоя он потребляет приблизительно 20 % кислорода и 20-25% всей глюкозы организма. Столь высокая потребность в энергии обусловлена необходимостью поддержания мембранного потенциала нейронов, передачи нервных импульсов, функционирования ионных насосов, процессов синаптической передачи и нейропластичности [13].

Нейроны отличаются чрезвычайно высокой зависимостью от эффективного функционирования митохондрий. В отличие от многих других клеток организма, они обладают ограниченными возможностями анаэробного получения энергии и практически полностью зависят от аэробного синтеза АТФ. Даже незначительное снижение эффективности митохондриального дыхания способно приводить к энергетическому дефициту, нарушению работы синапсов, снижению пластичности нейрональных сетей и развитию клеточного стресса [7].

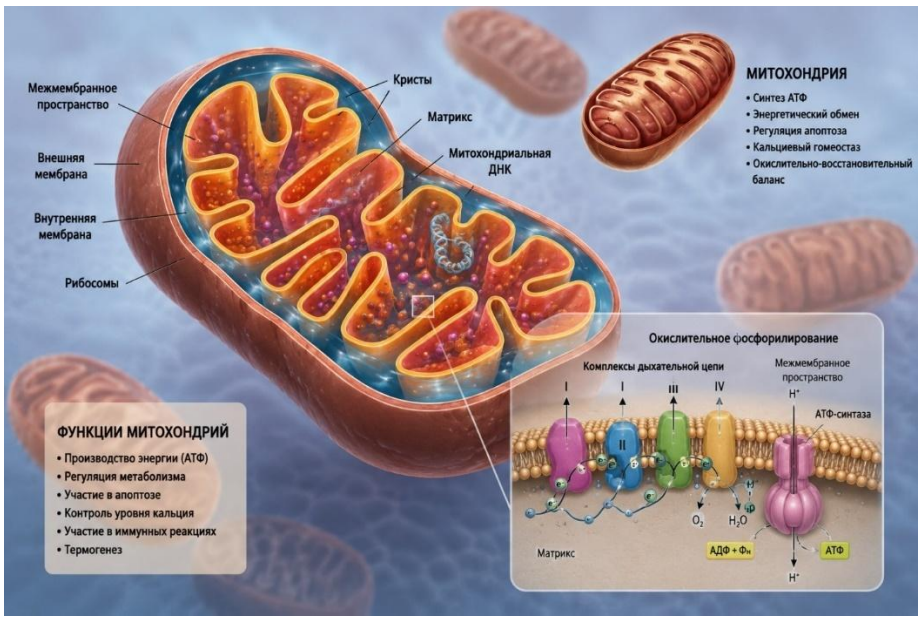


Рисунок 1.

В последние годы представления о функциях митохондрий существенно расширились (Рис.1). Установлено, что эти органеллы активно участвуют в регуляции внутриклеточной концентрации кальция, контролируют образование активных форм кислорода, вовлечены в механизмы врожденного иммунитета, воспалительных реакций и программируемой клеточной гибели. Благодаря этому митохондрии рассматриваются как центральный интегратор метаболических и сигнальных процессов, обеспечивающий адаптацию клетки к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды [13, 16].

Таким образом, современное понимание функций митохондрий значительно выходит за рамки представлений о них исключительно как об энергетических станциях клетки. Их участие в регуляции биоэнергетики, окислительно-восстановительного баланса, кальциевого гомеостаза, воспалительных процессов и клеточной сигнализации позволяет рассматривать митохондрии как центральный интегратор жизненно важных процессов. Нарушение этих механизмов способно приводить к изменениям нейропластичности, функционирования нейрональных сетей и нейромедиаторной передачи, что рассматривается как один из универсальных механизмов развития ряда психических расстройств [4, 6, 17].

Именно поэтому нарушения структуры и функций митохондрий оказывают влияние далеко за пределами энергетического обмена. Современные исследования свидетельствуют, что митохондриальная дисфункция способствует развитию нейровоспаления, усилению оксидативного стресса, нарушению синаптической пластичности и дисрегуляции нейромедиаторных систем. Эти процессы сегодня рассматриваются как общие патогенетические механизмы депрессивных, биполярных, тревожных расстройств, шизофрении и когнитивных нарушений [20, 21, 25].

Почему психиатру необходимо понимать биологию митохондрий?

В течение многих десятилетий психические расстройства преимущественно рассматривались через призму нарушений нейромедиаторной передачи, прежде всего серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем. Однако результаты фундаментальных и клинических исследований последних двух десятилетий свидетельствуют о том, что изменения нейромедиаторного обмена являются лишь одной из составляющих сложного патогенетического процесса. Все большее внимание исследователей привлекают клеточные механизмы, обеспечивающие жизнеспособность и функциональную активность нейронов, среди которых центральное место занимает митохондриальная биоэнергетика [27, 28].

Высокая энергетическая потребность головного мозга делает нейроны особенно чувствительными к нарушениям функции митохондрий. Снижение эффективности синтеза АТФ, усиление оксидативного стресса, нарушение митохондриальной динамики и кальциевого гомеостаза способны приводить к изменениям синаптической передачи, нейропластичности, нейрогенеза и межнейрональной коммуникации. В настоящее время именно эти процессы рассматриваются как важные звенья патогенеза многих психических расстройств [17, 33].

Для клинического психиатра понимание роли митохондрий имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Многие симптомы, с которыми ежедневно сталкивается врач, – хроническая усталость, снижение психической и физической работоспособности, когнитивные нарушения, эмоциональная лабильность, нарушения внимания и мотивации, – могут быть связаны с нарушениями клеточного энергетического обмена. Безусловно, подобные проявления не являются специфическими признаками митохондриальной дисфункции, однако накопленные данные свидетельствуют, что нарушения биоэнергетики способны вносить существенный вклад в их развитие, поддержание и выраженность [34, 35].

Особый интерес представляет тот факт, что митохондрии находятся на пересечении сразу нескольких биологических процессов, имеющих доказанное значение для психиатрии: хронического воспаления, оксидативного стресса, нарушений нейропластичности, нейроэндокринной регуляции и процессов старения мозга. В связи с этим митохондрии рассматриваются как своеобразный интеграционный центр, объединяющий различные патогенетические механизмы психических расстройств [22, 29].

С практической точки зрения понимание митохондриальной биологии способствует формированию более целостного представления о психических расстройствах как о заболеваниях, затрагивающих не только нейромедиаторные системы, но и фундаментальные процессы клеточного метаболизма. Такой подход позволяет по-новому интерпретировать результаты исследований, посвящённых влиянию физической активности, сна, питания, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и хронического воспаления на психическое здоровье, а также объясняет возрастающий интерес к разработке митохондриально-ориентированных терапевтических стратегий [24].

Таким образом, изучение митохондрий постепенно выходит за рамки фундаментальной биологии и становится одним из наиболее перспективных направлений современной биологической психиатрии. Несмотря на то, что многие молекулярные механизмы требуют дальнейшего изучения, уже сегодня очевидно, что понимание клеточной биоэнергетики существенно расширяет представления о патогенезе психических расстройств и открывает новые возможности для поиска биомаркеров и разработки персонализированных методов диагностики и терапии [36].

Митохондрии как регуляторы клеточного гомеостаза.

В последние годы большое внимание уделяется роли митохондрий в регуляции врожденного иммунитета и воспалительных процессов [3]. Поврежденные митохондрии способны высвобождать митохондриальную ДНК (мтДНК), кардиолипин и другие митохондриальные молекулы, которые иммунная система распознает как сигналы клеточного повреждения (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Это приводит к активации врожденного иммунного ответа, инфламмасомы NLRP3 и продукции провоспалительных цитокинов. В настоящее время именно взаимодействие митохондриальной дисфункции, хронического низкоинтенсивного воспаления и оксидативного стресса рассматривается как один из ключевых механизмов, потенциально участвующих в развитии ряда психических расстройств [3, 6].

Еще одной важной особенностью митохондрий является их высокая динамичность. В отличие от статичных органелл, митохондрии непрерывно изменяют свою форму, объединяются (fusion) и разделяются (fission), что обеспечивает адаптацию клетки к изменяющимся энергетическим потребностям и поддержание функциональной целостности митохондриальной сети. Нарушение баланса между процессами слияния и деления сопровождается ухудшением биоэнергетических функций, накоплением поврежденных органелл и повышением восприимчивости клетки к стрессовым воздействиям.

Поддержание качества митохондриального аппарата невозможно без процесса митофагии – селективного удаления поврежденных митохондрий посредством аутофагии. Митофагия обеспечивает обновление митохондриальной популяции, предотвращает накопление функционально неполноценных органелл и поддерживает эффективный энергетический обмен. Нарушение механизмов митофагии приводит к накоплению поврежденных митохондрий, усилению оксидативного стресса и хронического воспаления, что в последние годы рассматривается как один из возможных механизмов старения мозга и развития психических расстройств.

Таким образом, современные представления позволяют рассматривать митохондрии не только как основной источник клеточной энергии, но и как центральный регулятор процессов, обеспечивающих жизнеспособность нейронов, их способность к адаптации и устойчивость к повреждающим воздействиям. Комплексное участие митохондрий в энергетическом обмене, регуляции кальциевого гомеостаза, контроле окислительно-восстановительного баланса, апоптозе, иммунном ответе и механизмах митофагии создает биологическую основу для понимания того, почему митохондриальная дисфункция может играть значимую роль в патогенезе психических расстройств [4].

Митохондриальная дисфункция: от клеточных нарушений к психическим расстройствам

Митохондриальная дисфункция представляет собой совокупность структурных и функциональных нарушений, приводящих к снижению эффективности энергетического обмена, расстройству клеточного гомеостаза и нарушению механизмов адаптации клетки к стрессовым воздействиям. В настоящее время она рассматривается не как изолированное патологическое состояние, а как универсальный патобиологический механизм, участвующий в развитии широкого спектра соматических, неврологических и психических заболеваний.

В основе митохондриальной дисфункции лежит нарушение процессов окислительного фосфорилирования, сопровождающееся снижением продукции аденозинтрифосфата (АТФ). Недостаточное образование АТФ ограничивает энергетические возможности клетки, что особенно критично для тканей с высокой интенсивностью метаболизма, прежде всего головного мозга. Нейроны практически полностью зависят от аэробного синтеза энергии, поэтому даже умеренное снижение эффективности митохондриального дыхания может приводить к нарушению работы ионных насосов, снижению активности синаптической передачи, ухудшению нейропластичности и когнитивных функций.

Одновременно со снижением синтеза АТФ возрастает образование активных форм кислорода (АФК). В физиологических условиях митохондрии являются основным источником АФК, которые выполняют важную сигнальную функцию и участвуют в регуляции клеточного метаболизма. Однако при повреждении компонентов дыхательной цепи продукция АФК значительно увеличивается, вызывая развитие оксидативного стресса. Избыточное накопление свободных радикалов приводит к перекисному окислению

липидов, повреждению белков, нарушению структуры митохондриальной и ядерной ДНК, а также дальнейшему ухудшению функции самих митохондрий. Таким образом формируется самоподдерживающийся патологический круг, при котором митохондриальная дисфункция усиливает оксидативный стресс, а оксидативный стресс, в свою очередь, способствует дальнейшему повреждению митохондрий.

Особое значение имеет повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК). В отличие от ядерной ДНК, мтДНК практически не защищена гистонами и расположена в непосредственной близости от дыхательной цепи, где происходит образование активных форм кислорода. Вследствие этого митохондриальный геном обладает высокой чувствительностью к оксидативному повреждению. Накопление мутаций мтДНК сопровождается нарушением синтеза белков дыхательной цепи, снижением эффективности окислительного фосфорилирования и дальнейшим уменьшением продукции АТФ, формируя дополнительный механизм прогрессирования митохондриальной дисфункции.

В последние годы большое внимание уделяется нарушениям митохондриальной динамики – процессам слияния (fusion) и деления (fission), обеспечивающим поддержание функциональной целостности митохондриальной сети. В физиологических условиях эти процессы находятся в состоянии динамического равновесия и позволяют клетке адаптироваться к изменяющимся энергетическим потребностям, перераспределять митохондрии и своевременно удалять поврежденные органеллы. Смещение данного равновесия приводит к накоплению дисфункциональных митохондрий, нарушению энергетического обмена и снижению устойчивости клетки к стрессовым воздействиям.

Не менее важным компонентом митохондриальной дисфункции является нарушение митофагии – селективного процесса удаления поврежденных митохондрий посредством аутофагии. В норме митофагия обеспечивает постоянное обновление митохондриального аппарата и предотвращает накопление органелл с нарушенной функцией. При снижении эффективности данного механизма в клетке сохраняются поврежденные митохондрии, характеризующиеся низкой продукцией АТФ и повышенным образованием активных форм кислорода. В настоящее время нарушение митофагии рассматривается как один из факторов старения мозга и развития хронических нейродегенеративных и психических заболеваний.



Рисунок 2.

Все больше данных свидетельствует о тесной взаимосвязи митохондриальной дисфункции с хроническим низкоинтенсивным воспалением (Рис.2). Поврежденные митохондрии способны высвобождать митохондриальную ДНК, кардиолипин и другие молекулы, воспринимаемые иммунной системой как сигналы клеточного повреждения (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Это приводит к активации врожденного иммунитета, усилению продукции провоспалительных цитокинов и поддержанию хронического воспалительного процесса. В свою очередь, воспаление дополнительно нарушает митохондриальную функцию, формируя взаимно усиливающийся патологический круг.

Головной мозг особенно чувствителен к последствиям митохондриальной дисфункции. Высокие энергетические потребности нейронов, ограниченные возможности анаэробного метаболизма, высокая интенсивность образования активных форм кислорода и значительное содержание полиненасыщенных жирных кислот делают нервную ткань особенно уязвимой к нарушениям клеточной биоэнергетики. Следствием этого становятся нарушения синаптической передачи, снижение нейропластичности, изменение активности нейромедиаторных систем и ухудшение процессов обучения, памяти и эмоциональной регуляции.

В настоящее время митохондриальная дисфункция рассматривается не как единственная причина психических расстройств, а как один из ключевых биологических механизмов, взаимодействующий с генетическими, эпигенетическими, нейроэндокринными, иммунными и психосоциальными факторами. Именно такое комплексное представление позволяет объяснить, почему нарушения клеточной биоэнергетики обнаруживаются при депрессии, биполярном аффективном расстройстве, шизофрении, тревожных расстройствах и ряде других психопатологических состояний.

Практическое значение для психиатра.

Современные представления о митохондриальной дисфункции позволяют по-новому взглянуть на патогенез психических расстройств. Симптомы, традиционно рассматриваемые как исключительно проявления нарушений нейромедиаторной регуляции, – психическая и физическая утомляемость, снижение мотивации, когнитивный дефицит, эмоциональная нестабильность и нарушение стрессоустойчивости – могут отражать более глубокие изменения клеточного энергетического обмена. Это не означает, что митохондриальная дисфункция является причиной указанных симптомов у каждого пациента, однако накопленные данные свидетельствуют о ее вероятном участии в формировании клинической картины ряда психических заболеваний.

Понимание этих механизмов способствует развитию интегративного подхода к диагностике и лечению психических расстройств, объединяющего достижения нейробиологии, молекулярной медицины и клинической психиатрии. В перспективе это может стать основой для разработки новых биомаркеров, методов ранней диагностики и терапевтических стратегий, направленных на поддержание митохондриальной функции и повышение устойчивости нейронов к повреждающим воздействиям.

Что известно о связи митохондриальной дисфункции с психическими расстройствами.

За последние два десятилетия интерес к изучению митохондриальной дисфункции в психиатрии значительно возрос. Если первоначально нарушения функции митохондрий рассматривались преимущественно в контексте наследственных митохондриальных заболеваний и нейродегенеративных процессов, то современные исследования свидетельствуют об их возможном участии в патогенезе широкого спектра психических расстройств. Экспериментальные, генетические, биохимические и нейровизуализационные исследования показывают, что изменения клеточной биоэнергетики, нарушения работы дыхательной цепи, оксидативный стресс и нейровоспаление могут сопровождать развитие депрессии, биполярного аффективного расстройства, шизофрении, тревожных расстройств и когнитивных нарушений [25].

Следует подчеркнуть, что митохондриальная дисфункция в настоящее время рассматривается не как самостоятельная причина психических заболеваний, а как один из компонентов сложной патогенетической сети. Наряду с генетической предрасположенностью, нарушениями нейромедиаторной регуляции, дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, иммунными механизмами и воздействием хронического стресса она может способствовать снижению адаптационных возможностей нейронов и нарушению их функционирования [23, 24].

Особый интерес представляет тот факт, что митохондрии одновременно участвуют в нескольких процессах, имеющих ключевое значение для работы головного мозга. Они обеспечивают синтез АТФ, регулируют концентрацию внутриклеточного кальция, участвуют в образовании активных форм кислорода, контролируют апоптоз и влияют на врожденный иммунный ответ. Таким образом, нарушение функции митохондрий способно одновременно затрагивать несколько взаимосвязанных биологических систем, что может объяснять многообразие клинических проявлений психических расстройств [27, 28].

Одним из наиболее изученных механизмов является развитие оксидативного стресса. При снижении эффективности работы дыхательной цепи увеличивается вероятность «утечки» электронов и образования активных форм кислорода. В физиологических условиях антиоксидантные системы клетки эффективно нейтрализуют их избыток. Однако при длительном или выраженном нарушении митохондриальной функции возможности антиоксидантной защиты могут оказаться недостаточными. Это сопровождается повреждением липидов клеточных мембран, белков и нуклеиновых кислот, что, в свою очередь, ухудшает функционирование нейронов и способствует дальнейшему прогрессированию митохондриальной дисфункции [1, 22, 32, 34].

Не менее важным звеном считается хроническое нейровоспаление. Поврежденные митохондрии способны высвобождать митохондриальную ДНК, кардиолипин и другие молекулы, которые активируют врожденный иммунный ответ. В результате усиливается продукция провоспалительных цитокинов и изменяется функциональная активность микроглии. Длительное сохранение воспалительной реакции может приводить к нарушению синаптической пластичности, снижению нейрогенеза и изменению межнейрональных взаимодействий, что рассматривается как один из возможных механизмов формирования эмоциональных и когнитивных нарушений [3,10].

В последние годы активно изучается влияние митохондриальной дисфункции на нейропластичность. Поддержание процессов обучения, памяти и адаптации требует значительных энергетических затрат и эффективного функционирования митохондрий. При снижении продукции АТФ нарушается работа ионных насосов, уменьшается эффективность синаптической передачи и ухудшается способность нейронных сетей к функциональной перестройке. Это может проявляться снижением когнитивных функций, ухудшением концентрации внимания, психической истощаемостью и нарушением эмоциональной регуляции [23, 24, 29].

Следует отметить, что результаты исследований не всегда полностью совпадают. Это объясняется различиями в дизайне исследований, неоднородностью обследуемых групп, влиянием возраста пациентов, длительности заболевания, сопутствующей соматической патологии и проводимой фармакотерапии. Кроме того, большинство выявленных изменений не являются специфичными только для психических расстройств и могут наблюдаться при различных хронических заболеваниях. Поэтому интерпретация полученных данных требует осторожности и дальнейших исследований.

Несмотря на существующие ограничения, совокупность современных данных позволяет рассматривать митохондриальную дисфункцию как одно из перспективных направлений современной биологической психиатрии. Изучение механизмов нарушения клеточной биоэнергетики не только расширяет представления о патогенезе психических заболеваний, но и открывает новые возможности для поиска биомаркеров, прогнозирования течения болезни и разработки инновационных терапевтических подходов [33, 36].

Митохондриальная дисфункция при депрессивных расстройствах.

Депрессивные расстройства традиционно рассматриваются как заболевания, связанные с нарушением нейромедиаторной регуляции, прежде всего серотонинергической, норадренергической и дофаминергической систем. Однако накопленные за последние два десятилетия данные свидетельствуют о том, что классическая моноаминовая гипотеза не способна в полной мере объяснить все клинические проявления депрессии. Особый интерес представляют выраженная психическая и физическая истощаемость, снижение инициативы, ощущение утраты жизненной энергии и повышенная утомляемость, которые нередко сохраняются даже после уменьшения выраженности аффективной симптоматики.

Именно этот клинический феномен стал одним из факторов, обусловивших повышенный интерес к изучению митохондриальной дисфункции при депрессивных расстройствах. В клинической практике пациенты нередко описывают свое состояние не только как сниженное настроение, но и как полное отсутствие внутренних ресурсов. Они отмечают невозможность выполнять привычную интеллектуальную работу, ощущение постоянной усталости после незначительной нагрузки, снижение способности концентрировать внимание и принимать решения. Подобные жалобы трудно объяснить исключительно изменением концентрации нейромедиаторов, что побудило исследователей обратиться к изучению механизмов клеточной биоэнергетики [2, 23, 27, 28].

Современные исследования показывают, что у части пациентов с депрессивными расстройствами выявляются признаки нарушения митохондриальной функции, включая снижение активности ферментов дыхательной цепи, уменьшение продукции аденозинтрифосфата (АТФ), повышение уровня оксидативного стресса и изменение экспрессии генов, регулирующих митохондриальный метаболизм. Хотя эти изменения не являются специфичными для депрессии и обнаруживаются не у всех пациентов, их воспроизводимость в различных исследованиях позволяет рассматривать митохондриальную дисфункцию как один из значимых биологических компонентов заболевания [2, 23, 24].

Дополнительным подтверждением участия митохондриальной дисфункции в патогенезе депрессии являются результаты исследований митохондриальной ДНК. В ряде систематических обзоров и метаанализов показано, что у пациентов с депрессивными расстройствами могут выявляться изменения числа копий митохондриальной ДНК, отражающие нарушение процессов митохондриального биогенеза и клеточной адаптации к энергетическому дефициту. Несмотря на неоднозначность отдельных результатов, эти данные подтверждают связь нарушений митохондриального гомеостаза с развитием депрессивной симптоматики и рассматриваются как перспективное направление поиска биомаркеров депрессии [2].

Особое внимание привлекает взаимосвязь между митохондриальной дисфункцией и нарушением нейропластичности. Поддержание процессов обучения, памяти, эмоциональной адаптации и формирования новых синаптических связей требует значительных энергетических затрат. При недостаточной продукции АТФ эффективность этих процессов снижается, что может способствовать ухудшению когнитивных функций, формированию ангедонии и снижению способности адаптироваться к стрессовым воздействиям [23, 28].

Дополнительным механизмом считается развитие хронического оксидативного стресса. Повышенное образование активных форм кислорода приводит к повреждению липидов мембран, белков и митохондриальной ДНК, усиливая нарушения энергетического обмена. Одновременно активируются воспалительные сигнальные пути, увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, которые способны изменять обмен нейромедиаторов и снижать синтез нейротрофических факторов, включая мозговой нейротрофический фактор (BDNF). В результате формируется сложная взаимосвязь между митохондриальной дисфункцией, нейровоспалением и нарушением нейропластичности [1, 9, 15, 28, 30].

Интересно, что некоторые современные антидепрессанты, помимо влияния на моноаминергические системы, способны опосредованно воздействовать на митохондриальную функцию. В экспериментальных исследованиях показано улучшение активности отдельных комплексов дыхательной цепи, уменьшение выраженности оксидативного стресса и повышение уровня BDNF. Однако клиническое значение этих эффектов продолжает изучаться, а имеющиеся данные пока не позволяют рассматривать влияние на митохондрии как самостоятельный механизм действия антидепрессантов [5, 26].

Таким образом, современные представления позволяют рассматривать депрессивные расстройства как мультифакторное заболевание, в патогенезе которого взаимодействуют нарушения нейромедиаторной передачи, дисрегуляция стресс-реализующих систем, хроническое воспаление, изменения нейропластичности и митохондриальная дисфункция. Последняя не является единственной причиной депрессии, однако может существенно влиять на выраженность симптомов, особенно связанных с психической истощаемостью, когнитивными нарушениями и снижением адаптационных возможностей организма [23, 24, 28].

Практическое значение митохондриальной концепции депрессии для врача-психиатра

Современные данные о роли митохондриальной дисфункции существенно расширяют представления о патогенезе депрессивных расстройств и позволяют по-новому интерпретировать ряд клинических симптомов, традиционно рассматриваемых исключительно как проявления нарушений нейромедиаторного обмена. В первую очередь это касается выраженной психической и физической истощаемости, снижения мотивации, ухудшения концентрации внимания, замедления мышления и снижения толерантности к интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам [2, 23, 24, 28].

Следует отметить, что субъективные жалобы пациентов на «полное отсутствие сил», «ощущение внутренней пустоты» или «невозможность заставить себя выполнять даже привычную работу» далеко не всегда отражают только эмоциональные переживания. Например: «Доктор, я не могу сказать, что мне только грустно. Такое ощущение, будто внутри закончилась энергия. Мне трудно думать, трудно вставать с постели, трудно даже захотеть что-то сделать…». Именно такие жалобы пациентов заставили исследователей выйти за рамки классической моноаминовой гипотезы и обратить внимание на процессы клеточной биоэнергетики.

Современные экспериментальные данные позволяют предположить, что подобные симптомы могут быть связаны с нарушением клеточного энергетического обмена, снижением эффективности работы митохондрий и развитием локального энергетического дефицита в наиболее активных нейрональных сетях. Вместе с тем такая связь остается предметом интенсивных исследований и не означает, что митохондриальная дисфункция является единственной причиной этих клинических проявлений [10, 23, 24, 28].

Для практикующего психиатра понимание роли митохондрий имеет важное значение прежде всего при комплексной оценке состояния пациента. Современная концепция депрессии предполагает рассмотрение заболевания как результата взаимодействия нескольких биологических систем, включая нейромедиаторную регуляцию, нейроэндокринные механизмы, иммунную систему, процессы нейропластичности и клеточную биоэнергетику. Такой подход способствует более целостному пониманию заболевания и позволяет учитывать влияние соматического состояния, образа жизни и хронического стресса на течение депрессии [23, 24, 32].

Особое внимание в последние годы уделяется факторам, способным косвенно влиять на митохондриальную функцию. К ним относятся полноценный сон, регулярная физическая активность, рациональное питание, контроль метаболических нарушений и снижение уровня хронического стресса. Хотя эффективность этих мероприятий не объясняется исключительно

улучшением работы митохондрий, накопленные данные свидетельствуют, что они способны положительно влиять на клеточный энергетический обмен, уменьшать выраженность оксидативного стресса и способствовать улучшению нейропластичности. Поэтому их следует рассматривать как важное дополнение к стандартной терапии депрессивных расстройств, а не как альтернативу медикаментозному лечению [1, 5, 19, 28].

Не менее перспективным направлением является поиск биомаркеров митохондриальной дисфункции. В настоящее время изучаются изменения уровня лактата, показатели окислительно-восстановительного баланса, содержание митохондриальной ДНК, а также особенности энергетического метаболизма, выявляемые с помощью современных методов нейровизуализации и молекулярной диагностики. Несмотря на значительный научный интерес, ни один из этих показателей пока не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для рутинного применения в клинической практике. Однако дальнейшее развитие этого направления может способствовать более точной диагностике, прогнозированию течения заболевания и персонализации терапии [2, 12, 23, 24].

Таким образом, митохондриальная концепция не заменяет существующие представления о патогенезе депрессии, а дополняет их, интегрируя достижения молекулярной биологии, нейронаук и клинической психиатрии. Она позволяет рассматривать депрессивное расстройство как заболевание, при котором нарушения клеточной биоэнергетики могут вносить вклад в развитие отдельных симптомов и влиять на течение болезни. Это открывает новые возможности для фундаментальных исследований и поиска терапевтических стратегий, направленных на улучшение функционирования нейронов и сохранение их энергетического потенциала [5, 19, 23, 24].

Митохондриальная дисфункция при биполярном аффективном расстройстве

Биполярное аффективное расстройство (БАР) представляет собой хроническое психическое заболевание, характеризующееся чередованием эпизодов депрессии, мании или гипомании, а также периодов ремиссии. Несмотря на значительный прогресс в изучении нейробиологических механизмов БАР, его патогенез остается предметом активных исследований. Наряду с нарушениями нейромедиаторной регуляции, генетическими факторами и изменениями нейропластичности все большее внимание уделяется роли митохондриальной дисфункции и нарушений клеточного энергетического обмена [8, 11].

Интерес к митохондриям при БАР обусловлен особенностями клинической картины заболевания. В отличие от униполярной депрессии, при которой преобладают симптомы психомоторной заторможенности и энергетического дефицита, при маниакальных состояниях наблюдаются повышенная психическая и двигательная активность, снижение потребности во сне, ускорение мышления, повышенная речевая продукция и ощущение избытка сил. Такое чередование противоположных состояний позволило предположить, что при БАР могут нарушаться механизмы регуляции клеточной биоэнергетики, а не только снижаться продукция энергии [12, 20].

Современные исследования свидетельствуют, что у пациентов с БАР выявляются изменения структуры и функции митохондрий, снижение эффективности окислительного фосфорилирования, нарушения активности отдельных комплексов дыхательной цепи и изменение экспрессии генов, регулирующих энергетический обмен. Кроме того, описаны признаки повышенного оксидативного стресса, изменения концентрации лактата и нарушения кальциевого гомеостаза, что указывает на вовлечение митохондрий в патогенез заболевания [21, 26, 27].

Особое значение имеет способность митохондрий регулировать внутриклеточный обмен кальция. Кальциевые ионы играют ключевую роль в генерации нервного импульса, высвобождении нейромедиаторов и процессах синаптической пластичности. Нарушение митохондриального контроля кальциевого обмена может приводить к изменению возбудимости нейронов и нарушению межнейрональной коммуникации, что рассматривается как один из возможных механизмов развития аффективной нестабильности [20, 25].

Другим важным направлением исследований является изучение митохондриальной динамики – процессов слияния (fusion), деления (fission) и митофагии. В норме эти процессы обеспечивают обновление митохондриальной сети и поддержание оптимального энергетического состояния клетки. При БАР описаны нарушения баланса между слиянием и делением митохондрий, что может способствовать накоплению функционально неполноценных органелл, усилению оксидативного стресса и снижению эффективности продукции АТФ [26, 27, 28].

Интерес представляют данные о влиянии нормотимических препаратов на митохондриальную функцию. Наиболее изученным является литий, который, помимо стабилизации аффективного состояния, способен оказывать нейропротективное действие. Экспериментальные исследования показывают, что литий может способствовать снижению выраженности оксидативного стресса, улучшению митохондриальной

функции, повышению экспрессии факторов нейропластичности и уменьшению апоптоза. Аналогичные эффекты в различной степени обсуждаются и для некоторых противоэпилептических препаратов, применяемых в качестве нормотимиков. Однако большинство этих данных получено в экспериментальных моделях, и их клиническое значение продолжает уточняться [2, 21, 26].

Следует подчеркнуть, что митохондриальная дисфункция не рассматривается как специфический диагностический признак БАР. Вероятнее всего, она представляет собой один из универсальных механизмов нарушения функционирования нейронов, который взаимодействует с генетическими, нейрохимическими, иммунными и эндокринными факторами. Именно комплексное влияние этих процессов, по-видимому, определяет клиническое разнообразие заболевания и индивидуальные особенности его течения [20, 21, 23].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между митохондриальной функцией и патогенезом биполярного аффективного расстройства. Хотя многие механизмы остаются недостаточно изученными, накопленные результаты позволяют рассматривать митохондрии как важное звено в регуляции нейрональной активности, эмоциональной стабильности и процессов нейропластичности. Дальнейшие исследования могут способствовать созданию новых подходов к диагностике и лечению БАР, основанных на коррекции нарушений клеточного энергетического обмена [21, 23, 26].

Практическое значение для врача-психиатра

С позиций современной психиатрии митохондриальная концепция БАР помогает объяснить не только наличие депрессивных симптомов, но и особенности маниакальных состояний, при которых наблюдается выраженное изменение энергетического поведения пациента. Важно понимать, что субъективное ощущение «неиссякаемой энергии» при мании не обязательно отражает эффективную работу митохондрий. Напротив, некоторые исследователи предполагают, что это состояние может сопровождаться нерациональным расходованием энергетических ресурсов, усилением оксидативного стресса и последующим истощением клеточных механизмов адаптации [20, 21, 27].

Практическое значение этих данных заключается в том, что они подчеркивают необходимость комплексного подхода к лечению БАР, включающего не только фармакотерапию, но и меры по поддержанию общего метаболического здоровья пациента: нормализацию сна, регулярную физическую активность, коррекцию сопутствующих метаболических нарушений и снижение воздействия хронического стресса. Хотя влияние этих вмешательств непосредственно на митохондриальную функцию еще активно изучается, они рассматриваются как важные компоненты современной стратегии ведения пациентов [5, 19, 21, 26].

Митохондриальная дисфункция при шизофрении

Шизофрения является хроническим психическим расстройством, характеризующимся сочетанием позитивной симптоматики (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления), негативных симптомов (эмоциональное обеднение, снижение мотивации, социальная отгороженность) и когнитивных нарушений. Несмотря на значительный прогресс в изучении заболевания, его патогенез остается многофакторным и включает генетические, нейрохимические, иммунологические и нейроразвивающиеся механизмы. В последние годы все большее внимание уделяется роли митохондриальной дисфункции как одного из факторов, способных влиять на функционирование нейрональных сетей [4, 20, 23, 35].

Интерес к изучению митохондрий при шизофрении обусловлен тем, что головной мозг отличается исключительно высокой потребностью в энергии. Поддержание мембранного потенциала, генерация потенциалов действия, высвобождение нейромедиаторов и процессы синаптической пластичности требуют постоянного синтеза АТФ. Даже незначительное снижение эффективности клеточного энергетического обмена может нарушать согласованную работу нейрональных сетей, особенно в структурах, обеспечивающих когнитивные функции и исполнительный контроль [23, 24, 25].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у части пациентов с шизофренией выявляются изменения активности ферментов дыхательной цепи, нарушения процессов окислительного фосфорилирования, увеличение продукции активных форм кислорода и признаки повреждения митохондриальной ДНК. Кроме того, описаны изменения экспрессии генов, связанных с митохондриальным метаболизмом, а также нарушения митохондриальной динамики и процессов митофагии. Следует отметить, что выраженность этих изменений значительно варьирует между пациентами, что отражает биологическую неоднородность шизофрении [4, 14, 20, 23, 27, 35].

Одним из наиболее изученных механизмов считается оксидативный стресс. Избыточное образование активных форм кислорода при недостаточной эффективности антиоксидантной защиты приводит к повреждению клеточных

мембран, белков и нуклеиновых кислот. Особую чувствительность к оксидативному стрессу проявляют нейроны префронтальной коры и гиппокампа – структур, играющих важную роль в обеспечении когнитивных функций, рабочей памяти и эмоциональной регуляции. Нарушение их функционирования рассматривается как один из факторов формирования когнитивного дефицита при шизофрении [1, 4, 22, 23, 32].

Важное место в современной концепции заболевания занимает нарушение нейропластичности. Поддержание процессов формирования и перестройки синаптических контактов требует значительных энергетических затрат. При снижении эффективности митохондриального метаболизма уменьшается доступность АТФ, что может отрицательно влиять на процессы обучения, памяти и адаптации нейрональных сетей. Наряду с этим хроническое нейровоспаление и дисфункция микроглии способны усиливать повреждение митохондрий, формируя замкнутый круг патологических изменений [3, 8, 10, 11, 15].

Особый интерес представляют исследования взаимодействия митохондриальной дисфункции с дофаминергической и глутаматергической системами. Считается, что энергетический дефицит может изменять чувствительность нейронов к нейромедиаторам, нарушать высвобождение глутамата и ГАМК, а также влиять на активность дофаминергических путей. Эти процессы могут способствовать развитию как позитивной, так и негативной симптоматики, однако их причинно-следственные связи пока окончательно не установлены [4, 12, 20, 23].

Влияние антипсихотических препаратов на митохондриальную функцию остается предметом дискуссии. Экспериментальные исследования показывают, что различные препараты могут по-разному воздействовать на митохондриальный метаболизм. Некоторые антипсихотики демонстрируют потенциальные нейропротективные свойства, тогда как другие при определенных условиях способны изменять активность дыхательной цепи и усиливать оксидативный стресс. Клиническое значение этих эффектов окончательно не определено и требует дальнейших исследований [20, 23, 27].

Таким образом, современные данные позволяют рассматривать митохондриальную дисфункцию как один из важных компонентов патогенеза шизофрении. Наиболее вероятно, что нарушения клеточной биоэнергетики взаимодействуют с генетическими, нейрохимическими и иммунными механизмами, способствуя развитию когнитивных нарушений, негативной симптоматики и снижению функциональной активности нейрональных сетей. Дальнейшее изучение этих процессов может способствовать разработке новых биомаркеров и терапевтических подходов, направленных на сохранение энергетического потенциала нервной ткани [4, 12, 20, 23, 35].

Практическое значение для врача-психиатра

Современные представления о митохондриальной дисфункции позволяют по-новому взглянуть на происхождение когнитивного дефицита и негативной симптоматики при шизофрении. Если позитивные симптомы традиционно связывают преимущественно с нарушением дофаминергической передачи, то стойкое снижение когнитивных функций, ухудшение внимания, нарушение мышления, снижение инициативы и социальной активности, вероятно, формируются под влиянием более широкого комплекса биологических процессов, включая нарушения клеточного энергетического обмена [4, 20, 23, 35].

Для практикующего психиатра это означает необходимость комплексной оценки состояния пациента, учитывающей не только выраженность психопатологических симптомов, но и соматическое здоровье, уровень физической активности, качество сна и наличие метаболических нарушений. У пациентов с шизофренией значительно чаще встречаются ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и другие состояния, которые сами по себе способны ухудшать функцию митохондрий и усиливать энергетический дефицит [23, 24, 32].

На сегодняшний день отсутствуют методы лечения, направленные непосредственно на коррекцию митохондриальной дисфункции при шизофрении, эффективность которых была бы убедительно доказана в крупных клинических исследованиях. Однако понимание роли клеточной биоэнергетики способствует развитию новых направлений исследований, ориентированных на поиск биомаркеров заболевания, разработку персонализированных подходов к терапии и изучение потенциальных нейропротективных стратегий [4, 5, 19, 23].

Митохондриальная дисфункция при тревожных расстройствах и когнитивных нарушениях

Тревожные расстройства относятся к числу наиболее распространенных психических заболеваний и характеризуются стойким чувством тревоги, внутреннего напряжения, повышенной настороженностью и нарушением адаптации к стрессовым воздействиям. Несмотря на различия между генерализованным тревожным расстройством, паническим расстройством, социальной тревогой и другими клиническими формами, современные исследования свиде-

тельствуют о наличии общих биологических механизмов, включающих дисрегуляцию стресс-реализующих систем, нарушения нейропластичности, нейровоспаление и изменения клеточного энергетического обмена [22, 23, 28, 30].

В последние годы накоплены данные, позволяющие предположить участие митохондриальной дисфункции в формировании тревожной симптоматики. Экспериментальные исследования показывают, что хронический стресс сопровождается изменением морфологии митохондрий, снижением эффективности окислительного фосфорилирования, повышенным образованием активных форм кислорода и нарушением процессов митофагии [9, 22, 28, 30, 32]. Эти изменения могут приводить к снижению энергетического потенциала нейронов, особенно в структурах лимбической системы, участвующих в регуляции эмоциональных реакций [9, 22, 28].

Особое значение имеет взаимосвязь между митохондриальной функцией и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью. При хронической активации стрессовой реакции повышается уровень глюкокортикоидов, которые при длительном воздействии способны нарушать митохондриальный метаболизм, усиливать оксидативный стресс и снижать эффективность антиоксидантной защиты [28, 30, 32]. В свою очередь, повреждение митохондрий может усиливать воспалительные процессы и изменять реактивность нейрональных сетей, поддерживая патологический круг хронической тревоги [8, 9, 15, 29, 30].

Когнитивные нарушения различной степени выраженности наблюдаются как при тревожных расстройствах, так и при большинстве других психических заболеваний [23, 24]. Наиболее часто страдают внимание, рабочая память, скорость обработки информации и исполнительные функции. Эти процессы требуют значительных энергетических затрат, поскольку сопровождаются высокой активностью нейрональных сетей префронтальной коры, гиппокампа и других структур головного мозга [23, 24, 28].

Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении когнитивных функций благодаря постоянному синтезу АТФ, регуляции внутриклеточного кальциевого обмена и поддержанию синаптической пластичности [22, 23, 24]. При снижении эффективности митохондриального метаболизма уменьшается энергетическое обеспечение процессов передачи нервного импульса, нарушается работа ионных насосов и снижается способность нейрональных сетей к адаптивной перестройке [22, 23, 24, 28]. Это может проявляться ухудшением концентрации внимания, снижением скорости мышления, повышенной психической утомляемостью и уменьшением способности к обучению [23, 24, 28].

Отдельного внимания заслуживает влияние хронического оксидативного стресса на когнитивные функции. Избыточное образование активных форм кислорода способствует повреждению липидов клеточных мембран, белков и митохондриальной ДНК, нарушая работу нейронов и снижая эффективность межклеточного взаимодействия [1, 8, 22, 32, 33]. Параллельно хроническое нейровоспаление может угнетать процессы нейрогенеза в гиппокампе и ухудшать долговременную потенциацию – один из основных механизмов обучения и формирования памяти [10, 11, 15, 29, 30].

Следует отметить, что выявленные изменения не являются специфичными исключительно для тревожных расстройств или когнитивных нарушений. Аналогичные механизмы описаны при депрессии, биполярном аффективном расстройстве, шизофрении, нейродегенеративных заболеваниях и ряде соматических состояний [21, 23, 27, 30, 32]. Это позволяет рассматривать митохондриальную дисфункцию как универсальный механизм нарушения функционирования нервной системы, степень клинического проявления которого определяется взаимодействием генетических, иммунных, нейрохимических и средовых факторов.

Таким образом, современные исследования свидетельствуют, что нарушения митохондриальной функции могут вносить существенный вклад в развитие тревожной симптоматики и когнитивных расстройств. Несмотря на отсутствие окончательных доказательств причинно-следственной связи, накопленные данные подтверждают перспективность дальнейшего изучения клеточной биоэнергетики как одного из ключевых направлений современной психиатрии и нейронаук [22, 24, 28, 30].

Практическое значение для врача-психиатра

Современное понимание роли митохондрий позволяет рассматривать жалобы пациентов на повышенную психическую утомляемость, снижение концентрации внимания, ощущение «затуманенности мышления» и ухудшение памяти не только как субъективные проявления тревоги, но и как возможное отражение нарушений клеточной биоэнергетики [23, 24, 28]. Это особенно важно при оценке пациентов с хроническими тревожными расстройствами, у которых когнитивные жалобы нередко сохраняются даже после уменьшения выраженности эмоциональных симптомов [23, 28].

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день отсутствуют биомаркеры митохондриальной дисфункции, рекомендованные для рутинной диагностики тревожных расстройств. Однако накопленные данные указывают на необхо-

димость комплексного подхода к ведению пациентов, включающего оценку качества сна, уровня физической активности, метаболического здоровья и факторов хронического стресса [12, 22, 24]. Эти компоненты оказывают влияние не только на общее состояние организма, но и на процессы клеточного энергетического обмена [23, 28].

Особое внимание следует уделять немедикаментозным методам лечения, эффективность которых подтверждена клиническими исследованиями. Регулярные аэробные физические нагрузки, нормализация режима сна, когнитивно-поведенческая терапия и рациональное питание способны уменьшать выраженность тревожной симптоматики и улучшать когнитивное функционирование [22, 23, 28]. Хотя положительное влияние этих вмешательств нельзя объяснить исключительно улучшением работы митохондрий, современные исследования позволяют предположить, что оптимизация клеточного энергетического обмена может быть одним из механизмов их терапевтического действия [22, 23, 28].

Митохондрии как универсальное звено патогенеза психических расстройств

Современные достижения молекулярной биологии, нейронаук и психиатрии свидетельствуют о том, что митохондриальная дисфункция не ограничивается каким-либо одним психическим заболеванием. Напротив, нарушения клеточной биоэнергетики выявляются при депрессивных, тревожных, биполярных, психотических и ряде нейродегенеративных расстройств [21, 27, 28, 31, 32]. Несмотря на различия клинической картины, многие из этих состояний характеризуются сходными изменениями энергетического метаболизма, оксидативного статуса, нейровоспалительных процессов и нейропластичности. Это позволяет рассматривать митохондриальную дисфункцию как одно из универсальных звеньев патогенеза психических заболеваний.

Концепция универсальности митохондриальных нарушений основывается на многофункциональной роли митохондрий в жизнедеятельности клетки. Помимо синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), митохондрии участвуют в регуляции внутриклеточного кальциевого обмена, контролируют образование активных форм кислорода, обеспечивают процессы апоптоза, участвуют в работе врожденной иммунной системы и регулируют механизмы клеточной адаптации к стрессу [22, 23, 24, 32]. Следовательно, нарушение функций митохондрий неизбежно отражается сразу на нескольких взаимосвязанных биологических процессах [22, 23].

Одним из наиболее устойчиво воспроизводимых феноменов при психических расстройствах является энергетический дефицит нейронов. Даже незначительное снижение эффективности работы дыхательной цепи может уменьшать продукцию АТФ, нарушать функционирование ионных насосов и ухудшать синаптическую передачу [27, 28]. Особенно чувствительными к подобным изменениям оказываются структуры головного мозга с высокой метаболической активностью – префронтальная кора, гиппокамп, поясная кора и базальные ганглии [23, 24, 28]. Именно дисфункция этих областей ассоциируется с развитием когнитивных нарушений, эмоциональной дисрегуляции и снижением исполнительных функций [23, 24, 28].

Вторым универсальным механизмом является оксидативный стресс. При нарушении работы дыхательной цепи увеличивается вероятность преждевременного взаимодействия электронов с кислородом, сопровождающегося образованием активных форм кислорода. В физиологических условиях они выполняют сигнальную функцию, однако при их избыточном накоплении развивается повреждение клеточных мембран, белков, липидов и митохондриальной ДНК [1, 22, 32, 34]. Усиление оксидативного стресса, в свою очередь, еще больше ухудшает функцию митохондрий, формируя самоподдерживающийся патологический круг [22, 33].

Не менее важным звеном является хроническое нейровоспаление. Поврежденные митохондрии способны высвобождать молекулы, активирующие врожденный иммунный ответ, включая митохондриальную ДНК и кардиолипин [8, 15, 22, 29, 30]. Это приводит к активации микроглии, повышению продукции провоспалительных цитокинов и нарушению межклеточной коммуникации [3, 10, 11]. Хроническое воспаление оказывает отрицательное влияние на нейропластичность, способствует снижению нейрогенеза и поддерживает длительное существование патологических изменений в центральной нервной системе [8, 10, 15, 30, 32].

Еще одним общим механизмом является нарушение митохондриальной динамики. В норме митохондрии постоянно проходят процессы слияния (*fusion*), деления (*fission*) и митофагии, обеспечивая обновление митохондриальной сети и удаление поврежденных органелл. Нарушение этих процессов приводит к накоплению функционально неполноценных митохондрий, усилению оксидативного стресса и дальнейшему снижению продукции энергии [22, 23, 24]. Все больше исследований указывают на то, что дефекты митохондриальной динамики могут наблюдаться при различных психических и нейродегенеративных заболеваниях [19, 31, 38].

В последние годы активно обсуждается концепция митохондрий как интегратора стрес-

совых воздействий. Хронический психосоциальный стресс, нарушения сна, гиподинамия, несбалансированное питание, воспалительные процессы и метаболические заболевания способны изменять работу митохондрий [22, 23, 28, 30, 32]. В свою очередь, митохондриальная дисфункция снижает адаптационные возможности нейронов и делает их более уязвимыми к воздействию неблагоприятных факторов [24, 28]. Таким образом, митохондрии могут рассматриваться как важное звено, связывающее генетическую предрасположенность, влияние окружающей среды и развитие психопатологических симптомов.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что существующие данные не позволяют считать митохондриальную дисфункцию универсальной причиной психических заболеваний. Вероятнее всего, она представляет собой один из взаимосвязанных компонентов сложной патогенетической сети, включающей генетические особенности, нарушения нейромедиаторной передачи, иммунную дисрегуляцию, эндокринные изменения и факторы внешней среды [22, 24, 28, 30]. Именно взаимодействие этих механизмов определяет клиническое разнообразие психических расстройств и индивидуальные особенности их течения [21, 31].

Несмотря на сохраняющиеся дискуссии, трансдиагностический подход к изучению митохондриальной функции открывает новые перспективы для современной психиатрии. Поиск общих биологических механизмов различных психических заболеваний может способствовать разработке универсальных биомаркеров, совершенствованию методов ранней диагностики, персонализации терапии и созданию новых стратегий профилактики [12, 23, 24]. В этом контексте митохондрии рассматриваются не только как источник клеточной энергии, но и как один из ключевых регуляторов функциональной устойчивости нервной системы [22, 23, 24].

Терапевтические перспективы и направления дальнейших исследований

Стремительное развитие молекулярной биологии, нейронаук и психиатрии существенно расширило представления о роли митохондрий в функционировании центральной нервной системы. Если первоначально митохондриальная дисфункция рассматривалась преимущественно как следствие патологического процесса, то современные исследования позволяют предположить, что нарушения клеточной биоэнергетики могут активно участвовать в формировании и прогрессировании психических расстройств [22, 24]. Это обусловило появление нового направления исследований, ориентированного на разработку терапевтических подходов, направленных на сохранение или восстановление митохондриальной функции [5, 19, 23].

Одной из наиболее перспективных задач современной психиатрии является поиск надежных биомаркеров митохондриальной дисфункции. В настоящее время изучаются уровень лактата, содержание митохондриальной ДНК, показатели окислительно-восстановительного статуса, особенности энергетического метаболизма, выявляемые с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, а также молекулярные маркеры митохондриального биогенеза [2, 12, 23, 24]. Однако ни один из этих показателей пока не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для широкого применения в клинической практике [12, 23, 24]. Разработка валидированных биомаркеров позволит в будущем повысить точность диагностики, оценивать риск развития заболевания и контролировать эффективность проводимой терапии [12, 23, 24].

Важным направлением является изучение препаратов, способных оказывать положительное влияние на митохондриальную функцию. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что некоторые психотропные препараты могут частично уменьшать выраженность оксидативного стресса, улучшать работу отдельных комплексов дыхательной цепи и стимулировать процессы нейропластичности [5, 23, 26]. Кроме того, продолжается изучение соединений, потенциально влияющих на митохондриальный метаболизм, включая коэнзим Q10, ацетил-L-карнитин, никотинамид-адениндинуклеотид (NAD^+) и его предшественники, α-липоевую кислоту, а также некоторые антиоксиданты [5, 6, 7, 16, 19, 26]. Несмотря на многообещающие результаты экспериментальных исследований, убедительных доказательств их эффективности при большинстве психических расстройств пока недостаточно, что требует проведения крупных рандомизированных клинических исследований [5, 6, 19, 26].

Особый интерес представляет влияние немедикаментозных вмешательств на митохондриальную функцию. Регулярные аэробные физические нагрузки, полноценный сон, рациональное питание, контроль массы тела и снижение хронического стресса способны улучшать клеточный энергетический обмен, стимулировать митохондриальный биогенез и уменьшать выраженность оксидативного стресса [22, 23, 28, 32]. Хотя эти вмешательства оказывают комплексное воздействие на организм, а не только на митохондрии, именно они сегодня рассматриваются как наиболее обоснованные способы поддержания метаболического здоровья и повышения функциональной устойчивости нервной системы [22, 23, 28].

Перспективным направлением является развитие персонализированной психиатрии. Современные методы геномного, транскриптом-

ного, протеомного и метаболомного анализа позволяют глубже изучать индивидуальные особенности энергетического обмена и выявлять биологические подтипы психических расстройств [12, 14, 23, 24]. В дальнейшем это может способствовать выбору наиболее эффективной терапии с учетом молекулярных особенностей конкретного пациента [12, 23].

Не менее важную роль в ближайшие годы могут сыграть технологии искусственного интеллекта и машинного обучения. Интеграция клинических данных, результатов нейровизуализации, генетических исследований и показателей энергетического обмена открывает новые возможности для создания моделей прогнозирования течения психических расстройств, оценки риска рецидивов и подбора персонализированного лечения. Использование искусственного интеллекта может значительно ускорить анализ больших массивов биомедицинской информации и способствовать выявлению новых закономерностей, недоступных традиционным статистическим методам.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что большинство современных исследований носит экспериментальный характер. Многие результаты получены на клеточных культурах, животных моделях или в небольших клинических исследованиях [5, 19, 23]. Кроме того, психические расстройства отличаются высокой биологической неоднородностью, что затрудняет экстраполяцию полученных данных на всю популяцию пациентов [21, 22, 24]. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на проведение крупных многоцентровых клинических испытаний, разработку стандартизированных методов оценки митохондриальной функции и изучение долгосрочной эффективности потенциальных митохондриально-ориентированных вмешательств [5, 12, 23].

Таким образом, исследования митохондриальной дисфункции формируют новое междисциплинарное направление современной психиатрии, объединяющее достижения фундаментальной биологии, нейронаук и клинической медицины. Полученные данные открывают новые возможности для ранней диагностики, поиска биомаркеров, разработки персонализированных терапевтических подходов и профилактики психических расстройств [5, 12, 23, 24].

Заключение.

Митохондрии давно перестали рассматриваться исключительно как «энергетические станции» клетки. Современные достижения молекулярной биологии, нейронаук и клинической психиатрии свидетельствуют о том, что они представляют собой сложные регуляторные органеллы, участвующие в поддержании клеточного энергетического обмена, кальциевого гомеостаза, окислительно-восстановительного баланса, процессах апоптоза, врожденного иммунного ответа и нейропластичности. Благодаря столь широкому спектру функций митохондрии оказывают существенное влияние на работу нервной системы и процессы адаптации головного мозга к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды.

Анализ современных экспериментальных и клинических исследований показывает, что митохондриальная дисфункция может быть вовлечена в патогенез широкого спектра психических расстройств, включая депрессивные, биполярные, тревожные и психотические заболевания. Несмотря на различия клинической картины, для этих состояний характерно наличие общих патофизиологических механизмов: снижение эффективности синтеза АТФ, развитие оксидативного стресса, нарушение митохондриальной динамики, хроническое нейровоспаление, снижение нейропластичности и нарушение кальциевого гомеостаза. Эти процессы формируют единый трансдиагностический континуум, позволяющий рассматривать митохондриальную дисфункцию как одно из универсальных звеньев патогенеза психических заболеваний.

Вместе с тем накопленные данные не позволяют считать нарушения функции митохондрий самостоятельной причиной развития психической патологии. Наиболее вероятно, что митохондриальная дисфункция представляет собой один из компонентов сложной биологической сети, взаимодействующей с генетическими, нейрохимическими, иммунологическими, эндокринными и средовыми факторами. Именно такое понимание соответствует современной биопсихосоциальной модели психических расстройств и отражает сложность их патогенеза.

Практическое значение исследований митохондрий заключается в расширении представлений о механизмах формирования психопатологической симптоматики, особенно психической и физической истощаемости, когнитивного дефицита и нарушений эмоциональной регуляции. Изучение клеточной биоэнергетики открывает перспективы для поиска новых биомаркеров, разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению, а также оценки эффективности комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий.

В последние годы активно развивается направление митохондриально-ориентированной терапии, включающее исследование фармакологических средств, влияющих на энергетический обмен, оксидативный стресс и процессы митохондриального биогенеза. Одновременно возрастает интерес к роли немедикаментозных вмешательств – регулярной физической активности,

полноценного сна, рационального питания и коррекции метаболических нарушений – как факторов, способных поддерживать клеточный энергетический обмен и функциональную устойчивость нервной системы. Однако большинство предлагаемых подходов требует дальнейшей клинической валидации, а их эффективность должна быть подтверждена в крупных рандомизированных исследованиях.

Перспективы дальнейших исследований связаны с интеграцией методов молекулярной биологии, нейровизуализации, генетики, метаболомики и технологий искусственного интеллекта для более глубокого изучения механизмов митохондриальной дисфункции. Такой междисциплинарный подход позволит не только уточнить роль митохондрий в патогенезе психических расстройств, но и приблизить создание новых методов ранней диагностики, прогнозирования течения заболеваний и персонализированной терапии.

Таким образом, митохондрии следует рассматривать не только как источник клеточной энергии, но и как важный интегратор метаболических, иммунных и нейрональных процессов, обеспечивающих функционирование головного мозга. Дальнейшее изучение митохондриальной биологии открывает новые горизонты для развития современной психиатрии и может способствовать формированию принципиально новых подходов к пониманию, диагностике и лечению психических расстройств.

Современная психиатрия постепенно переходит от изучения отдельных нейромедиаторных систем к исследованию фундаментальных механизмов функционирования клетки. В этом контексте митохондрии представляют собой не только источник энергии, но и интеграционный центр, объединяющий процессы энергетического обмена, иммунной регуляции, нейропластичности и клеточного ответа на стресс. Можно предположить, что дальнейшее развитие митохондриальной психиатрии будет способствовать формированию новой концепции психических расстройств, основанной на интеграции молекулярных, системных и клинических данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andreazza A.C., Kauer-Sant'Anna M., Frey B.N., et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis // Journal of Affective Disorders. 2008. Vol. 111. No. 2–3. P. 135–144.

2. Berk M., Kapczinski F., Andreazza A.C., et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2011. Vol. 35. No. 3. P. 804–817.

3. Briston T., Hicks A.R. Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative proteinopathies: mechanisms and prospects for therapeutic intervention // Biochemical Society Transactions. 2018. Vol. 46. No. 4. P. 829–842.

4. Chan D.C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2020. Vol. 15. P. 235–259.

5. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain // Nature Reviews Neuroscience. 2008. Vol. 9. No. 1. P. 46–56.

6. Fattal O., Budur K., Vaughan A.J., Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases // Psychosomatics. 2006. Vol. 47. No. 1. P. 1–7.

7. Filograna R., Mennuni M., Alsina D., Larsson N.G. Mitochondrial DNA copy number in human disease: a systematic review // Cell. 2021. Vol. 184. No. 18. P. 4817–4834.

8. Fries G.R., Magalhães P.V., Kapczinski F. Neuroprogression and mitochondrial dysfunction in bipolar disorder // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2014. Vol. 55. P. 130–139.

9. Grimm A., Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view // Journal of Neurochemistry. 2017. Vol. 143. No. 4. P. 418–431.

10. Kasahara T., Kato T. What can mitochondrial DNA analysis tell us about mood disorders? // Biological Psychiatry. 2018. Vol. 83. No. 9. P. 731–738.

11. Kato T. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: from 31P magnetic resonance spectroscopy to intracellular calcium signaling // Journal of Affective Disorders. 2017. Vol. 223. P. 46–52.

12. Manji H.K., Quiroz J.A., Payne J.L., et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder // World Psychiatry. 2003. Vol. 2. No. 3. P. 136–146.

13. Marchi S., Patergnani S., Pinton P. The endoplasmic reticulum-mitochondria connection: one touch, multiple functions // Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics. 2018. Vol. 1859. No. 8. P. 589–598.

14. Martins-de-Souza D. Proteomics and metabolomics in schizophrenia: toward biomarkers and pathophysiological mechanisms // Journal of Proteomics. 2014. Vol. 97. P. 41–53.

15. McBride H.M., Neuspiel M., Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse // Current Biology. 2006. Vol. 16. No. 14. P. R551–R560.

16. Meyer J.N., Leung M.C.K., Rooney J.P., et al. Mitochondria as a target of environmental toxicants // Toxicological Sciences. 2013. Vol. 134. No. 1. P. 1–17.

17. Misgeld T., Schwarz T.L. Mitostasis in neurons: maintaining mitochondria in an extended cellular architecture // Neuron. 2017. Vol. 96. No. 3. P. 651–666.

18. Mitochondrial dysfunction in psychiatric disorders: mechanisms, biomarkers and therapeutic perspectives // Frontiers in Psychiatry. 2024. Vol. 15. Art. 1420892.

19. Modica-Napolitano J.S., Singh K.K. Mitochondria as targets for detection and treatment of cancer // Expert Reviews in Molecular Medicine. 2004. Vol. 6. No. 11. P. 1–19.

20. Morris G., Berk M., Maes M., Puri B.K. Could Alzheimer's disease originate in the periphery and if so, how so? Role of systemic inflammation and mitochondria // Molecular Neurobiology. 2019. Vol. 56. No. 1. P. 406–434.

21. Nunnari J., Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health // Cell. 2012. Vol. 148. No. 6. P. 1145–1159.

22. Picard M., McEwen B.S. Psychological stress and mitochondria: a conceptual framework // Psychosomatic Medicine. 2018. Vol. 80. No. 2. P. 126–140.

23. Picard M., Wallace D.C., Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine // Mitochondrion. 2016. Vol. 30. P. 105–116.

24. Rajasekaran A., Venkatasubramanian G., Berk M., Debnath M. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2015. Vol. 48. P. 10–21.

25. Rango M., Bresolin N. Brain mitochondria, aging and Parkinson's disease // Genes. 2018. Vol. 9. No. 5. Art. 250.

26. Rezin G.T., Amboni G., Zugno A.I., et al. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders // Neurochemical Research. 2009. Vol. 34. No. 6. P. 1021–1029.

27. Scaini G., Rezin G.T., Carvalho A.F., et al. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and translational implications // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016. Vol. 68. P. 694–713.

28. Spinelli J.B., Haigis M.C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism // Nature Cell Biology. 2018. Vol. 20. No. 7. P. 745–754.

29. Suomalainen A., Battersby B.J. Mitochondrial diseases: the contribution of organelle stress responses to pathology // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2018. Vol. 19. No. 2. P. 77–92.

30. Wallace D.C. Mitochondria and neurodegenerative diseases // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2012. Vol. 4. No. 2. a011403.

31. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 2005. Vol. 70. P. 485–497.

32. Wang W., Zhao F., Ma X., Perry G., Zhu X. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances // Molecular Neurodegeneration. 2020. Vol. 15. Art. 30.

33. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for biological treatment of mood disorders. Update 2023.

34. Yuan N., Chen Y., Xia Y., Dai J., Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a systematic review // Frontiers in Psychiatry. 2019. Vol. 10. Art. 692.

35. Zhao K., Zhang Q., Yu Z., et al. Mitochondrial dysfunction in psychiatric disorders: current evidence and therapeutic prospects // CNS Neuroscience & Therapeutics. 2024. Vol. 30. P. 1–18.

36. Zhang L., Trushina E., Christensen T.A., et al. Mitochondrial dysfunction in psychiatric disorders: mechanisms and therapeutic implications // Molecular Psychiatry. 2024. Vol. 29. P. 1642–1661.

УДК: 616.36-004.64:616.379-008.64:615.214

ВЛИЯНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА НА СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Саидова Шахноза Ариповна – к.м.н., доцент
Зуфаров Пулат Саатович – д.м.н., профессор
Мовлонова Зиёда Носировна – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Цель: В данном проспективном контролируемом исследовании оценивалось влияние дапаглифлозина на стеатоз печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и метаболической дисфункцией-ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП). Методы: В исследование были включены 50 взрослых пациентов с СД2 и МАЖБП; 40 получали дапаглифлозин 10 мг/сутки в дополнение к стандартной антидиабетической терапии, и 10 составили контрольную группу. В течение 24 недель содержание жира в печени оценивалось с помощью параметра контролируемого затухания (CAP) методом транзиентной эластографии, а также измерялась жесткость печени (LSM). Анализировались изменения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), HbA1c и массы тела. Также проводился мониторинг показателей безопасности. Результаты: Через 24 недели у пациентов, получавших дапаглифлозин, наблюдалось значимое снижение CAP по сравнению с контрольной группой (среднее ΔCAP: −36 ± 28 дБ/м vs −7 ± 15 дБ/м; p<0,001). Также отмечалось улучшение показателей LSM, АЛТ, гликемического контроля и массы тела. Дапаглифлозин хорошо переносился, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Заключение: Дапаглифлозин значимо снижал стеатоз печени и улучшал метаболические параметры у пациентов с СД2 и МАЖБП. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования дапаглифлозина для лечения МАЖБП у пациентов с диабетом, однако для подтверждения требуются более крупные рандомизированные исследования.*

Ключевые слова: *дапаглифлозин, стеатоз печени, сахарный диабет 2 типа, МАЖБП, параметр контролируемого затухания, жесткость печени, жировая болезнь печени.*

EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON HEPATIC STEATOSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Saidova Shakhnoza Aripovna – Ph.D., associate professor
Zufarov Pulat Saatovich – D.M.Sc., professor
Movlonova Ziyoda Nosirovna – assistant
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Objective: This prospective controlled study evaluated the effect of dapagliflozin on hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD). Methods: Fifty adults with T2DM and MASLD were included; 40 received dapagliflozin 10 mg daily with standard antidiabetic therapy, and 10 served as controls. Over 24 weeks, hepatic fat content was assessed using the controlled attenuation parameter (CAP) by transient elastography, along with liver stiffness measurement (LSM). Changes in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), HbA1c, and body weight were analyzed. Safety outcomes were also monitored. Results: After 24 weeks, patients treated with dapagliflozin showed a significant reduction in CAP compared to controls (mean ΔCAP: −36 ± 28 dB/m vs −7 ± 15 dB/m; p<0.001). Improvements in LSM, ALT, glycemic control, and weight were also observed. Dapagliflozin was well tolerated without severe adverse events. Conclusion: Dapagliflozin significantly reduced hepatic steatosis and improved metabolic parameters in T2DM patients with MASLD. The findings support dapagliflozin as a promising treatment for MASLD in diabetes, but larger randomized trials are needed for confirmation.*

Keywords: *dapagliflozin, hepatic steatosis, type 2 diabetes, MASLD, controlled attenuation parameter, liver stiffness, fatty liver disease.*

2-TUR QANDLI DIABET VA METABOLIK DISFUNKSIYAGA BOG‘LIQ YOG‘LI JIGAR KASALLIGI BILAN BEMORLARDA DAPAGLIFLOZINNING JIGAR STEATOZIGA TA’SIRI

Saidova Shaxnoza Aripovna – *t.f.n., dotsent*
Zufarov Pulat Saatovich – t.f.d., professor
Movlonova Ziyoda Nosirovna – assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqsad: Ushbu prospektiv nazoratli tadqiqotda dapagliflozinning 2-tur qandli diabet (QD2) va metabolik disfunksiyaga bog'liq yog'li jigar kasalligi (MYJK) bo'lgan bemorlardagi jigar steatoziga ta'siri baholandi. Metodlar: QD2 va MYJK tashxisi qo'yilgan 50 nafar kattalar tadqiqotga kiritildi; 40 bemorga dapagliflozin 10 mg/kun asosiy qandli diabet davosi bilan birga buyurildi, 10 nafari nazorat guruhini tashkil etdi. 24 hafta davomida jigar yog' miqdori tranzitor elastografiya yordamida Controlled Attenuation Parameter (CAP) ko'rsatkichi bo'yicha baholandi, shuningdek jigar qattiqligi (LSM) ham o'lchandi. ALT, AST, HbA1c va tana vaznidagi o'zgarishlar tahlil qilindi. Xavfsizlik ko'rsatkichlari ham kuzatildi. Natijalar: 24 hafta o'tgach, dapagliflozin olgan bemorlarda CAP miqdori nazorat guruhiga nisbatan sezilarli kamaydi (o'rtacha ΔCAP: −36 ± 28 dB/m vs −7 ± 15 dB/m; p<0,001). LSM, ALT, glikemik nazorat va tana vaznida ham yaxshilanish kuzatildi. Dapagliflozin yaxshi o'zlashtirildi, og'ir nojo'ya xolatlar qayd etilmadi. Xulosa: Dapagliflozin QD2 va MYJK bo'lgan bemorlarda gepatik steatozni sezilarli kamaytirdi va metabolik parametrlarni yaxshiladi. Natijalar diabetik bemorlarda MYJKni davolashda dapagliflozinni istiqbolli vosita sifatida ko'rsatadi, biroq ushbu natijalarni tasdiqlash uchun yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlar zarur.*

Kalit so'zlar: *dapagliflozin, gepatik steatoz, 2-tur qandli diabet, MYJK, "controlled attenuation parameter", jigar qattiqligi, yog'li jigar kasalligi.*

Метаболическая дисфункция-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени во всем мире. Среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) распространенность МАЖБП достигает 50-75%, при этом около 17% пациентов развивают выраженный фиброз печени. Прогнозируется, что к 2030 году количество пациентов с продвинутой стадией заболевания удвоится. МАЖБП при СД2 ассоциирована с повышенным риском прогрессирования до цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы, а также сердечно-сосудистых и почечных осложнений[1–4].

На сегодняшний день одобренная фармакотерапия для МАЖБП отсутствует. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), включая дапаглифлозин, продемонстрировали перспективные результаты благодаря плейотропным метаболическим эффектам. Недавние метаанализы рандомизированных контролируемых исследований подтвердили эффективность иНГЛТ-2 в снижении стеатоза и фиброза печени. Крупное исследование в BMJ (2025) показало, что дапаглифлозин значимо улучшал гистологию печени, приводя к разрешению стеатогепатита и регрессу фиброза[2,3,5–7].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния дапаглифлозина на выраженность стеатоза печени, оцениваемого неинвазивным методом транзиентной эластографии, у пациентов с СД2 и МАЖБП.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе клиники Ташкентского государственного медицинского университета в период с января по декабрь 2024 года. Все участники предоставили письменное информированное согласие до включения в исследование.

Дизайн исследования представлял собой проспективное контролируемое открытое клиническое исследование с параллельными группами, проводимое в течение 24 недель. Пациенты были отобраны среди госпитализированных в отделение эндокринологии клиники ТГМУ методом последовательного включения при соответствии критериям отбора. В исследование было включено 50 пациентов с верифицированным диагнозом сахарного диабета 2 типа и метаболической дисфункцией-ассоциированной жировой болезнью печени, которые были распределены в две группы: 40 пациентов составили основную группу, получавшую дапаглифлозин 10 мг один раз в сутки в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии, и 10 пациентов — контрольную группу, получавшую только стандартную терапию без ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Дизайн исследования: этапы включения и наблюдения



Критериями включения в исследование служили: возраст от 18 до 70 лет, подтвержденный диагноз сахарного диабета 2 типа согласно критериям ВОЗ, наличие МАЖБП по данным ультразвукового исследования печени и транзиентной эластографии с показателем контролируемого затухания (CAP) ≥260 дБ/м, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) от 7,0% до 10,0%, индекс массы тела ≥25 кг/м^2, отсутствие приема ингибиторов НГЛТ-2 в течение предшествующих трех месяцев, стабильная сахароснижающая терапия не менее трех месяцев без изменения доз препаратов. Из исследования исключались пациенты с другими причинами заболеваний печени, включая злоупотребление алкоголем (≥20 г/день для женщин, ≥30 г/день для мужчин), вирусные гепатиты (HBsAg-положительные, anti-HCV-положительные), аутоиммунные заболевания печени, декомпенсированный цирроз печени класса B-C по Чайлд-Пью, тяжелая почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2, тяжелая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, диабетический кетоацидоз в анамнезе за последние 12 месяцев, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, беременность и лактация, онкологические заболевания в стадии активного лечения.

Первичной конечной точкой исследования являлось изменение параметра контролируемого затухания от исходного уровня до 24-й недели наблюдения. Вторичными конечными точками служили изменения жесткости печени по данным транзиентной эластографии, уровней АЛТ и АСТ, гликированного гемоглобина, массы тела, а также оценка безопасности и переносимости терапии. Оценка показателей проводилась на исходном визите, через 12 и 24 недели наблюдения.

Транзиентная эластография печени выполнялась с использованием аппарата FibroScan натощак после не менее чем трехчасового голодания. Биохимические показатели определялись стандартными лабораторными методами в клинико-диагностической лаборатории ТГМУ. Уровень гликированного гемоглобина измерялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS Statistics версии 26.

Результаты исследования.

Характеристика выборки исследования. В исследование было включено 50 пациентов с подтвержденным диагнозом СД2 и МАЖБП. Демографические и клинические характеристики групп на исходном уровне представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Параметр	Группа дапаглифлозина (n=40)	Контрольная группа (n=10)	p-значение
Возраст (годы)	52.3 ± 8.5	54.1 ± 7.2	0.523
Мужчины, n (%)	24 (60.0%)	6 (60.0%)	1.000
Женщины, n (%)	16 (40.0%)	4 (40.0%)	1.000
ИМТ (кг/м^2)	32.1 ± 4.2	31.5 ± 3.8	0.672
Длительность СД2 (годы)	6.8 ± 4.2	6.2 ± 3.5	0.621
Исходный HbA1c (%)	8.2 ± 1.1	8.0 ± 0.9	0.591
Исходный CAP (дБ/м)	298 ± 42	295 ± 38	0.841
Исходный LSM (кПа)	7.2 ± 2.1	7.0 ± 1.8	0.784
Исходный АЛТ (Ед/л)	52 ± 18	49 ± 15	0.623
Исходный АСТ (Ед/л)	38 ± 14	36 ± 12	0.627
Масса тела исходная (кг)	87.3 ± 12.5	84.6 ± 11.2	0.512

Примечание: статистическая разница отмечается при p-значении <0,05

Группы были сопоставимы по всем основным демографическим и клиническим характеристикам (p>0.05), что указывает на адекватное распределение пациентов. Среди включенных пациентов преобладали мужчины (60%), средний возраст составил 52-54 года. Средняя длительность СД2 была около 6-7 лет. У всех пациентов исходный CAP превышал 260 дБ/м, что соответствовало умеренному или тяжелому стеатозу печени (S2-S3).

Первичная конечная точка: Изменение параметра контролируемого затухания (CAP). Через 24 недели наблюдения в группе дапаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение параметра CAP по сравнению с контрольной группой. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Изменение CAP от исходного уровня до 24-й недели наблюдения

Группа	CAP исходно (дБ/м)	CAP на 24 неделе (дБ/м)	ΔCAP (дБ/м)	p-значение (внутри группы)	p-значение между группами
Дапаглифлозин (n=40)	298 ± 42	262 ± 38	-36 ± 28	<0.001**	<0.001**
Контроль (n=10)	295 ± 38	288 ± 35	-7 ± 15	0.182	

*Примечание: ** — статистически высокозначимо (p<0.001)*

В группе дапаглифлозина среднее снижение CAP составило 36 ± 28 дБ/м, что представляет относительное уменьшение на 12.1% от исходного значения (p<0.001). В контрольной группе отмечалось лишь минимальное снижение CAP на 7 ± 15 дБ/м (-2.4%), которое не достигло уровня статистической значимости (p=0.182). Разница в динамике CAP между группами была высокозначимой (p<0.001). Доля пациентов в группе дапаглифлозина, у которых достигнуто клинически значимое снижение CAP (≥30 дБ/м), составила 85% (34 из 40 пациентов). В контрольной группе такого эффекта достигнуто не было (0%, 0 из 10 пациентов, p<0.001).

Вторичные конечные точки. Изменение жесткости печени (LSM). Результаты динамики LSM представлены в таблице 3. В группе дапаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение LSM на 1.4 ± 1.2 кПа (исходный уровень 7.2 ± 2.1 кПа, после лечения 5.8 ± 1.9 кПа, p<0.001). В контрольной группе изменения LSM были минимальны и не достигли уровня статистической значимости (снижение на 0.2 ± 0.6 кПа, p=0.321).

Таблица 3.

Изменение жесткости печени (LSM)

Параметр	Дапаглифлозин	Контроль	p-значение
LSM исходно (кПа)	7.2 ± 2.1	7.0 ± 1.8	0.784
LSM на 24 неделе (кПа)	5.8 ± 1.9	6.8 ± 1.7	0.047*
ΔLSM (кПа)	-1.4 ± 1.2	-0.2 ± 0.6	0.008**

*Примечание: статистическая разница отмечается при p-значении <0,05, * – значимо; ** – высокозначимо.*

Изменение печеночных ферментов. В группе дапаглифлозина наблюдалось значимое снижение активности печеночных трансаминаз (таблица 4). Уровень АЛТ снизился с 52 ± 18 до 36 ± 14 Ед/л (снижение на 30.8%, p<0.001). Уровень АСТ снизился с 38 ± 14 до 27 ± 10 Ед/л (снижение на 28.9%, p<0.001). В контрольной группе изменения были минимальны (АЛТ снизилась на 7.1%, p=0.156; АСТ снизилась на 5.6%, p=0.342).

Таблица 4.

Динамика печеночных ферментов

Ферменты	Дапаглифлозин (исходно)	Дапаглифлозин (24 нед)	Контроль (исходно)	Контроль (24 нед)	p между группами
АЛТ (Ед/л)	52 ± 18	36 ± 14	49 ± 15	45 ± 13	<0.001**
АСТ (Ед/л)	38 ± 14	27 ± 10	36 ± 12	34 ± 11	0.002**
ГГТ (Ед/л)	68 ± 26	48 ± 18	65 ± 24	62 ± 22	0.008**

*Примечание: статистическая разница отмечается при p-значении <0,05, * – значимо; ** – высокозначимо.*

Изменение гликемического контроля. Дапаглифлозин оказал выраженное гипогликемическое действие. Уровень HbA1c снизился с 8.2 ± 1.1% до 7.1 ± 0.8% (снижение на 1.1%, p<0.001). Уровень глюкозы натощак снизился с 8.9 ± 2.1 до 7.2 ± 1.5 ммоль/л (снижение на 19.1%, p<0.001). В контрольной группе гипогликемический эффект был значительно менее выраженным (HbA1c снизился на 0.3%, АСТ снизилась на 0.4 ммоль/л).

Таблица 5.

Показатели гликемического контроля

Параметры	Дапаглифлозин (исходно)	Дапаглифлозин (24 нед)	Контроль (исходно)	Контроль (24 нед)	p между группами
HbA1c (%)	8.2 ± 1.1	7.1 ± 0.8	8.0 ± 0.9	7.7 ± 0.8	<0.001**
Глюкоза натощак (ммоль/л)	8.9 ± 2.1	7.2 ± 1.5	8.7 ± 1.9	8.3 ± 1.8	<0.001**
Инсулин натощак (мкМЕ/мл)	15.2 ± 6.8	9.8 ± 4.2	14.8 ± 6.5	14.2 ± 6.3	0.001**
HOMA-IR	3.78 ± 1.95	1.98 ± 1.12	3.62 ± 1.88	3.35 ± 1.82	<0.001**

*Примечание: статистическая разница отмечается при p-значении <0,05, * – значимо; ** – высокозначимо.*

Изменение антропометрических параметров. Дапаглифлозин привел к значимому снижению массы тела. Масса тела снизилась с 87.3 ± 12.5 до 84.1 ± 11.8 кг (снижение на 3.2 кг или 3.7%, p<0.001). ИМТ снизился с 32.1 ± 4.2 до 30.9 ± 4.0 кг/м^2 (снижение на 1.2 кг/м^2, p<0.001). Окружность талии снизилась на 2.8 ± 1.5 см (p<0.001). В контрольной группе изменения массы тела были минимальны (снижение на 0.4 кг, p=0.478).

Таблица 6.

Антропометрические параметры

Параметры	Дапаглифлозин (исходно)	Дапаглифлозин (24 нед)	Контроль (исходно)	Контроль (24 нед)	p между группами
Масса тела (кг)	87.3 ± 12.5	84.1 ± 11.8	84.6 ± 11.2	84.2 ± 11.3	<0.001**
ИМТ (кг/м^2)	32.1 ± 4.2	30.9 ± 4.0	31.5 ± 3.8	31.4 ± 3.8	<0.001**
Окружность талии (см)	98.5 ± 9.2	95.7 ± 8.8	96.8 ± 8.5	96.5 ± 8.6	0.002**
Масса тела (кг)	87.3 ± 12.5	84.1 ± 11.8	84.6 ± 11.2	84.2 ± 11.3	<0.001**

*Примечание: статистическая разница отмечается при p-значении <0,05, * – значимо; ** – высокозначимо.*

Изменение индексов фиброза печени. Было отмечено улучшение неинвазивных индексов фиброза печени в группе дапаглифлозина. Индекс FIB-4 снизился с 1.58 ± 0.68 до 1.12 ± 0.45 (p<0.001). NAFLD Fibrosis Score улучшился с -0.42 ± 1.21 до -1.18 ± 0.98 (p<0.001). Индекс APRI снизился с 0.74 ± 0.35 до 0.52 ± 0.28 (p<0.001).

Таблица 7.

Неинвазивные индексы фиброза печени

Параметры	Дапаглифлозин (исходно)	Дапаглифлозин (24 нед)	Контроль (исходно)	Контроль (24 нед)	p между группами
FIB-4	1.58 ± 0.68	1.12 ± 0.45	1.52 ± 0.65	1.48 ± 0.62	<0.001**
NFS	-0.42 ± 1.21	-1.18 ± 0.98	-0.58 ± 1.15	-0.35 ± 1.08	0.002**
APRI	0.74 ± 0.35	0.52 ± 0.28	0.71 ± 0.33	0.69 ± 0.31	<0.001**
FIB-4	1.58 ± 0.68	1.12 ± 0.45	1.52 ± 0.65	1.48 ± 0.62	<0.001**

*Примечание: статистическая разница отмечается при p-значении <0,05, * – значимо; ** – высокозначимо.*

Динамика липидного профиля. Дапаглифлозин оказал благоприятное влияние на липидный профиль. Уровень триглицеридов снизился с 2.14 ± 0.98 до 1.52 ± 0.72 ммоль/л (снижение на 29%, p<0.001). ЛПНП-холестерин снизился на 8.2% (p=0.042). ЛПВП-холестерин повысился на 12.5% (p=0.018). Общий холестерин снизился на 6.1% (p=0.031).

Оценка безопасности. Дапаглифлозин был хорошо переносим. Нежелательные явления были минимальны и носили легкий характер (таблица 8). Гипогликемические эпизоды наблюдались в 7.5% случаев (3 пациента из 40) и были легкой степени (глюкоза 3.0-3.8 ммоль/л), разрешались самостоятельно после приема углеводов. Урогенитальные инфекции развились у 2 пациентов (5.0%) — в 1 случае вульвовагинальный кандидоз, в 1 случае острый уретрит. Полиурия и никтурия отмечались у 4 пациентов (10.0%), но были преходящими и регрессировали к 4-й неделе наблюдения. Серьезных нежелательных явлений, диабетического кетоацидоза, острого повреждения почек зарегистрировано не было.

Таблица 8.

Безопасность дапаглифлозина

Нежелательное явление	Группа дапаглифлозина (n=40)	Контрольная группа (n=10)	Частота (%)
Легкие гипогликемии	3	0	7.5%
Урогенитальные инфекции	2	0	5.0%
Полиурия, никтурия	4	0	10.0%
Головокружение	1	0	2.5%
Тошнота	1	0	2.5%
Серьезные нежелательные явления	0	0	0%
Досрочное выбывание из-за НЯ	0	0	0%

Примечание: НЯ – нежелательные явления.

Корреляционный анализ. Была выявлена значимая корреляция между снижением CAP и другими параметрами. Снижение CAP коррелировало со снижением массы тела (r=-0.658, p<0.001), снижением HbA1c (r=-0.521, p=0.002), снижением HOMA-IR (r=-0.674, p<0.001) и снижением АЛТ (r=-0.605, p<0.001). Также была отмечена значимая корреляция между улучшением LSM и улучшением индекса FIB-4 (r=0.742, p<0.001).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной эффективности дапаглифлозина в снижении стеатоза печени и улучшении метаболических параметров у пациентов с СД2 и МАЖБП при хорошей переносимости препарата.

Обсуждение результатов. Результаты настоящего исследования демонстрируют высокую эффективность дапаглифлозина в снижении стеатоза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболической дисфункцией-ассоциированной жировой болезнью печени. Через 24 недели терапии наблюдалось статистически значимое снижение параметра контролируемого затухания (CAP) на 36 ± 28 дБ/м в группе дапаглифлозина по сравнению с 7 ± 15 дБ/м в контроле (p<0.001), сопровождавшееся улучшением печеночных ферментов, гликемического контроля и метаболических параметров.

Полученные результаты согласуются с данными крупного рандомизированного исследования, опубликованного в BMJ (2025), которое продемонстрировало улучшение состояния печени у 53% пациентов, получавших дапаглифлозин, в течение 48 недель против 30% в группе плацебо. Систематический метаанализ в Nature Scientific Reports (2024) показал, что ингибиторы НГЛТ-2 снижают CAP в среднем на 10.59 дБ/м, а жесткость печени (LSM) — на 0.67 кПа, что согласуется с нашими данными (снижение CAP на 36 дБ/м, LSM на 1.4 кПа)[5,8].

Исследование Gao X. et al. (2024) продемонстрировало, что 20 недель терапии дапаглифлозином привели к снижению содержания жира в печени на 30%, со значимым улучшением уровней АЛТ и АСТ, что полностью соответствует нашим результатам[9]. Обзор Konings LAM et al. (2025) в Alimentary Pharmacology & Therapeutics отмечает, что ингибиторы НГЛТ-2 являются предпочтительными агентами для МАЖБП у пациентов с СД2[10].

Влияние на метаболические параметры. Снижение HbA1c на 1.1% и массы тела на 3.2 кг в нашем исследовании согласуется с метаанализом Cheong et al. (2022) в Obesity Reviews, показавшим среднее снижение массы тела на 1.8-3.0 кг при использовании ингибиторов НГЛТ-2[11]. Исследование Liu Y. et al. (2025) в BMJ продемонстрировало, что дапаглифлозин способствует потере примерно 280-320 ккал/день через глюкозурию, приводя к среднему снижению массы тела на 2-3 кг[12]. Выявленная корреляция между снижением CAP и улучшением HOMA-IR (r=-0.674, p<0.001) подчеркивает роль инсулинорезистентности в патогенезе МАЖБП.

Безопасность и клиническое значение. Дапаглифлозин продемонстрировал отличный профиль безопасности: легкие гипогликемии у 7.5%, урогенитальные инфекции у 5.0%, без серьезных нежелательных явлений. Согласно рекомендациям в Journal of the American Board of Family Medicine (2025), ингибиторы НГЛТ-2 могут рассматриваться как терапия выбора для пациентов с МАЖБП и СД2. Учитывая, что к 2030 году количество пациентов с продвинутыми стадиями МАЖБП удвоится, дапаглифлозин как препарат с плейотропными эффектами представляет значительный потенциал для клинической практики.

Ограничения исследования. Ограничения включают: малый размер выборки (особенно контрольной группы n=10), нерандомизированный дизайн, относительно короткую длительность наблюдения (24 недели), использование неинвазивных методов оценки вместо биопсии печени и одноцентровый характер исследования.

Заключение. Проведенное проспективное контролируемое исследование продемонстрировало, что дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки в течение 24 недель значимо снижает стеатоз печени, измеренный параметром контролируемого затухания (CAP), у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболической дисфункцией-ассоциированной жировой болезнью печени. Абсолютное снижение CAP составило 36 ± 28 дБ/м в группе дапаглифлозина против 7 ± 15 дБ/м в контроле (p<0.001), что сопровождалось улучшением жесткости печени, печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ), гликемического контроля (HbA1c снизился на 1.1%), массы тела (снижение на 3.2 кг) и показателей инсулинорезистентности (HOMA-IR). Препарат был хорошо переносим без серьезных нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu JY, Chang HY, Tsung Y, Lin YM. Clinical outcomes of SGLT2 inhibitors among patients with MASLD and T2DM. Diabetes Res Clin Pract. 2025; 229:112918. doi:10.1016/j.diabres.2025.112918

2. Surma S, Bułdak Ł. Editorial: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) - pathogenesis, prevention and treatment.

Front Endocrinol. 2025; 16:1703019. doi:10.3389/fendo.2025.1703019

3. Suki M, Imam A, Amer J, et al. SGLT2 Inhibitors in MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) Associated with Sustained Hepatic Benefits, Besides the Cardiometabolic. Pharmaceuticals. 2025;18(8):1118. doi:10.3390/ph18081118

4. Moncho F, Benlloch S, Górriz JL. The impact of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASH) on the high risk of cardiovascular disease in CKD: interconnections and management. Clin Kidney J. 2025;18(9):sfaf260. doi:10.1093/ckj/sfaf260

5. Lin J, Huang Y, Xu B, et al. Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled trial. BMJ. 2025;389:e083735. doi:10.1136/bmj-2024-083735

6. Ge Q, Zhang F, Liu Y. Effect of SGLT2 inhibitors on liver fat content: A meta-analysis. Biomol Biomed. 2025;25(12):2647-2657. doi:10.17305/bb.2025.12203

7. Abdel Monem MS, Adel A, Abbassi MM, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin compared to pioglitazone in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2025;49(3):102543. doi: 10.1016/j.clinre.2025.102543

8. Ong Lopez AMC, Pajimna JAT. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2024;14(1):2122. doi:10.1038/s41598-024-52603-5

9. Gao X, Zhu C, Zhu W, Wang L. Dapagliflozin treatment alleviates fatty liver in patients with type 2 diabetes. Biomed Rep. 2024;22(2):26. doi:10.3892/br.2024.1904

10. Konings LAM, Miguelañez-Matute L, Boeren AMP, et al. Pharmacological treatment options for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. Eur J Clin Invest. 2025;55(4): e70003. doi:10.1111/eci.70003

11. Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, et al. SGLT inhibitors on weight and body mass: A meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. Obesity. 2022;30(1):117-128. doi:10.1002/oby.23331

12. Liu Y, Chen Y, Ma J, et al. Dapagliflozin plus calorie restriction for remission of type 2 diabetes: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ. 2025;388:e081820. doi:10.1136/bmj-2024-081820

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ VATS И ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ

Худайназаров Дилшод Махаммаджонович – соискатель
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии имени Ш. Алимова (Ташкент, Узбекистан)
Центр фтизиатрии и пульмонологии Ташкентской области (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Цель исследования. *Провести сравнительную оценку непосредственных результатов видеоторакоскопических (VATS) и открытых хирургических вмешательств у больных туберкулёзом лёгких, проанализировать основные показатели интраоперационного и послеоперационного периодов и определить клинические преимущества малоинвазивного хирургического подхода.*

Материал и методы. *В исследование включены 117 пациентов с туберкулёзом лёгких, которым проводилось хирургическое лечение. Основную группу составили 63 пациента, оперированные с использованием VATS, группу сравнения — 54 пациента, которым выполнялись открытые хирургические вмешательства. Анализировали продолжительность операции, объём интраоперационной кровопотери, длительность плеврального дренирования, пребывания в отделении интенсивной терапии, послеоперационного лечения и общей госпитализации, а также частоту послеоперационных осложнений, повторных операций и летальных исходов.*

Результаты. *Медианная продолжительность операции в группе VATS составила 112 [85;145] мин, тогда как при открытых операциях — 168 [130;215] мин (*p*<0,001). Интраоперационная кровопотеря была значительно ниже при VATS — 90 [50;170] мл против 320 [200;500] мл при открытом доступе (*p*<0,001). Длительность плеврального дренирования составила соответственно 3 [2;5] и 6 [4;8] суток (*p*<0,001), пребывание в отделении интенсивной терапии — 1 [1;2] и 2 [1;3] суток (*p*=0,002). Продолжительность послеоперационного лечения была достоверно меньше в группе VATS — 9 [7;12] суток против 14 [11;18] суток (*p*<0,001). Общая длительность госпитализации составила 25 [19;33] суток после VATS и 31 [24;41] суток после открытых операций (*p*=0,012). Частота послеоперационных осложнений в группе VATS составила 12,7%, в группе открытых вмешательств — 29,6% (*p*=0,037). Повторные операции потребовались соответственно в 1,6% и 5,6% случаев (*p*=0,334), летальные исходы зарегистрированы в 0% и 1,9% случаев (*p*=0,462).*

Заключение. *Видеоторакоскопические вмешательства при туберкулёзе лёгких характеризуются меньшей продолжительностью операции и объёмом интраоперационной кровопотери, более короткими сроками плеврального дренирования, пребывания в отделении интенсивной терапии, послеоперационного лечения и общей госпитализации по сравнению с открытыми операциями. Кроме того, применение VATS сопровождалось статистически значимым снижением частоты послеоперационных осложнений. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности малоинвазивного хирургического подхода у соответствующим образом отобранных пациентов с туберкулёзом лёгких.*

Ключевые слова: *туберкулёз лёгких, видеоторакоскопия, VATS, открытая операция, торакотомия, кровопотеря, продолжительность операции, послеоперационные осложнения, госпитализация.*

COMPARATIVE EVALUATION OF IMMEDIATE OUTCOMES OF VATS AND OPEN SURGERY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Khudaynazarov Dilshod Makhammadjanovich – free applicant
Sh. Alimov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, (Tashkent, Uzbekistan)
Phthisiology and Pulmonology Center of Tashkent Region (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Objective. *To compare the immediate outcomes of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and open surgical procedures in patients with pulmonary tuberculosis, evaluate the principal intraoperative and postoperative parameters, and determine the clinical advantages of the minimally invasive surgical approach.*

Materials and Methods. *The study included 117 patients with pulmonary tuberculosis who underwent surgical treatment. The main group consisted of 63 patients treated using VATS, while the comparison group included 54 patients who underwent open surgical procedures. Operative time, intraoperative blood loss, duration of pleural drainage, intensive care unit stay, postoperative treatment, total hospitalization, postoperative complications, reoperations, and mortality were analyzed.*

Results. *The median operative time was 112 [85–145] min in the VATS group compared with 168 [130–215] min in the open-surgery group (*p*<0.001). Intraoperative blood loss was significantly lower with VATS, at 90 [50–170]*

mL, compared with 320 [200–500] mL for open surgery (p<0.001). The duration of pleural drainage was 3 [2–5] days versus 6 [4–8] days (p<0.001), while intensive care unit stay was 1 [1–2] days versus 2 [1–3] days (p=0.002), respectively. Postoperative treatment lasted 9 [7–12] days in the VATS group and 14 [11–18] days in the open-surgery group (p<0.001). Total hospitalization was also shorter after VATS, at 25 [19–33] days compared with 31 [24–41] days after open surgery (p=0.012). The incidence of postoperative complications was 12.7% in the VATS group compared with 29.6% in the open-surgery group (p=0.037). Reoperation rates were 1.6% and 5.6%, respectively (p=0.334), while mortality was 0% and 1.9%, respectively (p=0.462).

Conclusion. *In patients with pulmonary tuberculosis, VATS is associated with shorter operative time, lower intraoperative blood loss, shorter periods of pleural drainage and intensive care, reduced postoperative treatment duration, and shorter overall hospitalization compared with open surgery. VATS was also associated with a statistically significant reduction in postoperative complications. These findings support the clinical effectiveness of minimally invasive surgical treatment in appropriately selected patients with pulmonary tuberculosis.*

Keywords: *pulmonary tuberculosis, video-assisted thoracoscopic surgery, VATS, open surgery, thoracotomy, blood loss, operative time, postoperative complications, hospitalization.*

ЎПКА ТУБЕРКУЛЁЗИДА VATS ВА ОЧИҚ ОПЕРАЦИЯЛАРНИНГ БЕВОСИТА НАТИЖАЛАРИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ

Худайназаров Дилшод Махаммаджонович – мустақил изланувчи
Ш. Алимов номидаги Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Тошкент вилояти фтизиатрия ва пулмонология маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Тадқиқот мақсади. *Ўпка туберкулёзи билан оғриган беморларда видеоторакоскопик (VATS) ва очиқ хирургик операцияларнинг бевосита натижаларини қиёсий баҳолаш, операция ва операциядан кейинги даврнинг асосий клиник кўрсаткичларини таҳлил қилиш ҳамда минимал инвазив хирургик ёндашувнинг афзалликларини аниқлаш.*

Материал ва усуллар. *Тадқиқотга ўпка туберкулёзи бўйича хирургик даволанган 117 нафар бемор киритилди. Асосий гуруҳни VATS усулида операция қилинган 63 нафар бемор, таққослаш гуруҳини очиқ хирургик аралашувлар ўтказилган 54 нафар бемор ташкил этди. Операция давомийлиги, интраоперацион қон йўқотиш ҳажми, плеврал дренаж давомийлиги, интенсив терапия бўлимида бўлиш муддати, операциядан кейинги даволаш ва умумий госпитализация муддати, асоратлар, қайта операция ва ўлим ҳолатлари таҳлил қилинди.*

Натижалар. *VATS гуруҳида операция давомийлиги медианаси 112 [85;145] дақиқа, очиқ операциялар гуруҳида эса 168 [130;215] дақиқани ташкил этиб, фарқ статистик аҳамиятли бўлди (p<0,001). Интраоперацион қон йўқотиш VATS гуруҳида 90 [50;170] мл, очиқ операцияларда 320 [200;500] мл бўлди (p<0,001). Плеврал дренаж давомийлиги мос равишда 3 [2;5] ва 6 [4;8] кунни (p<0,001), интенсив терапия бўлимида бўлиш 1 [1;2] ва 2 [1;3] кунни (p=0,002) ташкил қилди. Операциядан кейинги даволаниш муддати VATS гуруҳида 9 [7;12] кун, очиқ операциялар гуруҳида 14 [11;18] кун бўлди (p<0,001). Умумий госпитализация муддати ҳам VATS гуруҳида қисқароқ — 25 [19;33] кун, очиқ операцияларда 31 [24;41] кун (p=0,012). Операциядан кейинги асоратлар VATS гуруҳида 12,7%, очиқ операциялар гуруҳида 29,6% ҳолатда қайд этилди (p=0,037). Қайта операциялар частотаси мос равишда 1,6% ва 5,6% (p=0,334*), ўлим ҳолатлари эса 0% ва 1,9% (p=0,462*)ни ташкил қилди.*

Хулоса. *VATS усули ўпка туберкулёзида очиқ хирургик операцияларга нисбатан операция вақти ва интраоперацион қон йўқотишни камайтириш, плеврал дренаж ва интенсив терапия даврини қисқартириш, операциядан кейинги даволаниш ҳамда умумий госпитализация муддатини камайтириш билан тавсифланади. Шунингдек, VATS гуруҳида операциядан кейинги асоратлар частотаси статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст бўлган. Олинган натижалар тегишли беморларда минимал инвазив хирургик ёндашувни қўллашнинг клиник самарадорлигини кўрсатади.*

Калит сўзлар: *ўпка туберкулёзи, видеоторакоскопия, VATS, очиқ операция, торакотомия, қон йўқотиш, операция давомийлиги, операциядан кейинги асоратлар, госпитализация.*

Введение. Малоинвазивные технологии стали важной частью современной торакальной хирургии. При туберкулёзе лёгких их применение требует особенно строгого отбора, поскольку специфический процесс может сопровождаться плотными сращениями, разрушением анатомических структур и необходимостью расширенных или комбинированных вмешательств. Главным преимуществом VATS является уменьшение хирургической травмы. Потенциально это должно приводить к меньшей кровопотере, более ранней активизации, сокращению

дренирования и госпитализации. Однако преимущества метода необходимо оценивать с учётом того, что открытый доступ чаще применяется при более сложном процессе. Малоинвазивные технологии стали важной частью современной торакальной хирургии. [1,2], стоявшие у истоков видеоассистированных вмешательств, показали, что уменьшение размера доступа и отказ от широкого рассечения грудной стенки позволяют снизить операционную травму без потери диагностической и лечебной ценности. Сегодня VATS применяется при биопсии лёгкого, атипичных резекциях, анатомических резекциях и вмешательствах на плевре. При туберкулёзе лёгких применение малоинвазивных технологий требует особенно строгого отбора, поскольку специфический процесс может сопровождаться плотными сращениями, разрушением анатомических структур и необходимостью расширенных или комбинированных вмешательств. [3,4,5] указывают, что фиброзно-рубцовые изменения, перифокальное воспаление, кальцинированные перибронхиальные и корневые лимфатические узлы, а также вовлечение плевры и соседних структур существенно усложняют выделение элементов корня лёгкого. [6] отмечает, что при лекарственно-устойчивых формах такие изменения выражены чаще, а объём вмешательства нередко приходится расширять. [7] подчёркивают, что успешное использование VATS в фтизиохирургии возможно при тщательном отборе пациентов. Главным преимуществом VATS является уменьшение хирургической травмы. Потенциально это должно приводить к меньшей кровопотере, более ранней активизации, сокращению дренирования и госпитализации. Данные об этих преимуществах получены в основном в общеторакальной и онкологической хирургии [1, 2, 8, 9], и их перенос на туберкулёз требует проверки на собственном материале. Кроме того, в туберкулёзной хирургии нужно учитывать влияние плевральных осложнений, остаточных полостей и риск бронхоплевральных нарушений на сроки дренирования и пребывание в стационаре [3, 4]. Однако преимущества метода необходимо оценивать с учётом того, что открытый доступ чаще применяется при более сложном процессе. Это создаёт методологическую проблему: группы VATS и торакотомии нередко исходно неравнозначны по распространённости поражения, выраженности сращений, объёму резекции и тяжести состояния пациентов. Прямое сопоставление таких групп без учёта различий может привести к смещению отбора (selection bias) и завышению преимуществ малоинвазивного доступа. Поэтому корректная оценка эффективности VATS предполагает сравнение сопоставимых по исходным характеристикам групп, а при возможности применение методов статистической коррекции, таких как стратификация, подбор пар или многофакторный анализ [10]. Анализ должен включать не только непосредственные результаты (кровопотеря, длительность дренирования, болевой синдром, сроки госпитализации), но и безопасность: частоту осложнений, радикальность вмешательства и необходимость конверсии. Таким образом, сравнительная оценка непосредственных результатов VATS и открытых вмешательств при туберкулёзе лёгких с учётом исходной неоднородности групп является актуальной задачей фтизиохирургии.

Актуальность. В диссертации показано, что распределение операций в двух группах существенно различалось. Резекционные вмешательства чаще выполнялись при VATS — 57,1% против 27,8% (p=0,002), тогда как комбинированные операции чаще выполнялись через торакотомию — 61,1% против 20,6% (p<0,001). Такое распределение необходимо учитывать при сравнении результатов. Более сложные вмешательства сами по себе могут увеличивать длительность операции, кровопотерю и риск осложнений. Поэтому задача анализа заключается не только в демонстрации преимущества VATS, но и в правильной интерпретации полученных различий. Исследование направлено на оценку раннего послеоперационного периода как комплексного показателя безопасности и травматичности хирургического доступа.

Цель исследования — провести сравнительную оценку непосредственных результатов VATS и торакотомии и определить клиническое значение различий.

Материалы и методы. В исследование включены 117 пациентов. Основная группа состояла из 63 пациентов, которым вмешательство начинали VATS; группа сравнения — из 54 пациентов, которым выполняли традиционную торакотомию. Критерии включения включали возраст 18 лет и старше, подтверждённый или предполагаемый туберкулёз органов дыхания, клинические и инструментальные показания к операции и наличие полной медицинской документации. Оценивали продолжительность операции, объём кровопотери, структуру вмешательств, длительность дренирования плевральной полости, пребывание в ОРИТ, послеоперационный койко-день, общую продолжительность госпитализации, повторные операции, летальные исходы и осложнённое течение. Категориальные данные сравнивали с использованием χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Количественные показатели представлены медианой и межквартильным интервалом. Значимым считали p<0,05.

Структура операций

Показатель	VATS	Торакотомия	p
Резекционные вмешательства	57,1%	27,8%	0,002
Комбинированные операции	20,6%	61,1%	<0,001
Сегментэктомии/бисегментэктомии	30,6%	27,1%	0,823
Лобэктомия	18,4%	>50%	<0,001

В группе VATS резекционные вмешательства выполнялись более чем у половины пациентов. При открытом доступе их доля была почти в два раза ниже. Комбинированные операции, напротив, значительно чаще выполнялись при торакотомии. Внутри резекций частота сегментэктомий и бисегментэктомий была сопоставимой, тогда как лобэктомии преобладали при открытом доступе. Это отражает более сложный характер патологического процесса у части пациентов группы сравнения.

Интраоперационные результаты

Показатель	VATS, n=63	Торакотомия, n=54	p
Продолжительность операции, мин	112 [85;145]	168 [130;215]	<0,001
Кровопотеря, мл	90 [50;170]	320 [200;500]	<0,001

Медиана продолжительности операции при VATS составила 112 минут против 168 минут при торакотомии. Различие статистически значимо (p<0,001). Медиана кровопотери была 90 мл против 320 мл (p<0,001). Снижение кровопотери является одним из наиболее наглядных показателей меньшей операционной травмы. Однако интерпретация должна учитывать различия в структуре вмешательств и исходной технической сложности. Таким образом, в данной клинической серии VATS обеспечивала более благоприятные интраоперационные показатели при условии возможности выполнения необходимого объёма.

Послеоперационный период

Показатель	VATS	Торакотомия	p
Дренирование, сут	3 [2;5]	6 [4;8]	<0,001
ОРИТ, сут	1 [1;2]	2 [1;3]	0,002
Послеоперационное лечение, сут	9 [7;12]	14 [11;18]	<0,001
Госпитализация, сут	25 [19;33]	31 [24;41]	0,012

После VATS дренирование плевральной полости продолжалось достоверно меньше — 3 против 6 суток. Пребывание в ОРИТ составило 1 против 2 суток. Послеоперационное лечение было короче на 5 суток, а общая госпитализация — на 6 суток. Эти показатели демонстрируют последовательную связь между уменьшением операционной травмы и более быстрым ранним восстановлением.

Осложнения

Исход	VATS	Торакотомия	p
Неосложнённое течение	55 (87,3%)	38 (70,4%)	0,037
Осложнённое течение	8 (12,7%)	16 (29,6%)	0,037
Повторная операция	1 (1,6%)	3 (5,6%)	0,334
Летальный исход	0	1 (1,9%)	0,462

Неосложнённое течение отмечено у 87,3% пациентов после VATS и у 70,4% после торакотомии. Осложнения наблюдались у 12,7% и 29,6% соответственно; различие статистически значимо. Повторные операции и летальные исходы встречались редко, поэтому различия по этим отдельным показателям статистической значимости не достигли.

Обсуждение.

Результаты подтверждают преимущества VATS в раннем послеоперационном периоде: меньшая кровопотеря, короткое дренирование, меньшее пребывание в ОРИТ и более короткая госпитализация. Это согласуется с общей концепцией минимизации хирургической травмы. Вместе с тем нельзя рассматривать доступ как единственный фактор исхода. В открытой

группе чаще выполнялись комбинированные вмешательства и лобэктомии, что свидетельствует о большей технической сложности. В диссертации подчёркивается, что послеоперационные осложнения зависят от распространённости процесса, выраженности плевральных изменений, объёма резекции и технической сложности. Следовательно, преимущества VATS реализуются прежде всего у рационально отобранных пациентов.

Заключение.

Нерандомизированное формирование групп является ограничением. Пациенты с более сложным процессом не могли быть искусственно распределены между доступами. Поэтому результаты отражают реальную клиническую практику и одновременно требуют осторожной причинной интерпретации.

Практическое значение состоит в том, что при локализованном процессе и приемлемых плевральных условиях VATS может обеспечить необходимый объём с более благоприятным ранним восстановлением. Если же технические условия неблагоприятны, открытый доступ остаётся оправданным.

Заключение: VATS ассоциирована с меньшей операционной травмой и более благоприятным ранним послеоперационным течением. Осложнения — 12,7% против 29,6% (p=0,037). Выбор доступа должен быть индивидуальным и учитывать распространённость, плевральные изменения и необходимый объём операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исмаилова Ф. Р. и др. Диагностика туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети //Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – №. 4. – С. 170-170.

2. Костромцов С. В. и др. Изучение причин и факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулеза органов дыхания //Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – №. 4. – С. 211-212.

3. Парпиева Н. Н. и др. Клиника абдоминального туберкулеза в современных условиях //Туберкулез в России год. – 2007. – С. 350-351.

4. Массавиров Ш. Ш., Маматов Л. Б. Особенности течения туберкулеза при сочетании с вич инфекцией осложненный висцеральными микозами //интернаука Учредители: ООО" Интернаука". – С. 55-59.

5. Massavirov S. H., Mamatov L. The role of social factors on the course of mdr-tb with co-infection with viral hepatitis" c" and" b //интернаука Учредители: ООО" Интернаука". – С. 22-26.

6. МАССАВИРОВ Ш. Ш., ТАШМИРЗАЕВ Д. Н. Клинико-рентгенологические особенности течения туберкулеза легких с вич-инфекцией на фоне микозов //интернаука Учредители: ООО" Интернаука". – С. 54-59.

7. Мухамедов К. С., Онгарбайев Д. О. Туберкулёз ва Covid-19 коинфекцияларининг хусусиятлари ва асоратлари //Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. – 2026. – Т. 17. – №. 12. – С. 119-124.

8. Назиров П. Х., Сейтбаев Ы. Ш., Онгарбаев Д. О. Современные подходы к эндпротезированию тазобедренного сустава при туберкулёзных поражениях и инфекционных осложнениях // Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. – 2025. – Т. 14. – №. 9. – С. 312-316.

9. Abdugapparov F., Mamatov L., Ongarbayev D. Tuberculous pleurisy: the role of the ADA enzyme in diagnosis and treatment outcomes //Ann Clin Case Rep. 2024; 9. – 2024. – Т. 2694.

10. Мухамедов К. С. и др. Ўпка туберкулёзи билан оғриган беморларда спонтан пневмоторакс ва унинг асоратларини даволаш: дис //Хирургия Узбекистана. – 2022. – С. 195-196.

УДК: 616.314-77:004.8

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ИНТЕРПРЕТИРУЕМОЙ АНСАМБЛЕВОЙ МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ВЫБОРА ТИПА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ РЕСТАВРАЦИИ ЗУБОВ ФРОНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ

Рашидов Рустам Абдурасул угли – д.м.н., старший преподаватель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Ибрагимов Исфандиёр Алижон угли – соискатель
Ташкентский международный университет Кимё (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Цель. Разработать и валидировать интерпретируемую ансамблевую модель машинного обучения для поддержки принятия клинического решения о типе эстетической реставрации зубов фронтальной группы верхней челюсти. Материал и методы. Обучающий корпус сформирован ретроспективно из электронной медицинской документации за 2019–2024 гг. и составил 2140 клинических случаев с подтверждённым благоприятным исходом на горизонте наблюдения не менее 24 месяцев; корректность разметки 200 случайно отобранных случаев подтверждена двумя независимыми экспертами (каппа Коэна 0,89). Входной вектор включал 18 морфологических, функциональных, пародонтологических и эстетических признаков, целевая переменная – одна из пяти категорий реставрации. Модель построена по схеме стекирования двух алгоритмов градиентного бустинга с метамоделью логистической регрессии; гиперпараметры оптимизированы байесовским методом. Обобщающая способность оценена на независимой отложенной выборке из 428 случаев; интерпретируемость обеспечена расчётом значений Шэпли (SHAP). Результаты. На пятикратной стратифицированной кросс-валидации общая точность составила 0,862 ± 0,014, макроусреднённая AUC ROC – 0,923 ± 0,011. На отложенной выборке общая точность составила 0,857 (95 % ДИ 0,822–0,888), взвешенный F1 – 0,844, macro-AUC ROC – 0,918, Top-3 accuracy – 0,972, взвешенная каппа Коэна – 0,792, индекс Бриера – 0,085; различие с результатами кросс-валидации статистически незначимо (p = 0,584). Точность модели превысила точность эвристической стратегии выбора по единственному значению ИРОПЗ на 26,6 процентных пункта (0,857 против 0,591; p < 0,001). Более половины дискриминационной способности обеспечивают четыре предиктора: ИРОПЗ (18,2 %), категория некариозного поражения (12,7 %), высота клинической коронки (11,2 %) и витальность пульпы (9,9 %). Заключение. Разработанная модель обеспечивает клинически приемлемую точность и корректную калибровку при интерпретируемом обосновании рекомендации; её применение целесообразно в формате ранжированного перечня альтернатив при сохранении окончательного решения за врачом.*

Ключевые слова: *машинное обучение, градиентный бустинг, ансамблевые модели, интерпретируемость, SHAP, эстетическая реставрация, ортопедическая стоматология, система поддержки принятия клинических решений.*

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN INTERPRETABLE ENSEMBLE MACHINE LEARNING MODEL SUPPORTING THE SELECTION OF AESTHETIC RESTORATION TYPE FOR ANTERIOR TEETH

Rashidov Rustam Abdurasul ugli – D.M.Sc., senior lecturer
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Ibragimov Isfandiyor Alijon ugli – independent researcher
Kimyo International University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Aim. To develop and validate an interpretable ensemble machine learning model supporting the clinical decision on the type of aesthetic restoration for maxillary anterior teeth. Materials and methods. A retrospective corpus of 2140 clinical cases with a verified favourable outcome over at least 24 months of follow-up was compiled from electronic records for 2019–2024; labelling of 200 randomly selected cases was confirmed by two independent experts (Cohen's kappa 0.89). The input vector comprised 18 morphological, functional, periodontal and aesthetic features, and the target variable was one of five restoration categories. The model was built as a stack of two gradient boosting algorithms with logistic regression as the meta-learner, with Bayesian hyperparameter optimisation. Generalisation was assessed on an independent hold-out set of 428 cases; interpretability was provided by Shapley additive explanations (SHAP). Results. Five-fold stratified cross-validation yielded an accuracy of 0.862 ± 0.014 and macro-AUC ROC of 0.923 ± 0.011. On the hold-out set accuracy was 0.857 (95 % CI 0.822–0.888), weighted F1 0.844, macro-AUC ROC 0.918, Top 3 accuracy 0.972, weighted Cohen's kappa 0.792 and Brier score 0.085; the difference from cross-validation was not significant (p = 0.584). Model accuracy exceeded that of a heuristic strategy based on a single index of occlusal surface destruction by 26.6 percentage points (0.857 vs 0.591; p < 0.001). Four*

predictors accounted for more than half of the discriminative capacity. Conclusion. The model provides clinically acceptable accuracy and correct calibration with an interpretable justification of its recommendation; it should be used as a ranked list of alternatives with the final decision remaining with the clinician.

Keywords: *machine learning, gradient boosting, ensemble models, interpretability, SHAP, aesthetic restoration, prosthodontics, clinical decision support system.*

ФРОНТАЛ ГУРУҲ ТИШЛАРИНИ ЭСТЕТИК РЕСТАВРАЦИЯ ҚИЛИШ ТУРИНИ ТАНЛАШНИ ҚЎЛЛАБ-ҚУВВАТЛАШ УЧУН ИНТЕРПРЕТАЦИЯЛАНАДИГАН АНСАМБЛЛИ МАШИНАВИЙ ЎҚИТИШ МОДЕЛИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА ВАЛИДАЦИЯ ҚИЛИШ

Рашидов Рустам Абдурасул ўғли – т.ф.д., катта ўқитувчи
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)
Ибрагимов Исфандиёр Алижон ўғли – мустақил изланувчи
Тошкент Кимё халқаро университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Резюме. *Мақсад. Юқори жағ фронтал гуруҳ тишларини эстетик реставрация қилиш турини танлаш бўйича клиник қарор қабул қилишни қўллаб-қувватловчи интерпретацияланадиган ансамблли машинавий ўқитиш моделини ишлаб чиқиш ва валидация қилиш. Материал ва усуллар. Ўқув маълумотлар тўплами 2019–2024 йиллардаги электрон тиббий ҳужжатлар асосида ретроспектив равишда шакллантирилди ва камида 24 ойлик кузатув даврида ижобий натижа тасдиқланган 2140 та клиник ҳолатни қамраб олди; тасодифий танлаб олинган 200 та ҳолат белгилашининг тўғрилиги икки нафар мустақил эксперт томонидан тасдиқланди (Коэн каппаси 0,89). Кирувчи вектор 18 та морфологик, функционал, пародонтологик ва эстетик белгиларни ўз ичига олди, мақсадли ўзгарувчи эса реставрациянинг беш тоифасидан бири бўлди. Модель логистик регрессия метамодели билан градиентли бустингнинг икки алгоритмини стекинг қилиш схемаси асосида қурилди; гиперпараметрлар Байес усулида оптималлаштирилди. Умумлаштириш қобилияти 428 та ҳолатдан иборат мустақил ажратилган танланмада баҳоланди; интерпретацияланиш Шэпли қийматлари (SHAP)ни ҳисоблаш орқали таъминланди. Натижалар. Беш каррали стратификацияланган кросс-валидацияда умумий аниқлик 0,862 ± 0,014, макро-ўртачалаштирилган AUC ROC – 0,923 ± 0,011 ни ташкил қилди. Ажратилган танланмада умумий аниқлик 0,857 (95 % ИО 0,822–0,888), вазнланган F1 – 0,844, macro-AUC ROC – 0,918, Top-3 accuracy – 0,972, Коэннинг вазнланган каппа коэффициенти – 0,792, Бриер индекси – 0,085 ни ташкил қилди; кросс-валидация натижалари билан фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятсиз эди (p = 0,584). Модель аниқлиги фақат ИРОПЗнинг ягона қийматига асосланган эвристик танлов стратегияси аниқлигидан 26,6 фоиз пунктга юқори бўлди (0,857 га қарши 0,591; p < 0,001). Дискриминацион қобилиятнинг ярмидан кўпини тўртта предиктор таъминлади: ИРОПЗ (18,2 %), нокариоз зарарланиш тоифаси (12,7 %), клиник тож баландлиги (11,2 %) ва пульпа виталлиги (9,9 %). Хулоса. Ишлаб чиқилган модель тавсияларни интерпретацияланадиган тарзда асослаш имконияти билан клиник жиҳатдан мақбул аниқлик ва тўғри калибровкани таъминлайди; уни қўллаш шифокор томонидан якуний қарор қабул қилиниши сақланган ҳолда, муқобил вариантларни ранжирланган рўйхат кўринишида тақдим этиш форматида мақсадга мувофиқ.*

Калит сўзлар: *машинавий ўқитиш, градиентли бустинг, ансамблли моделлар, интерпретацияланиш, SHAP, эстетик реставрация, ортопедик стоматология, клиник қарор қабул қилишни қўллаб-қувватлаш тизими.*

Введение.

Выбор типа эстетической реставрации зубов фронтальной группы представляет собой многофакторное клиническое решение, зависящее от объёма разрушения твёрдых тканей, состояния пульпы, характера некариозного поражения, функциональных условий и эстетических ожиданий пациента. В повседневной практике это решение нередко принимается на основании упрощённых эвристик, прежде всего по единственному значению индекса разрушения окклюзионной поверхности зуба (ИРОПЗ), что не отражает многомерности клинической ситуации и приводит к вариабельности врачебных решений.

Задача автоматизированной поддержки такого решения существенно сложнее задач диагностической классификации, и доказательная база в этом направлении остаётся ограниченной. В одной из первых работ модель случайного леса, обученная на 3452 клинических случаях по 12 предикторам, достигла точности 0,82 при пятиклассовой классификации типа ортопедической конструкции, однако авторы указывали на отсутствие внешней валидации и интерпретируемости [13]. Применение градиентного бустинга для прогнозирования пятилетней выживаемости композитных реставраций по 18 предикторам обеспечило площадь под характеристической кривой 0,88 с интерпретацией результатов

через значения Шэпли [15]. Систематические обзоры применения искусственного интеллекта в ортопедической стоматологии констатируют, что подавляющее большинство публикаций относится к диагностическому и имплантологическому этапам, тогда как, собственно, планированию конструкции посвящены единичные исследования [11, 14].

Анализ доказательной базы выявляет методологический разрыв: в литературе отсутствуют работы, одновременно удовлетворяющие трём условиям – применение современных ансамблевых алгоритмов, строгая проверка обобщающей способности на независимой выборке и реализация принципа интерпретируемости с клинически осмысленным описанием вклада каждого признака. Между тем именно интерпретируемость определяет возможность практического применения модели: рекомендация, обоснование которой недоступно врачу, не может быть использована в клиническом решении и обсуждена с пациентом [7, 10].

Цель исследования – разработать и валидировать интерпретируемую ансамблевую модель машинного обучения для поддержки принятия клинического решения о типе эстетической реставрации зубов фронтальной группы верхней челюсти.

Материал и методы.

Дизайн и источник данных. Выполнено ретроспективное исследование по разработке и валидации прогностической модели; отчётность подготовлена с учётом рекомендаций TRIPOD+AI [3]. Обучающий корпус сформирован из электронной медицинской документации клинической базы за период 2019–2024 гг. Критерии включения случая: наличие полного пакета диагностической документации (клинические данные, фотопротокол, данные лучевого исследования) и подтверждённый благоприятный клинический исход на горизонте наблюдения не менее 24 месяцев. Итоговый объём корпуса составил 2140 случаев. Корректность разметки 200 случайно отобранных случаев дополнительно верифицирована двумя независимыми экспертами; согласие составило каппу Коэна 0,89.

Признаковое пространство. Входной вектор включал 18 количественных и категориальных клинических признаков, объединённых в четыре группы (таблица 1). Пропущенные значения восполнялись медианным (для количественных) и модальным (для категориальных признаков) методом в пределах обучающих фолдов во избежание утечки информации.

Таблица 1.

Состав признакового пространства модели

Группа признаков	Состав
Морфологические	ИРОПЗ; высота клинической коронки; толщина остаточной твёрдотканевой стенки по четырём квадрантам; наличие и протяжённость предыдущих композитных реставраций; наличие и категория некариозного поражения; витальность пульпы по данным электроодонтодиагностики
Функциональные	Класс соотношения челюстей по Э. Энглю; характер резцового ведения; парафункциональная активность; интегральный показатель асимметрии окклюзии
Пародонтологические	Индексы OHI-S, PMA и SBI в области реставрируемых зубов
Эстетические	Оценка пациента по визуально-аналоговой шкале эстетической неудовлетворённости; класс линии улыбки по Tjan; степень экспозиции десны

Целевая переменная. Задача формализована как мультиклассовая классификация с пятью взаимоисключающими категориями рекомендуемой реставрации; распределение классов в корпусе приведено в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение классов в обучающем корпусе (n = 2140)

Категория реставрации	n	Доля, %
Прямая композитная реставрация	412	19,3
Ламинат-винир	1068	49,9
Overlay-реставрация	218	10,2
Частичная коронка	187	8,7
Полная искусственная коронка	255	11,9

Архитектура модели и обучение. Модель построена по схеме стекирования (stacking) двух алгоритмов градиентного бустинга – XGBoost 2.0.3 и LightGBM 4.3 – с метамоделью логистической регрессии. Гиперпараметры оптимизированы методом байесовской оптимизации (Optuna 3.5) при бюджете 200 итераций; критерием оптимизации служил взвешенный F1-показатель. Внутренняя оценка выполнялась пятикратной стратифицированной кросс-валидацией. Для финальной оценки обобщающей способности использовалась независимая отложенная выборка из 428 случаев, не участвовавшая ни в обучении, ни в настройке гиперпараметров.

Показатели качества. Рассчитывались общая точность (accuracy), взвешенный F1-показатель, макроусреднённая AUC ROC, Top-3 accuracy, взвешенная каппа Коэна и мультиклассовый индекс Бриера как мера калибровки. Доверительные интервалы получены бутстреп-методом (2000 итераций). В качестве базовой стратегии сравнения использовалось эвристическое правило выбора реставрации по пороговым значениям ИРОПЗ.

Интерпретируемость. На глобальном уровне рассчитывалась перестановочная важность признаков, на локальном – значения Шэпли (SHAP) [8], формирующие для каждого случая обоснование рекомендации с указанием направления и величины вклада каждого признака. Клиническая осмысленность полученного ранжирования оценивалась путём сопоставления с общепринятыми представлениями о факторах выбора типа реставрации.

Статистическая обработка. Выполнена в среде R 4.3.2 и Python 3.11. Сравнение точности модели и базовой эвристики проводилось критерием Мак-Немара; сравнение результатов кросс-валидации и отложенной выборки – бутстреп-тестом. Различия считались значимыми при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты.

Байесовская оптимизация гиперпараметров сошлась на 147-й итерации из 200 запланированных. На пятикратной стратифицированной кросс-валидации общая точность составила 0,862 ± 0,014, взвешенный F1-показатель – 0,849 ± 0,017, макроусреднённая AUC ROC – 0,923 ± 0,011, индекс Бриера – 0,081.

Результаты финальной оценки на независимой отложенной выборке приведены в таблице 3. Различие между результатами кросс-валидации и отложенной выборки статистически незначимо ($p = 0,584$), что свидетельствует об отсутствии переобучения.

Таблица 3.

Метрики качества модели на независимой отложенной выборке (n = 428)

Метрика	Значение	95 % ДИ
Общая точность (accuracy)	0,857	0,822–0,888
Взвешенный F1-показатель	0,844	0,807–0,877
Macro-AUC ROC	0,918	0,893–0,938
Top-3 accuracy	0,972	0,952–0,985
Взвешенная каппа Коэна	0,792	0,748–0,832
Индекс Бриера (мультиклассовый)	0,085	-

Показатель Top-3 accuracy 0,972 означает, что в 97,2 % случаев истинная категория входила в три наиболее вероятных прогноза модели. Это соответствует реальному сценарию клинического применения, при котором врачу предъявляется ранжированный перечень альтернатив с указанием вероятности каждой. Индекс Бриера 0,085 свидетельствует о корректной калибровке: прогнозируемые вероятности соответствуют фактическим частотам исходов, что позволяет использовать их как меру уверенности при обсуждении вариантов лечения с пациентом.

Покатегорийные показатели классификации приведены в таблице 4. Наилучшие результаты получены для наиболее представленной категории «ламинат-винир» и клинически контрастной категории «полная искусственная коронка». Умеренное снижение метрик характерно для пограничных категорий «overlay-реставрация» и «частичная коронка»; анализ матрицы ошибок показал, что подавляющее большинство неверных классификаций приходится именно на взаимозамену этих двух категорий.

Таблица 4.

Показатели классификации по категориям реставраций (отложенная выборка, n = 428)

Категория реставрации	Precision	Recall	F1	AUC ROC
Прямая композитная реставрация	0,841	0,812	0,826	0,914
Ламинат-винир	0,903	0,880	0,891	0,945

Overlay-реставрация	0,756	0,727	0,741	0,878
Частичная коронка	0,789	0,737	0,762	0,884
Полная искусственная коронка	0,861	0,851	0,856	0,932
Макроусреднение	0,830	0,801	0,815	0,911

Сравнение с базовой эвристической стратегией выбора реставрации по единственному значению ИРОПЗ показало значимое преимущество модели: 0,857 против 0,591; разница 26,6 процентных пункта ($p < 0,001$). Полученный результат количественно обосновывает переход от одномерного правила к многомерному анализу клинической ситуации.

Ранжирование признаков по средним абсолютным значениям Шэпли приведено в таблице 5. Четыре предиктора обеспечивают более половины дискриминационной способности модели.

Таблица 5.

Ранжирование признаков по средним абсолютным значениям SHAP

Ранг	Признак	Среднее |SHAP|	Доля вклада, %
1	ИРОПЗ	0,412	18,2
2	Категория некариозного поражения	0,287	12,7
3	Высота клинической коронки	0,253	11,2
4	Витальность пульпы	0,224	9,9
5	Толщина остаточной твёрдотканевой стенки	0,198	8,7
6	Эстетическая ВАШ пациента	0,176	7,8
7	Предыдущие композитные реставрации	0,152	6,7
8	Характер резцового ведения	0,131	5,8
9	Парафункциональная активность	0,118	5,2
10	Класс линии улыбки по Tjan	0,104	4,6
11–18	Остальные признаки (суммарно)	0,209	9,2

Обсуждение.

Достигнутая точность 0,857 при пятиклассовой классификации превышает результат ранее опубликованной модели случайного леса (0,82 при 12 предикторах и корпусе 3452 случаев) [13] и соответствует уровню, полученному градиентным бустингом в смежной задаче прогнозирования выживаемости реставраций (AUC 0,88) [15]. Прирост достигнут при меньшем объёме корпуса, что может объясняться как применением ансамблевого стекирования, так и расширением признакового пространства до 18 предикторов с включением функциональных и эстетических параметров, отсутствовавших в более ранних работах.

Практически наиболее значимым представляется показатель Top-3 accuracy 0,972. Клинически модель функционирует не как «ответчик», выдающий единственное решение, а как инструмент сужения пространства альтернатив: врач получает три наиболее вероятные конструкции с указанием вероятности и обоснования каждой. При такой организации работы остаточная вероятность отсутствия верной категории в перечне составляет менее 3 %, что делает применение модели безопасным при сохранении врачебного контроля.

Совпадение полученного ранжирования признаков с клиническими представлениями заслуживает отдельного комментария. Выдвижение на первые позиции ИРОПЗ, категории некариозного поражения, высоты клинической коронки и витальности пульпы соответствует традиционной логике выбора конструкции и служит косвенным подтверждением содержательной валидности модели: модель воспроизводит клинически осмысленные зависимости, а не артефакты обучающей выборки. Одновременно этот результат имеет прикладное следствие – именно точность регистрации указанных параметров в наибольшей степени определяет корректность рекомендации.

Пограничная зона между категориями «overlay-реставрация» и «частичная коронка», на которую приходится большинство ошибок классификации, отражает объективное перекрытие клинических показаний к этим типам конструкций. Показательно, что в этой зоне снижается и согласие между самими экспертами; таким образом, ограничение модели воспроизводит ограничение исходной клинической номенклатуры, а не является следствием недостатков алгоритма. Практический вывод состоит в том, что в пограничных ситуациях решение должно приниматься врачом с учётом полноты клинической картины.

Ограничения исследования. Корпус сформирован ретроспективно на одной клинической базе, что ограничивает перенос результатов на иные популяции и школы; необходима внешняя многоцентровая валидация. Распределение классов неравномерно (доля ламинат-виниров

49,9 %), что могло повысить метрики для доминирующего класса. Целевая переменная определялась как фактически выполненная конструкция с подтверждённым благоприятным исходом, а не как результат сравнительного испытания альтернатив, поэтому модель воспроизводит сложившуюся практику клинической базы, включая её возможные систематические предпочтения. Наконец, настоящая работа оценивает точность модели, но не её влияние на клинические исходы; такая оценка требует проспективного дизайна с рандомизацией.

Заключение.

Разработанная интерпретируемая ансамблевая модель машинного обучения обеспечивает на независимой отложенной выборке общую точность 0,857 (95 % ДИ 0,822–0,888), макроусреднённую AUC ROC 0,918, показатель Top-3 accuracy 0,972 и корректную калибровку (индекс Бриера 0,085), превышая точность эвристической стратегии выбора по единственному значению ИРОПЗ на 26,6 процентных пункта. Ранжирование признаков методом значений Шэпли соответствует сложившимся клиническим представлениям, что подтверждает содержательную валидность модели. Применение модели целесообразно в формате ранжированного перечня альтернатив с интерпретируемым обоснованием при сохранении окончательного клинического решения за врачом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abduo J., Rasaie V. Digital Workflows in Prosthodontics // Australian Dental Journal. – 2025. – Vol. 70, Suppl. 1. – P. S146–S158. – DOI: 10.1111/adj.70005. PubMed

2. Abdulkarim L. I., Alharamlah F. S. S., Abubshait R. M., Alotaibi D. A., Abouonq A. O. Impact of Digital Workflow Integration on Fixed Prosthodontics: A Review of Advances and Clinical Outcomes // Cureus. – 2024. – Vol. 16, No. 10. – Art. e72286. – DOI: 10.7759/cureus.72286. PubMed

3. Bernauer S. A., Zitzmann N. U., Joda T. The Complete Digital Workflow in Fixed Prosthodontics Updated: A Systematic Review // Healthcare. – 2023. – Vol. 11, No. 5. – Art. 679. – DOI: 10.3390/healthcare11050679. PubMed

4. Kosimov A. A., Sh K. A., Khabilov B. N. Современные концепции комплексной подготовки пациентов к полному съёмному протезированию в ортопедической стоматологии //Integrative dentistry and maxillofacial surgery. – 2025. – Т. 4. – №. 3-4 (11-12). – С. 97-104.

5. Aljulayfi I. S., Almatrafi A. H., Althubaitiy R. O., Alnafisah F., Alshehri K., Alzahrani B., Gufran K. The Potential of Artificial Intelligence in Prosthodontics: A Comprehensive Review // Medical Science Monitor. – 2024. – Vol. 30. – Art. e944310. – DOI: 10.12659/MSM.944310. PubMed

6. Revilla-León M., Gómez-Polo M., Vyas S., Barmak A. B., Gallucci G. O., Att W., Özcan M., Krishnamurthy V. R. Artificial intelligence models for tooth-supported fixed and removable prosthodontics: A systematic review // The Journal of Prosthetic Dentistry. – 2023. – Vol. 129, No. 2. – P. 276–292. – DOI: 10.1016/j.prosdent.2021.06.001. PubMed

7. Giachetti L., Sarti C., Cinelli F., Scaminaci Russo D. Accuracy of Digital Impressions in Fixed Prosthodontics: A Systematic Review of Clinical Studies // The International Journal of Prosthodontics. – 2020. – Vol. 33, No. 2. – P. 192–201. – DOI: 10.11607/ijp.6468. PubMed

8. Қосимов А. А., Хабилов Б. Н. Клинико-биохимическая характеристика адаптации пациентов с полной адентией к съёмным пластиночным протезам // CARJIS. 2025. №6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-biohimicheskaya-harakteristika-adaptatsii-patsientov-s-polnoy-adentiey-k-syomnym-plastinochnym-protezam (дата обращения: 06.10.2026).

9. Rasaie V., Abduo J., Hashemi S. Accuracy of Intraoral Scanners for Recording the Denture Bearing Areas: A Systematic Review // Journal of Prosthodontics. – 2021. – Vol. 30, No. 6. – P. 520–539. – DOI: 10.1111/jopr.13345. PubMed

10. Shah N., Thakur M., Gill S., Shetty O., Alqahtani N. M., Al-Qarni M. A., Alqahtani S. M., Elagib M. F. A., Chaturvedi S. Validation of Digital Impressions' Accuracy Obtained Using Intraoral and Extraoral Scanners: A Systematic Review // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, No. 18. – Art. 5833. – DOI: 10.3390/jcm12185833. PubMed

11. Shen J. The chance and challenge of creating virtual patients in prosthodontics // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2024. – Vol. 42, No. 1. – P. 1–11. – DOI: 10.7518/hxkq.2024.2023317. PubMed

12. Kosimov A. A., Sh K. A., Khabilov B. N. Современные концепции комплексной подготовки пациентов к полному съёмному протезированию в ортопедической стоматологии //Integrative dentistry and maxillofacial surgery. – 2025. – Т. 4. – №. 3-4 (11-12). – С. 97-104.

13. Pradíes G., García-Naranjo A. M., Martínez-Rus F., Martínez de Fuentes R., Romeo-Rubio M. EPA Consensus Project Paper: Shifting from the "Analogic Virtual Patient" to the "Digital Virtual Patient" in Prosthodontics. A Scoping Review // European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry. – 2023. – DOI: 10.1922/EJPRD_2485Pradies17. PubMed

14. Chander N. G., Gopi A. Trends and future perspectives of 3D printing in prosthodontics // Medical Journal Armed Forces India. – 2024. – Vol. 80, No. 4. – P. 399–403. – DOI: 10.1016/j.mjafi.2024.05.003. PubMed

15. Schubert O., Edelhoff D., Güth J. F., Schweiger J. Advances in 3D Printing for Removable Prosthetics - Insights and Perspectives // Journal of Esthetic and Restorative Dentistry. – 2026. – Vol. 38, No. 3. – P. 520–529. – DOI: 10.1111/jerd.70097.

УДК: 340.6:617.7-073.175

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ИРИДОДИАГНОСТИКА КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ПРИ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКЕ СУИЦИДАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ

Ядгарова Шохсанам Шарафовна – к.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент. Узбекистан)

Аннотация. *Судебно-медицинская экспертиза случаев, подозрительных на суицид, является одной из наиболее сложных задач в танатологической практике. Дифференциальная диагностика между самоубийством, несчастным случаем и насильственной смертью (убийством, замаскированным под суицид) требует скрупулезного анализа не только обстоятельств происшествия и данных аутопсии, но и прижизненного соматического и психоэмоционального статуса умершего. Традиционные методы посмертного исследования, включая гистологические и судебно-химические анализы, предоставляют объективные данные о причине смерти и наличии интоксикации. Однако ретроспективная оценка длительных психоэмоциональных нарушений, хронического стресса и предрасположенности к аутоагрессивному поведению часто затруднена из-за отсутствия медицинской документации или свидетельских показаний. В связи с этим актуальным становится поиск дополнительных, объективных методов, позволяющих получить информацию о прижизненном состоянии организма. Иридодиагностика – метод неинвазивной оценки состояния организма по морфологическим изменениям радужной оболочки глаза (РОГ) – традиционно относится к комплементарной медицине. Однако ряд исследований указывает на корреляцию между определенными иридологическими знаками и хроническими патологиями, а также состоянием вегетативной нервной системы, тесно связанной с психоэмоциональным статусом.*

Ключевые слова: *судебно-медицинская экспертиза, суицид, иридодиагностика, радужная оболочка глаза, посмертная диагностика, психоэмоциональные расстройства, дифференциальная диагностика.*

SUD-TIBBIY IRIDODIAGNOSTIKA O‘Z JONIGA QASD QILISH HOLATLARINI EKSPERT BAHOLASHDA YORDAMCHI USUL SIFATIDA

Yadgarova Shohsanam Sharafovna – t.f.n., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *O‘z joniga qasd qilishda gumon qilingan holatlarni sud-tibbiy ekspertiza qilish tanatologik amaliyotdagi eng qiyin vazifalardan biridir. O‘z joniga qasd qilish, baxtsiz hodisa va zo‘ravonlik bilan o‘lim (o‘z joniga qasd qilish niqobi ostida qotillik) o‘rtasidagi farqni aniqlash nafaqat hodisa holatlari va otopsiya ma’lumotlarini, balki marhumning hayot davomidagi somatik va psixoemotsional holatini ham sinchkovlik bilan tahlil qilishni talab qiladi. Gistologik va sud-kimyoviy tahlilni o‘z ichiga olgan an’anaviy o‘limdan keyingi tekshirish usullari o‘lim sababi va mastlikning mavjudligi haqida ob’ektiv ma’lumotlarni beradi. Biroq, uzoq muddatli psixoemotsional kasalliklar, surunkali stress va avto-agressiv xatti-harakatlarga moyillikni retrospektiv baholash ko‘pincha tibbiy yozuvlar yoki guvohlarning ko‘rsatmalarining yo‘qligi bilan qiyinlashadi. Shuning uchun, hayot davomida tananing holati haqida ma’lumot beradigan qo‘shimcha, obyektiv usullarni izlash dolzarb bo‘lib qoldi. Iridologiya – irisdagi morfologik o‘zgarishlar asosida tananing holatini baholashning invaziv bo‘lmagan usuli – an’anaviy ravishda qo‘shimcha tibbiyot amaliyoti hisoblanadi. Biroq, bir qator tadqiqotlar ma’lum iridologik belgilar va surunkali patologiyalar, shuningdek, psixoemotsional holat bilan chambarchas bog‘liq bo‘lgan avtonom nerv tizimining holati o‘rtasidagi bog‘liqlikni ko‘rsatadi.*

Kalit so‘zlar: *sud-tibbiy ekspertizasi, o‘z joniga qasd qilish, iridologiya, iris, o‘limdan keyingi diagnostika, psixoemotsional kasalliklar, differensial diagnostika.*

FORENSIC IRIDODIAGNOSIS AS AN AUXILIARY METHOD IN THE EXPERT EVALUATION OF SUICIDE CASES

Yadgarova Shohsanam Sharafovna – Ph.D., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Forensic examination of suspected suicide cases is one of the most challenging tasks in thanatological practice. Differentiating between suicide, accident, and violent death (homicide disguised as suicide) requires a meticulous analysis of not only the circumstances of the incident and autopsy data, but also the deceased's*

antemortem somatic and psycho-emotional status. Traditional postmortem examination methods, including histological and forensic chemical analysis, provide objective data on the cause of death and the presence of intoxication. However, retrospective assessment of long-term psycho-emotional disorders, chronic stress, and a predisposition to self-aggressive behavior is often hampered by the lack of medical records or witness testimony. Therefore, the search for additional, objective methods that provide information on the body's antemortem state is becoming increasingly important. Iridology – a non-invasive method for assessing the body's condition based on morphological changes in the iris – is traditionally considered a complementary medicine practice. However, a number of studies indicate a correlation between certain iridological signs and chronic pathologies, as well as the state of the autonomic nervous system, which is closely linked to psychoemotional status.

Keywords: *forensic examination, suicide, iridology, iris, postmortem diagnosis, psychoemotional disorders, differential diagnosis.*

Введение. Судебно-медицинская экспертиза случаев, подозрительных на суицид, является одной из наиболее сложных задач в танатологической практике. Дифференциальная диагностика между самоубийством, несчастным случаем и насильственной смертью (убийством, замаскированным под суицид) требует скрупулезного анализа не только обстоятельств происшествия и данных аутопсии, но и прижизненного соматического и психоэмоционального статуса умершего. Традиционные методы посмертного исследования, включая гистологические и судебно-химические анализы, предоставляют объективные данные о причине смерти и наличии интоксикации. Однако ретроспективная оценка длительных психоэмоциональных нарушений, хронического стресса и предрасположенности к аутоагрессивному поведению часто затруднена из-за отсутствия медицинской документации или свидетельских показаний. В связи с этим актуальным становится поиск дополнительных, объективных методов, позволяющих получить информацию о прижизненном состоянии организма. Иридодиагностика – метод неинвазивной оценки состояния организма по морфологическим изменениям радужной оболочки глаза (РОГ) – традиционно относится к комплементарной медицине. Однако ряд исследований указывает на корреляцию между определенными иридологическими знаками и хроническими патологиями, а также состоянием вегетативной нервной системы, тесно связанной с психоэмоциональным статусом.

Цель исследования. Комплексное изучение возможностей применения иридодиагностики в судебно-медицинской практике для экспертной оценки суицидальных случаев, выявление морфологических особенностей РОГ, ассоциированных с пресуицидальными состояниями, и определение их диагностической значимости.

Материалы и методы.

Исследование проводилось на базе Ташкентского городского филиала РНПЦСМЭ в период 2020-2025 гг. Материал исследования составили 200 случаев судебно-медицинских экспертиз трупов лиц, причина смерти которых была окончательно квалифицирована правоохранительными органами как суицид.

Критерии включения: подтвержденный факт суицида, давность наступления смерти не более 24 часов (для минимизации посмертных изменений роговицы, затрудняющих визуализацию РОГ), возраст от 18 до 65 лет.

Критерии исключения: тяжелые травмы лицевого скелета и глазных яблок, выраженные гнилостные изменения.

Методология включала комплексный подход:

1. **Судебно-медицинский метод:** Анализ «Заключений эксперта», включая обстоятельства дела, способ суицида, данные наружного и внутреннего исследования трупа, наличие сопутствующей соматической патологии.
2. **Иридодиагностический метод (основной):**
   - *Фотофиксация:* До проведения секции производилась цифровая макросъемка радужных оболочек обоих глаз с использованием специализированного иридоскопа с высоким разрешением и боковым освещением для выявления рельефа.
   - *Анализ изображений:* Полученные иридограммы анализировались на предмет наличия конституциональных типов, структурных знаков (лакуны, крипты, разволокнения трабекул), пигментных пятен, токсических радиусов и нервных колец (адаптационных дуг). Оценка проводилась по модифицированным иридологическим схемам с проекционными зонами головного мозга (верхний сектор), сердца, печени и желудочно-кишечного тракта.
3. **Гистологический метод:** Микроскопическое исследование тканей головного мозга (кора, гиппокамп), внутренних органов и препаратов радужной оболочки для верификации прижизненных патологических процессов (хроническое воспаление, нейродегенеративные изменения, сосудистые расстройства).
4. **Судебно-химический метод:** Количественное определение алкоголя, наркотических средств, психотропных и лекарственных веществ в крови и моче для оценки роли интоксикации в генезе суицида.

5. **Сравнительно-аналитический метод:** Статистическая обработка данных с сопоставлением выявленных иридологических знаков с результатами лабораторных исследований и обстоятельствами смерти (корреляционный анализ).

Результаты и обсуждение

В ходе анализа иридограмм исследуемой группы (n=200) был выявлен ряд характерных морфологических паттернов (рис. 1), статистически значимо отличающихся от популяционной нормы (по литературным данным).

1. Признаки психоэмоциональной нестабильности и хронического стресса:

У 78% обследованных были выявлены выраженные «нервные кольца» (адаптационные дуги) – концентрические углубления или борозды в цилиарной зоне РОГ. Наличие множественных, глубоких или разорванных колец коррелировало с данными анамнеза о длительном психотравмирующем воздействии и гистологическими признаками хронического стресса в структурах головного мозга (изменения нейронов гиппокампа). Иридологически это интерпретируется как признак перенапряжения симпатической нервной системы.

2. Токсические и метаболические нарушения:

В случаях, где судебно-химическое исследование выявило наличие алкоголя или наркотических веществ (45% случаев), на иридограммах достоверно чаще ($p<0,05$) встречались «токсические радиусы» – темные лучевидные полосы, идущие от зрачка к периферии, а также диффузная зашлакованность лимба. Эти признаки традиционно связывают с хронической интоксикацией и нарушением элиминационной функции печени и почек, что подтверждалось морфологическими находками при аутопсии (жировой гепатоз, нефросклероз).

3. Проекционные зоны органов:

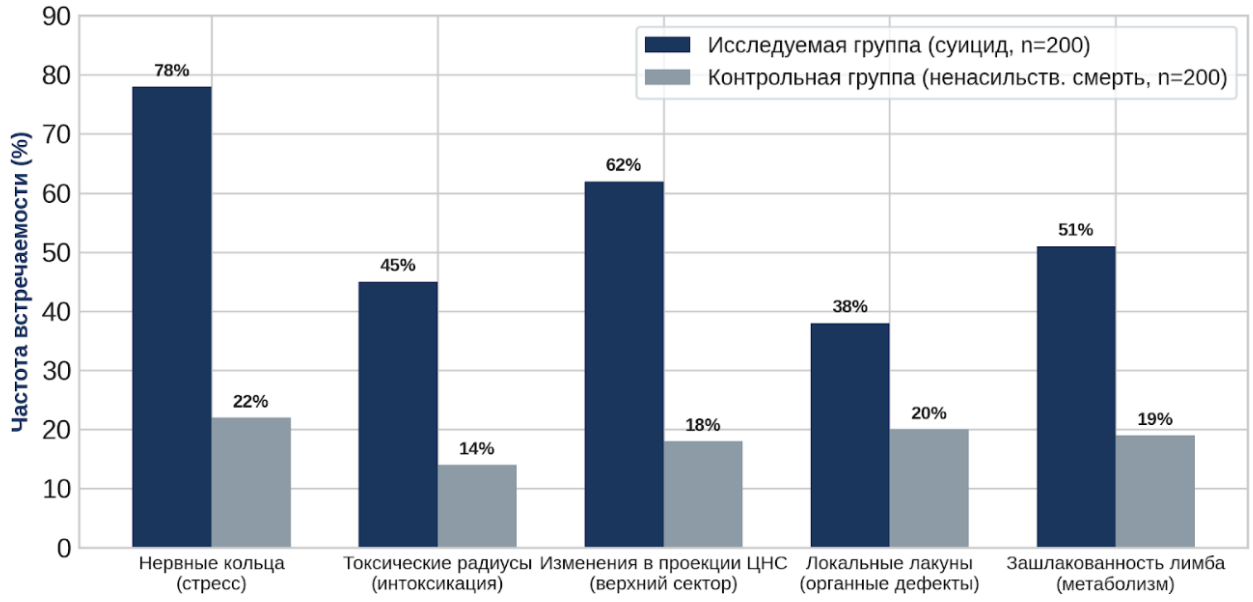
Была отмечена высокая частота встречаемости пигментных пятен и структурных дефектов (лакун) в проекционной зоне головного мозга (верхний сектор РОГ, 11-1 час по циферблату). Данные изменения наблюдались у 62% суицидентов и коррелировали с прижизненными диагнозами органических поражений ЦНС или тяжелых депрессивных расстройств, которые могли служить фоном для суицидального поведения.

4. Дифференциально-диагностическое значение:

Сопоставление иридологических данных с результатами полной судебно-медицинской экспертизы показало, что совокупность признаков (множественные нервные кольца + знаки токсического поражения + дефекты в зоне проекции мозга) формирует «иридологический профиль риска». Выявление такого профиля при исследовании трупа с неясными обстоятельствами смерти может служить дополнительным аргументом в пользу версии о самоубийстве, особенно при отсутствии явных признаков борьбы и самообороны.

Ограничения метода: необходимо отметить, что иридодиагностика является посмертной и зависит от сохранности тканей глаза. Помутнение роговицы (пятна Лярше) при увеличении давности смерти существенно ограничивает информативность метода, что требует проведения фотофиксации в ранние сроки посмертного периода.

Рис. 1. Сравнительная частота иридологических знаков в исследуемой и контрольной группах



Выводы.

1. Иридодиагностика в судебно-медицинской практике является перспективным вспомогательным методом, позволяющим получить дополнительную информацию о прижизненном соматическом и психоэмоциональном статусе умершего.

2. Выявлены специфические комплексы иридологических признаков (выраженные нервные кольца, токсические радиусы, изменения в проекционной зоне головного мозга), которые статистически значимо коррелируют с хроническими интоксикациями, стрессовыми расстройствами и органической патологией ЦНС, часто предшествующими суициду.

3. Использование цифровой иридодиагностики расширяет доказательную базу при проведении комплексных судебно-медицинских экспертиз и может быть рекомендовано к включению в алгоритм исследования в случаях, подозрительных на суицид, для повышения объективности дифференциальной диагностики рода смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические особенности и суицидальный риск у пациентов с первым депрессивным эпизодом /А.П.Горбунова, А.Е.Николишин, Г.В.Рукавишников [и др.] //Российский психиатрический журнал: научно-практический журнал. - 2024. - №2. - С. 38-45

2. Коробова Л.А. Решение прикладных медицинских диагностических задач. Иридодиагностика //Известия Тульского государственного университета. Технические науки. - 2024. - № 7. - С. 276-281.

3. Ремезова И.П. Разработка методики изолирования рисперидона из мочи /И.П.Ремезова, Е.Ю.Редька// Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.- Пятигорск, 2011.- Вып. 66. - С. 450-452.

4. Ремезова И.П. Химико-токсикологический анализ рисперидона и гало перидола в слюне / И.П.Ремезова, Д.С.Лазарям, Т.П.Максименко //Изв. Самар. центра Рос. акад. наук. - 2012. - Т.14, №5.(3). - С.751-753.

5. Ремезова, И.П. Химико-токсикологический анализ клозапина и оксазепама в слюне /И.П.Ремезова, Д.С.Лазарян, Т.П.Максименко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск, - 2013. - Вып. 68. - С. 125-126.

6. Родина Т.А. Определение эналаприла и его активного метаболита эналаприлата в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС при персонализации фармакотерапии больных артериальной гипертензией /Родина Т.А., Мельников Е.С., Соколов А.В., Белков С.А., Раменская Г.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015. - №10. - С. 15-20.

7. Химико-токсикологическое исследование карбамазепина в биологических жидкостях /Т.И.Максименко, Т.Т.Лихота, И.П.Ремезова [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.- Пятигорск, - 2012. - Вып. 67. - С. 248-249.

8. Хромова А.М., Башарова Р.В., Хабиева Н.А. Судебно-медицинская диагностика и оценка отравления метадоном. Анализ по материалам судебно-химического отделения за 5 лет // Актуальные вопросы судебной медицины и права: сборник научно-практических статей. Вып. 13. 2022. С. 161-170.

9. Чудаков А.Ю., Горелов А.А. Судебно-медицинская экспертиза суицида: монография. - Санкт-Петербург: Институт суицидологии, 2022. - 64 с.

10. Cao, L., Zhang, H., Feng, L., Wei, Z., Wang, X., Li, N., & He, X. (2019). Latent Suicide Risk Detection on Microblog via Suicide-Oriented Word Embeddings and Layered Attention. 1910.12038.

11. Johnson, A. B., et al. (2023). Multimodal biomarkers for mental health risk assessment // Translational Research, 45-56.

12. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review //JAMA. 2005; 294(16): 2064-2074. doi:10.1001/jama.294.16.2064.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ТРЕВОЖНОСТЬ БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19: ОСОБЕННОСТИ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ ПО ДАННЫМ ШКАЛЫ СПИЛБЕРГЕРА–ХАНИНА

Керималы кызы Майрамкан – к.м.н., доцент
Узаков Орозали Жаанбаевич – д.м.н., профессор
Международнай высшая школа медицины (Бишкек, Кыргызстан)
Ахмаджонова Гулноза Муродовна – д.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. Введение. *Беременные женщины относятся к группе повышенной психоэмоциональной уязвимости в период пандемии COVID-19. Тревожные расстройства способны не только ухудшать качество жизни пациенток, но и потенцировать соматические нарушения через активацию симпатоадреналовой системы. Особенности психоэмоционального статуса беременных с COVID-19, проживающих в условиях высокогорья, остаются малоизученными.*

Цель. *Оценить уровень реактивной и личностной тревожности у беременных с COVID-19 по шкале Спилбергера–Ханина с учётом возраста, источника информации о заболевании и иных факторов в условиях высокогорья и низкогорья.*

Материалы и методы. *В рамках проспективного когортного исследования 600 беременных с лабораторно подтверждённым COVID-19 (252 — высокогорье, >2500 м; 348 — низкогорье, <500 м) в острый период заболевания (первые 3–5 суток госпитализации) проведено психометрическое тестирование с использованием адаптированной версии шкалы реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности Спилбергера–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI, модификация Ю.Л. Ханина). Уровень тревожности классифицировали как низкий (20–30 баллов), средний (31–44 балла) и высокий (≥45 баллов). Дополнительно регистрировались возраст, источник информации о COVID-19, наличие хронических заболеваний. Статистическая обработка включала корреляционный анализ (коэффициент Пирсона/Спирмена), оценку внутренней согласованности (коэффициент α Кронбаха).*

Результаты. *Высокий уровень реактивной тревожности преобладал в возрастной группе 36–45 лет (67,6%) и среди пациенток старшего возраста (70,2%), тогда как низкий уровень тревожности чаще регистрировался у молодых пациенток. Средний уровень реактивной тревожности был максимален в младшей возрастной группе (42,0%). Показатели личностной тревожности демонстрировали сходную тенденцию: высокий уровень ЛТ варьировал от 33,5% до 56,8% в различных возрастных группах. Установлена прямая корреляционная связь между предпочитаемым источником информации о COVID-19 и уровнем реактивной тревожности: среди пациенток, ориентированных на социальные сети, доля лиц с высоким уровнем РТ достигала 70%, что в 1,5 раза превышало аналогичный показатель среди пациенток, использующих официальные источники информации. Выявлены положительные корреляции между уровнем тревожности и распространённостью сопутствующих хронических заболеваний (r=+0,61 для РТ; r=+0,59 для ЛТ), а также с уровнем информированности об инфекции (r=+0,55). Коэффициент α Кронбаха составил 0,86 для РТ и 0,83 для ЛТ, что подтверждает высокую надёжность инструмента в обследованной когорте.*

Заключение. *Психоэмоциональный статус беременных с COVID-19 характеризуется высокой распространённостью клинически значимой тревожности, ассоциированной с возрастом, источником информации и наличием сопутствующей хронической патологии. Использование социальных сетей как основного источника информации сопряжено с существенным повышением уровня реактивной тревожности. Полученные данные обосновывают необходимость внедрения скрининга тревожности по шкале Спилбергера–Ханина и таргетной психологической поддержки беременных с COVID-19, в особенности в условиях высокогорья с ограниченным доступом к специализированной помощи.*

Ключевые слова: *COVID-19, беременность, тревожность, реактивная тревожность, личностная тревожность, шкала Спилбергера–Ханина, высокогорье, психоэмоциональный статус, ментальное здоровье, ренин-ангиотензиновая система.*

COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРНИНГ РУҲИЙ-ҲИССИЙ ҲОЛАТИ ВА ХАВОТИРИ: СПИЛБЕРГЕР-ХАНИН ШКАЛАСИ МАЪЛУМОТЛАРИГА КЎРА БАЛАНД ТОҒ ШАРОИТЛАРИДАГИ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАР

Керималы кызы Майрамкан – т.ф.н., доцент
Узоқов Орозали Жаанбаевич – т.ф.д., профессор
Халқаро олий тиббиёт мактаби (Бишкек, Қирғизистон)
Аҳмаджонова Гулноза Муродовна – т.ф.д., доцент
Андижон давлат тиббиёт институти (Андижон, Ўзбекистон)

Аннотация. Кириш. *Ҳомиладор аёллар COVID-19 пандемияси даврида юқори руҳий-ҳиссий заифлик гуруҳига киради. Хавотирли бузилишлар нафақат беморларнинг ҳаёт сифатини ёмонлаштириши, балки симпато-адренал тизимни фаоллаштириш орқали соматик бузилишларни кучайтириши мумкин. Баланд тоғ шароитида яшовчи COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг руҳий-ҳиссий ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари кам ўрганилган.*

Мақсад. *COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда реактив ва шахсий хавотирланиш даражасини Спилбергер-Ханин шкаласи бўйича баҳолаш, бунда уларнинг ёши, касаллик ҳақидаги маълумот манбаи ва бошқа омилларни юқори ва паст тоғли ҳудудларда ҳисобга олиш лозим.*

Материаллар ва усуллар. *Проспектив когорт тадқиқоти доирасида COVID-19 лабораторияда тасдиқланган 600 нафар ҳомиладор аёл (252 нафари баланд тоғларда, >2500 м дан юқори; 348 – паст тоғлар, <500 м) касалликнинг ўткир даврида (шифохонага ётқизишнинг дастлабки 3-5 куни) Спилбергер-Ханин реактив (РТ) ва шахсий (ХТ) хавотирланиш шкаласининг мослаштирилган версиясидан фойдаланган ҳолда психометрик тест ўтказилди (State-Trait Anxiety Inventory, STAI, Ю.Л. Ханин модификацияси). Хавотир даражаси паст (20-30 балл), ўртача (31-44 балл) ва юқори (≥45 балл) деб таснифланди. Қўшимча равишда ёш, COVID-19 ҳақидаги маълумотлар манбаси, сурункали касалликлар мавжудлиги қайд этилди. Статистик ишлов бериш корреляцион таҳлилни (Пирсон/Спирмен коэффициенти), ички мувофиқликни баҳолашни (Кронбах α коэффициенти) ўз ичига олди.*

Натижалар. *Реактив хавотирланишнинг юқори даражаси 36-45 ёш гуруҳида (67,6%) ва катта ёшдаги беморларда (70,2%) устунлик қилган бўлса, хавотирланишнинг паст даражаси кўпроқ ёш беморларда қайд этилган. Реактив хавотирланишнинг ўртача даражаси кичик ёш гуруҳида максимал бўлган (42,0%). Шахсий хавотир кўрсаткичлари ўхшаш тенденцияни кўрсатди: турли ёш гуруҳларида юқори даражадаги ЛТ 33,5% дан 56,8% гача ўзгариб турди. COVID-19 тўғрисидаги маълумотларнинг афзал кўрилган манбаси ва реактив хавотир даражаси ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди: ижтимоий тармоқларга эътибор қаратган беморлар орасида юқори даражадаги хавотирга эга бўлган шахсларнинг улуши 70% га етди, бу расмий маълумот манбаларидан фойдаланадиган беморлар орасидаги худди шундай кўрсаткичдан 1,5 баравар юқори. Хавотир даражаси ва ёндош сурункали касалликларнинг тарқалиши ўртасида (r=+0,61 РТ учун; r=+0,59 ЛТ учун), шунингдек, инфекция ҳақида хабардорлик даражаси билан (r=+0,55) ижобий корреляциялар аниқланди. Кронбах коэффициенти α РТ учун 0,86 ва ЛТ учун 0,83 ни ташкил этди, бу эса текширилган когортада асбобнинг юқори ишончлилигини тасдиқлайди.*

Хулоса. *COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг руҳий-ҳиссий ҳолати ёш, маълумот манбаи ва ҳамроҳ сурункали патологиянинг мавжудлиги билан боғлиқ бўлган клиник аҳамиятга эга хавотирнинг юқори тарқалиши билан тавсифланади. Ижтимоий тармоқлардан асосий ахборот манбаи сифатида фойдаланиш реактив хавотирланиш даражасининг сезиларли даражада ошиши билан боғлиқ. Олинган маълумотлар Спилбергер-Ханин шкаласи бўйича хавотир скринингини жорий этиш ва COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларни мақсадли психологик қўллаб-қувватлаш зарурлигини асослайди, айниқса ихтисослаштирилган ёрдамдан фойдаланиш имконияти чекланган баланд тоғли ҳудудларда.*

Калит сўзлар: *COVID-19, ҳомиладорлик, хавотир, реактив хавотир, шахсий хавотир, Спилбергер-Ханин шкаласи, баланд тоғлар, психоэмоционал ҳолат, руҳий саломатлик, ренин-ангиотензин тизими.*

PSYCHO-EMOTIONAL STATUS AND ANXIETY IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19: FEATURES AT HIGH ALTITUDE ACCORDING TO THE SPIELBERGER-HANIN SCALE

Kerimaly kyzy Mayramkan – C.M.Sc., associate professor
Orozali Zhaanbaevich Uzakov – D.M.Sc., professor
International Higher School of Medicine (Bishkek, Kyrgyzstan)
Akhmadjonova Gulnoza Murodovna – D.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Abstract. Introduction. *Pregnant women represent a group of increased psycho-emotional vulnerability during the COVID-19 pandemic. Anxiety disorders can not only impair quality of life but also potentiate somatic disturbances through activation of the sympatho-adrenal system. The psycho-emotional status of pregnant women with COVID-19 residing at high altitude remains poorly studied.*

Aim. *To assess the level of state and trait anxiety in pregnant women with COVID-19 using the Spielberger-Hanin scale, taking into account age, information source about the disease, and other factors at high and low altitude.*

Materials and methods. *As part of a prospective cohort study, 600 pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 (252 at high altitude, >2500 m; 348 at low altitude, <500 m) underwent psychometric testing during the acute phase of the disease (the first 3-5 days of hospitalization) using an adapted version of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI, Hanin modification). Anxiety levels were classified as low (20-30 points), moderate (31-44 points), and high (≥45 points). Age, source of information about COVID-19, and presence of chronic diseases were additionally recorded. Statistical analysis included correlation analysis (Pearson/Spearman coefficient) and assessment of internal consistency (Cronbach's alpha).*

Results. *A high level of state anxiety predominated in the 36-45 age group (67.6%) and among older patients (70.2%), whereas a low level of anxiety was more frequently recorded among younger patients. The moderate level of state anxiety was maximal in the youngest age group (42.0%). Trait anxiety indicators demonstrated a similar trend: a high level of trait anxiety ranged from 33.5% to 56.8% across different age groups. A direct correlation was established between the preferred source of information about COVID-19 and the level of state anxiety: among patients relying mainly on social media, the proportion with a high level of state anxiety reached 70%, 1.5 times higher than among patients using official information sources. Positive correlations were found between anxiety levels and the prevalence of concomitant chronic diseases (r=+0.61 for state anxiety; r=+0.59 for trait anxiety), as well as with the level of awareness about the infection (r=+0.55). Cronbach's alpha was 0.86 for state anxiety and 0.83 for trait anxiety, confirming the high reliability of the instrument in the studied cohort.*

Conclusion. *The psycho-emotional status of pregnant women with COVID-19 is characterized by a high prevalence of clinically significant anxiety, associated with age, information source, and concomitant chronic pathology. Reliance on social media as the main source of information is associated with a substantial increase in state anxiety levels. These findings justify the need to implement anxiety screening using the Spielberger-Hanin scale and targeted psychological support for pregnant women with COVID-19, particularly at high altitude with limited access to specialized care.*

Keywords: *COVID-19, pregnancy, anxiety, state anxiety, trait anxiety, Spielberger-Hanin scale, high altitude, psycho-emotional status, mental health, renin-angiotensin system.*

Актуальность.

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала не только медицинским, но и психосоциальным вызовом глобального масштаба. Беременные женщины, в силу своей физиологической и эмоциональной уязвимости, оказались одной из наиболее пострадавших групп населения в отношении психического здоровья [1,2]. Ограничения, связанные с пандемией (изоляция, невозможность присутствия партнёра на родах, ограничение посещений женских консультаций), страх заражения, неопределённость в отношении влияния вируса на плод, а также дефицит медицинских ресурсов в условиях перегрузки системы здравоохранения — всё это создало мощный стрессовый фон, который у многих беременных привёл к развитию тревожных и депрессивных расстройств [3,4]. В условиях высокогорья, где доступ к психологической помощи и специализированной акушерской службе изначально ограничен, эта проблема приобретает особую остроту.

Многочисленные исследования, проведённые в разных странах мира, выявили комплекс факторов, ассоциированных с повышенным уровнем тревоги и депрессии у беременных во время пандемии COVID-19 [5–12]. В систематическом обзоре и мета-анализе 47 исследований, включившем более 12 000 беременных из 15 стран, распространённость клинически значимой тревоги в период пандемии составила 36,5% (95% ДИ 31,2–42,1%), а депрессии — 31,2% (95% ДИ 26,4–36,3%), что в 2–3 раза выше допандемического уровня [13]. Наиболее высокие показатели регистрировались в странах с жёсткими локдаунами и перегруженной системой здравоохранения (Италия, Испания, Индия, Бразилия) [14].

В психологии различают два вида тревожности [15,16]. Реактивная тревожность (ситуативная, state anxiety) — временное эмоциональное состояние, возникающее в ответ на конкретную угрожающую ситуацию. Характеризуется субъективными ощущениями напряжения, беспокойства, вегетативными симптомами (сердцебиение, потливость, тремор). Уровень реактивной тревожности повышается в ответ на стрессор и снижается после его устранения. Личностная тревожность (проявляющаяся, trait anxiety) — устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность воспринимать широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на них повышением реактивной тревожности. Лица с высокой личностной тревожностью более уязвимы к развитию невротических расстройств.

В период пандемии у беременных наблюдалось значительное повышение как реактивной, так и личностной тревожности. При этом если реактивная тревожность могла снижаться после получения достоверной информации или улучшения эпидемиологической ситуации, то личностная тревожность у многих оставалась высокой и после завершения активной фазы пандемии, что связывают с посттравматическими стрессовыми реакциями [17,18].

Для оценки уровней тревожности наиболее широко используется шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). Нормативными значениями для беременных в допандемический период считались: реактивная тревожность — 35–40 баллов, личностная тревожность — 35–40 баллов. Уровень >45 баллов расценивается как высокая тревожность, требующая вмешательства [19].

В исследованиях, проведённых в разных странах, получены следующие результаты [1,12,21,23]. В Китае (эпицентр пандемии, январь–февраль 2020 г.) уровень реактивной тревожности у беременных составил 48,5±12,3 балла, высокой тревожности достигли 42% женщин [12]. В Италии (локдаун, март–апрель 2020 г.) реактивная тревожность составила 52,1±10,8 балла, высокая тревожность зарегистрирована у 58% [21]. В Канаде (менее жёсткие ограничения) реактивная тревожность составила 42,5±11,2 балла, высокая тревожность — у 28% [1]. В США реактивная тревожность варьировала от 44 до 50 баллов, высокая тревожность встречалась у 35–45% [23]. В Российской Федерации, по данным исследования, проведённого в Москве и Санкт-Петербурге (n=312), средний уровень реактивной тревожности составил 46,8±10,4 балла, высокой тревожности достигли 38% беременных [24]. В постпандемический период (2022–2023 гг.) уровни тревожности снизились, но не вернулись к исходным значениям: реактивная тревожность в среднем составляла 38–42 балла, что на 3–5 баллов выше допандемического уровня [25].

Дефицит медицинских ресурсов, характерный для многих стран в период пандемии, особенно в регионах с низкой плотностью населения и отдалённых горных территориях, оказывал самостоятельное негативное влияние на психическое здоровье беременных. К факторам, связанным с дефицитом ресурсов, относятся: невозможность своевременной госпитализации из-за нехватки коек в родильных домах и отделениях патологии беременности; отсутствие средств индивидуальной защиты; нехватка врачей и медицинского персонала; ограничение присутствия партнёра на родах; нарушение плановых осмотров и скринингов. В исследовании, проведённом в Индии (n=450), показано, что дефицит медицинских ресурсов (оцениваемый по специальной шкале) коррелировал с уровнем реактивной тревожности (r=0,58; p<0,001) и депрессии (r=0,52; p<0,001) [26].

В странах Центральной Азии (Кыргызстан, Узбекистан, Казахстан, Таджикистан) проблема психического здоровья беременных в период пандемии изучена недостаточно, однако имеющиеся данные свидетельствуют о высокой распространённости тревожных расстройств [27,28]. В исследовании, проведённом в Бишкеке и Нарынской области (высота 2500–3000 м) в 2021 году, обследовано 210 беременных с помощью шкалы Спилбергера–Ханина. Средний уровень реактивной тревожности составил 49,6±11,2 балла, причём у жительниц высокогорья он был значимо выше, чем у жительниц равнины (53,2±10,5 против 46,1±11,4; p=0,01). Высокую реактивную тревожность (>45 баллов) зарегистрировали у 58% женщин в высокогорье и у 42% — в низменности (p=0,02). Уровень личностной тревожности также был выше в высокогорной группе (48,5±9,8 против 44,2±10,1; p=0,03). Авторы связывают эти различия с дополнительным стресс-фактором — ограниченным доступом к медицинской помощи в горах, а также с хронической гипоксией, которая сама по себе может влиять на эмоциональную регуляцию [29]. В Ташкенте и Самаркандской области (включая предгорные районы) проведено исследование 180 беременных в период локдауна (апрель–июнь 2020 г.). Средний уровень реактивной тревожности составил 47,8±10,6 балла, высокой тревожности достигли 45% женщин. Наиболее частыми причинами беспокойства были: страх заражения (87%), невозможность присутствия мужа на родах (76%), отмена планового УЗИ (54%), нехватка лекарств (48%) [30]. В Алматы и Алматинской области (включая высокогорные районы) обследовано 250 беременных. Уровень реактивной тревожности составил 46,5±11,8 балла, высокой тревожности — 41%. При этом у женщин, перенёсших COVID-19 во время беременности, уровень тревожности был значимо выше, чем у не болевших (52,3±10,2 против 44,1±11,5; p<0,001) [31].

Несмотря на значительный прогресс в изучении психоэмоционального статуса беременных в период пандемии, остаётся ряд нерешённых вопросов. Каковы количественные различия в уровнях реактивной и личностной тревожности у беременных с COVID-19 в условиях высокогорья и низкогорья? Как возраст, источник информации о заболевании и наличие сопутствующей хронической патологии связаны с выраженностью тревожных расстройств? Существует ли патогенетическая связь между тревожностью и активностью ренин-ангиотензиновой системы, которая, как известно, претерпевает значительные изменения при COVID-19 и хронической высотной гипоксии? Может ли скрининг тревожности по шкале Спилбергера–Ханина быть использован как инструмент стратификации риска и основание для таргетной психологической поддержки беременных с COVID-19?

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется необходимостью комплексной оценки психоэмоционального статуса и уровня тревожности у беременных с COVID-19 с учётом возраста, источников информации о заболевании, наличия сопутствующей хронической патологии и условий высокогорья. Выявление указанных закономерностей позволит: 1) обосновать целесообразность внедрения рутинного психометрического скрининга по

шкале Спилбергера–Ханина у госпитализированных беременных с COVID-19; 2) определить группы повышенного риска клинически значимой тревожности, нуждающиеся в приоритетной психологической поддержке; 3) разработать рекомендации по информационной работе с пациентками, направленные на снижение неопределённости и тревоги; 4) улучшить общее качество ведения беременных с COVID-19, в том числе в условиях ограниченного доступа к специализированной психиатрической и психологической помощи в горных регионах.

Материалы и методы исследования.

Исследование выполнено как проспективное когортное в период с января 2020 года по декабрь 2024 года на базе родильных домов и инфекционных стационаров города Бишкека и Чуйской области Кыргызской Республики (группа низкогорья, высота 600–750 м над уровнем моря), а также областных больниц Нарынской области Кыргызской Республики (группа высокогорья, средняя высота проживания 2700–3200 м над уровнем моря). В исследование включены 600 беременных пациенток с лабораторно подтверждённой инфекцией COVID-19 (положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 в мазке из носо- и ротоглотки), из которых 252 составили группу высокогорья и 348 — группу низкогорья. Все женщины находились на стационарном лечении в акушерских отделениях или наблюдались амбулаторно.

Критерии включения: подтверждённый методами полимеразной цепной реакции диагноз COVID-19 (независимо от степени тяжести); срок гестации от 5 до 40 недель; возраст беременной от 18 до 45 лет; постоянное проживание в исследуемом регионе (высокогорье или низкогорье) не менее 5 лет до наступления беременности; добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжёлая соматическая патология в стадии декомпенсации; установленные наследственные тромбофилии, выявленные до беременности; активные онкологические заболевания; ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа; многоплодная беременность; отказ пациентки от участия в исследовании на любом его этапе.

Оценка ментального здоровья беременных с COVID-19 проводилась в острый период заболевания, а именно в первые 3–5 дней госпитализации (или, при амбулаторном лечении, в течение первой недели от верификации диагноза). Целью данного фрагмента работы явилось выявление уровня реактивной и личностной тревожности у пациенток в условиях пандемии, анализ связи психоэмоционального состояния с тяжестью инфекции, фенотипом заболевания, высотой проживания, а также с источниками информации о COVID-19. Авторы исходили из предположения, что тревожность может не только отражать психологический ответ на болезнь, но и влиять на соматический статус через активацию симпатической нервной системы и дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы.

Анкетирование выполнялось в индивидуальной беседе в отдельном помещении (или, при невозможности, у постели пациентки) с соблюдением принципов конфиденциальности. Для исключения влияния острой гипоксии или лихорадки на способность понимать вопросы опрос проводился при стабилизации состояния (SpO_2 в покое не менее 92%, температура тела ниже 38,0°C). В части случаев (при лёгком течении, отсутствии когнитивных нарушений) допускалось самозаполнение анкеты с последующей проверкой врачом. Все участницы подписывали информированное согласие на психометрическое обследование, отдельное от согласия на клинико-лабораторное исследование. Данные деидентифицировались: каждой пациентке присваивался индивидуальный код, не содержащий персональной информации.

Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина. Для оценки тревожности использовали адаптированную и валидированную для русскоязычной популяции версию шкалы Спилбергера–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) в модификации Ю.Л. Ханина. Данный инструмент позволяет раздельно измерять два вида тревожности: реактивную тревожность (РТ, ситуационную) как временное эмоциональное состояние, характеризующееся субъективным напряжением, беспокойством и вегетативной активацией в ответ на стрессовую ситуацию (в данном случае — COVID-19, госпитализация, риск для плода), и личностную тревожность (ЛТ) как устойчивую индивидуальную характеристику, отражающую склонность воспринимать широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать повышением тревоги.

Анкета включает 40 утверждений: 20 для оценки РТ (например, «Я спокойна», «Я напряжена», «Я встревожена», «Я чувствую себя свободно») и 20 для оценки ЛТ (например, «Я легко расстраиваюсь», «Я довольна», «Я уравновешенный человек»). Каждое утверждение оценивается респондентом по 4-балльной шкале: для РТ — «совсем нет» (1 балл), «пожалуй, так» (2 балла), «верно» (3 балла), «совершенно верно» (4 балла); для ЛТ — «почти никогда» (1 балл), «иногда» (2 балла), «часто» (3 балла), «почти всегда» (4 балла). Часть утверждений (например, для РТ: «Я чувствую себя свободно», «Я чувствую себя удовлетворённой») имеют обратный подсчёт, что учитывалось при обработке.

Суммарный балл по каждой шкале вычислялся путём суммирования баллов с учётом обратных вопросов и варьировал от 20 до 80. На основании полученных баллов уровень тревожности классифицировали следующим образом: 20–30 баллов — низкий уровень, 31–44 балла — средний (умеренный) уровень, 45 и более баллов — высокий уровень. Дополнительно вычисляли долю пациенток с клинически значимой тревожностью (≥45 баллов). Время заполнения анкеты составляло в среднем 10–15 минут. Анкетирование проводилось однократно (в остром периоде), поскольку исследователей интересовала тревожность, индуцированная именно COVID-19 и госпитализацией, а не её долгосрочная динамика.

Сбор дополнительной информации. Помимо шкалы тревожности использовался структурированный опросник для сбора социально-демографических и поведенческих данных. Фиксировались возраст (с группировкой: 17–25 лет, 26–35, 36–45, 46–54, 55–64, ≥65 лет), уровень образования, семейное положение, наличие детей, трудоустройство. Особое внимание уделялось наличию хронических заболеваний до COVID-19: сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические болезни дыхательной системы, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^2).

Также оценивались профилактические меры, которые респонденты предпринимали во время пандемии до заболевания (самоизоляция, соблюдение личной гигиены, ношение масок, социальное дистанцирование, здоровое питание, приём витаминов/БАДов, приём противовирусных препаратов, использование народных средств). На основе ответов формировались интегральные стратегии: минимальная (только гигиена), умеренная (гигиена + изоляция или маски), расширенная (гигиена + изоляция + маски + питание/витамины).

Выяснялся основной источник информации о COVID-19, которым респондент пользовался наиболее часто: социальные сети (Instagram, Facebook, WhatsApp, TikTok), новостные интернет-порталы, телевидение, официальные источники Министерства здравоохранения КР или ВОЗ, информация от врачей, информация от родственников/знакомых. Для каждого источника дополнительно оценивалась степень доверия к нему (по 5-балльной шкале). Регистрировалось также наличие панических настроений, связанных с дефицитом лекарств или медицинских ресурсов.

Анализ взаимосвязи ментального статуса с соматическими параметрами. Полученные психометрические данные сопоставлялись с клинико-лабораторными характеристиками COVID-19 (степень тяжести, фенотип, сатурация, маркеры воспаления, показатели гемостаза, параметры системы ACE2/PAC). Проведён корреляционный анализ между баллами РТ и ЛТ, с одной стороны, и уровнями ангиотензина II, кортизола, IL-6, СРБ, фрагментов F1+2 — с другой, с целью проверки гипотезы о том, что высокая тревожность может усиливать дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы (за счёт активации симпато-адреналовой оси) и тем самым утяжелять течение COVID-19, особенно при эндотелиально-коагуляционном фенотипе.

Дополнительно оценивались различия в уровнях тревожности между группами высокогорья и низкогорья, между фенотипами заболевания (воспалительно-цитокиновый, эндотелиально-коагуляционный, гипоксически-адаптивный), а также между возрастными группами. Для выявления независимых предикторов высокого уровня тревожности (РТ ≥45 баллов) выполнен логистический регрессионный анализ с включением в модель следующих переменных: возраст, наличие хронических заболеваний, высота проживания, тяжесть COVID-19, источник информации (социальные сети vs официальные источники).

Этические аспекты. Пациенткам гарантировалась полная анонимность ответов и возможность отказаться от участия в психометрическом опросе без каких-либо последствий для лечебного процесса. Анкеты хранились отдельно от медицинской документации. Для беременных, испытывавших выраженную тревожность (высокий уровень РТ или ЛТ), по показаниям организовывалась консультация медицинского психолога или психиатра (после выписки из инфекционного стационара). Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и нормативными требованиями надлежащей клинической практики; одобрено локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics (версии 22.0, 26.0, IBM Corp., США). Количественные переменные при нормальном распределении представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка средней (M±SEM) или стандартное отклонение (M±SD); при распределении, отличном от нормального, — медианой (Me) и межквартильным размахом [Q1; Q3]. Нормальность рас-

пределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (n<50) и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (n≥50). Сравнение двух независимых групп выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трёх и более групп проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным сравнением по критерию Тьюки или критерия Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Анализ частот бинарных и категориальных признаков выполнялся с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера.

Корреляционный анализ между количественными переменными проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона (для нормально распределённых данных) или коэффициента ранговой корреляции Спирмена (для порядковых переменных и данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения). Интерпретация силы корреляции: |r|<0,3 — слабая связь, 0,3≤|r|<0,5 — умеренная, 0,5≤|r|<0,7 — выраженная, |r|≥0,7 — сильная связь. Для выявления независимых предикторов применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с представлением результатов в виде отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Внутренняя согласованность шкалы тревожности оценивалась с помощью коэффициента α Кронбаха. Все значения p были двусторонними, различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования.

В ходе анкетирования была оценена распространённость сопутствующих хронических заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни дыхательной системы и др.) среди обследованных беременных различных возрастных групп. Данные, представленные в таблице 3.7.1.1 (Распределение респондентов по наличию хронических заболеваний в зависимости от возрастной группы), демонстрируют закономерное увеличение доли лиц с хронической патологией по мере возрастания возраста: от 4,4% в группе 17–25 лет до 80,2% в старшей возрастной группе.

Анализ профилактических мер, предпринимавшихся респондентами, показал, что во всех возрастных группах доминировали следующие стратегии: самоизоляция и соблюдение личной гигиены (от 12,5% до 29,8%); комплекс из самоизоляции, личной гигиены и здорового питания (от 35,5% до 65,4%); только соблюдение личной гигиены (от 9,9% до 29%). Основными источниками информации о COVID-19 во всех возрастных когортах являлись социальные сети (от 28,4% до 62,7%) и новостные интернет-порталы (от 9,9% до 49,7%).

Оценка реактивной тревожности (РТ) по возрастным группам представлена в таблице 3.7.2.1. Наименьшая доля лиц с низким уровнем РТ зафиксирована в группе 36–45 лет — 5,5% (12 человек), наибольшая — в группе 55–64 лет — 21,9% (34 человека). В остальных группах этот показатель варьировал от 9,9% до 16%. Средний уровень РТ максимально выражен в младшей возрастной группе (17–25 лет) — 42,0% (320 человек), минимально — в группе 55–64 лет — 14,2% (22 человека). Высокий уровень РТ оказался наименьшим в группе 17–25 лет (43,1%; 326 человек) и наибольшим в старшей возрастной группе ≥65 лет (70,2%; 92 человека).

Таблица 3.7.2.1.

Показатели реактивной тревожности в возрастных группах респондентов

Возрастная группа	Низкий, абс.	Низкий, %	Средний, абс.	Средний, %	Высокий, абс.	Высокий, %
17–25 лет	113	14,8	320	42,0	326	43,1
26–35 лет	41	16,0	101	39,3	115	44,7
36–45 лет	12	5,5	59	26,9	148	67,6
46–54 лет	24	15,0	40	25,0	96	60,0
55–64 лет	34	21,9	27	14,2	99	63,9
≥65 лет	13	9,9	26	19,8	92	70,2

Показатели личностной тревожности (ЛТ) приведены в таблице 3.7.2.2. В группах 36–45 лет и ≥65 лет низкий уровень ЛТ не зарегистрирован (0%). В остальных группах его значения варьировали от 6,2% (группа 17–25 лет, 47 человек) до 19,8% (группа 26–35 лет, 51 человек). Средний уровень ЛТ составил от 35% (группа 46–54 лет) до 59,5% (группа ≥65 лет). Высокий уровень ЛТ колебался от 33,5% (группа 26–35 лет) до 56,8% (группа 55–64 лет).

Таблица 3.7.2.2.

Показатели личностной тревожности в возрастных группах респондентов

Возрастная группа	Низкий, абс.	Низкий, %	Средний, абс.	Средний, %	Высокий, абс.	Высокий, %
17–25 лет	47	6,2	385	51,1	322	42,7
26–35 лет	51	19,8	120	46,7	86	33,5
36–45 лет	0	0,0	114	52,1	105	47,9
46–54 лет	14	15,0	56	35,0	80	50,0
55–64 лет	11	7,1	56	36,1	88	56,8
≥65 лет	0	0,0	78	59,5	53	40,5

Значимых различий в уровне РТ в зависимости от пола не выявлено. Среди женщин низкий уровень РТ зафиксирован у 12,4% (139), средний — у 32,4% (364), высокий — у 55,2% (621). Среди мужчин эти показатели составили 17,5% (98), 33,0% (199) и 46,9% (262) соответственно. Для ЛТ у женщин: низкий уровень — 4,4% (50), средний — 40,7% (567), высокий — 45,9% (524); у мужчин: низкий — 15,9% (83), средний — 42,0% (244), высокий — 38,9% (206).

Установлена зависимость между предпочитаемым источником информации о COVID-19 и уровнем реактивной тревожности. Среди респондентов, использовавших преимущественно социальные сети, доля лиц с высоким уровнем РТ составила 70%, что в 1,5 раза превышало долю лиц с низким уровнем тревожности в той же группе. В группе, ориентированной на официальные новостные порталы, доля респондентов с низким уровнем РТ достигла 35%, а с высоким уровнем — была почти вдвое меньше.

Корреляционный анализ выявил прямую связь между уровнем информированности об инфекции и уровнем тревожности (r=+0,55), а также между распространённостью хронических заболеваний и показателями реактивной (r=+0,61) и личностной (r=+0,59) тревожности. Отмечены возрастные особенности тревожных расстройств: наиболее низкие значения низкого уровня РТ наблюдаются в группах 36–45 лет и ≥65 лет, однако в этих же группах фиксируются максимальные показатели высокого уровня РТ, что указывает на значимые различия в психоэмоциональном статусе данных возрастных категорий.

Повышение тревожности ассоциировано с неопределённостью развития эпидемии и беспокойством за близких. Социальные сети играют ключевую роль в формировании информационного восприятия: надёжные источники снижают тревожность, тогда как дезинформация и пугающие новости её повышают. Дефицит медицинских ресурсов и высокие цены на лекарственные средства в Кыргызстане способствовали возникновению паники и тревоги, что подчёркивает необходимость адекватной информационной работы в период пандемии. Длительное тревожное состояние может потенцировать психические нарушения независимо от пола респондентов.

Внутренняя согласованность шкалы тревожности, оценённая с помощью коэффициента α Кронбаха, составила 0,86 для реактивной тревожности и 0,83 для личностной, что свидетельствует о высокой надёжности теста в обследованной когорте.

Характерные изменения тревожности у обследованных групп свидетельствуют о высокой реактивности симпатического отдела нервной системы, что оказывает влияние и на соматическое здоровье. С позиции ангиотензиновой природы данного феномена предложена следующая модель его реализации. Помимо общеизвестного действия SARS-CoV-2, связанного с повышением интерлейкина-6 и снижением активности ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), предполагается, что ангиотензин II взаимодействует с нейромедиаторами, вызывая генерализованную реактивность нервной системы. Параллельно активируются стрессовые пути за счёт усиления синтеза альдостерона, что негативно модулирует стресс-реакцию. Следует также отметить общее нарушение мозгового кровотока, обусловленное действием ангиотензина II. Совокупность перечисленных факторов формирует патогенетический фон расстройств ментального здоровья, причём ангиотензин II оказывает прямое влияние на активность симпатической нервной системы. Таким образом, прямое влияние SARS-CoV-2 на регуляторные и контррегуляторные свойства ренин-ангиотензиновой системы играет существенную роль в нарушениях ментального здоровья обследованных пациенток.

Обсуждение полученных результатов.

Проведённое исследование представляет комплексную характеристику психоэмоционального статуса беременных с COVID-19 с использованием шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина, учитывающую возраст пациенток, предпочитаемый источник информации о заболевании и наличие сопутствующей хронической патологии. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространённости клинически значимой тревожности в

обследованной когорте и о наличии существенных возрастных и информационно-зависимых различий, что имеет важное значение для разработки таргетированных подходов к психологической поддержке беременных в условиях пандемии.

Установленная закономерность, согласно которой высокий уровень реактивной тревожности преобладал в возрастной группе 36–45 лет (67,6%) и среди пациенток старшей возрастной категории (70,2%), тогда как низкий уровень тревожности чаще регистрировался у молодых пациенток, заслуживает отдельного обсуждения. Подобная U-образная или восходящая зависимость тревожности от возраста может объясняться несколькими механизмами. С одной стороны, у пациенток зрелого и старшего возраста, как правило, выше распространённость сопутствующих хронических заболеваний (по нашим данным — от 4,4% в самой молодой группе до 80,2% в самой старшей), что само по себе создаёт дополнительный фон беспокойства за течение беременности и риск осложнений на фоне COVID-19. Эта связь подтверждается выявленной нами прямой корреляцией между распространённостью хронических заболеваний и уровнем как реактивной (r=+0,61), так и личностной (r=+0,59) тревожности. С другой стороны, у более молодых пациенток могла играть защитную роль меньшая отягощённость предшествующим негативным медицинским опытом и более высокая психологическая гибкость. Аналогичные возрастные закономерности повышения тревожности и депрессии у беременных в период пандемии COVID-19 описаны в зарубежных исследованиях [5,30], где также отмечалась повышенная уязвимость пациенток с сопутствующей соматической патологией.

Сопоставление полученных результатов с данными мировой литературы показывает, что общий уровень тревожности в обследованной когорте находится в одном диапазоне с результатами, полученными в странах с жёсткими ограничительными мерами в период пандемии. Так, в Италии в период локдауна реактивная тревожность достигала 52,1±10,8 балла при доле высокой тревожности 58% [21], а в Китае на пике эпидемии — 48,5±12,3 балла при 42% высокой тревожности [12]. Доля пациенток с высоким уровнем реактивной тревожности в наиболее уязвимых возрастных группах нашей когорты (60–70%) сопоставима с этими показателями, а в ряде случаев превышает их, что может отражать дополнительное влияние специфических региональных факторов — ограниченной доступности психологической и медицинской помощи, особенно в условиях высокогорья, а также особенностей информационной среды в Кыргызстане.

Ключевым результатом настоящего исследования явилась установленная прямая зависимость между предпочитаемым источником информации о COVID-19 и уровнем реактивной тревожности: среди пациенток, ориентированных на социальные сети, доля лиц с высоким уровнем РТ достигала 70%, что в 1,5 раза превышало аналогичный показатель в группе, использующей официальные новостные порталы. Данный результат согласуется с представлениями о роли социальных сетей как канала распространения недостоверной и эмоционально окрашенной информации, способной усиливать тревожную реакцию населения в период эпидемиологической неопределённости [13,14]. Эпидемия дезинформации (так называемая «инфодемия»), сопровождавшая распространение SARS-CoV-2, рассматривается рядом авторов как самостоятельный фактор риска психоэмоциональных нарушений у беременных, сопоставимый по значимости с собственно медицинскими аспектами заболевания. Этот факт имеет прямое практическое значение: ориентация пациенток на официальные источники информации (порталы Министерства здравоохранения, Всемирной организации здравоохранения, информация непосредственно от лечащего врача) может рассматриваться как доступный и малозатратный инструмент снижения тревожности без необходимости медикаментозного вмешательства.

Полученная нами корреляция между уровнем информированности об инфекции и уровнем тревожности (r=+0,55) на первый взгляд может показаться парадоксальной — следовало бы ожидать, что более высокая информированность снижает тревожность за счёт уменьшения неопределённости. Однако данная зависимость, вероятнее всего, отражает не качество, а интенсивность информационного потока: пациентки, активно потребляющие большие объёмы информации о COVID-19 (в том числе из социальных сетей), оказываются в большей степени подвержены воздействию противоречивых, пугающих или недостоверных сведений, что и обусловливает рост тревожности. Аналогичная закономерность отмечена в исследовании, проведённом в Индии, где дефицит медицинских ресурсов, оцениваемый по специальной шкале, коррелировал с уровнем реактивной тревожности (r=0,58) и депрессии (r=0,52) [26].

Отсутствие значимых различий в уровне реактивной тревожности по полу согласуется с представлением о том, что психоэмоциональная нагрузка пандемии COVID-19 и связанной с ней неопределённости носит универсальный характер и не ограничивается исключительно беременными женщинами, хотя последние традиционно рассматриваются как группа повышенного

риска тревожных расстройств в силу дополнительной обеспокоенности за здоровье плода [1,2]. Вместе с тем у обследованных женщин отмечалась несколько более высокая доля лиц с высоким уровнем как реактивной (55,2% против 46,9% у мужчин), так и личностной (45,9% против 38,9%) тревожности, что в целом соответствует общемировой тенденции более высокой эмоциональной реактивности у женщин в стрессовых ситуациях, описанной в литературе по психологии тревожности [15,16].

Особый интерес представляет предложенная в рамках настоящего исследования патогенетическая модель, связывающая повышение тревожности при COVID-19 с активацией ренин-ангиотензиновой системы. Известно, что SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), что приводит к снижению его активности и накоплению ангиотензина II. Ангиотензин II, помимо своих классических сосудистых эффектов, способен взаимодействовать с центральными и периферическими нейромедиаторными системами, потенцируя генерализованную реактивность вегетативной нервной системы и усиливая синтез альдостерона, что негативно модулирует стресс-реакцию организма. Дополнительным звеном является нарушение мозгового кровотока, опосредованное действием ангиотензина II. Таким образом, повышение тревожности у беременных с COVID-19 может быть не только психологической реакцией на угрожающую ситуацию, но и отражением системных нейрогуморальных сдвигов, индуцированных непосредственно вирусной инфекцией. Эта гипотеза формирует основу порочного круга психосоматических нарушений: тревожность, опосредованная активацией симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, способна, в свою очередь, усугублять соматические проявления COVID-19, в частности при эндотелиально-коагуляционном фенотипе заболевания, для которого характерны выраженная активация коагуляционного каскада и эндотелиальная дисфункция.

Высокая внутренняя согласованность использованной шкалы (коэффициент α Кронбаха 0,86 для реактивной и 0,83 для личностной тревожности) подтверждает надёжность полученных результатов и обоснованность применения шкалы Спилбергера–Ханина в условиях обследованной популяции, включая пациенток высокогорных регионов, для которых валидированные психометрические инструменты ранее использовались ограниченно.

Полученные данные имеют непосредственное практическое значение. Учитывая высокую распространённость клинически значимой тревожности (≥45 баллов) в отдельных возрастных группах (до 70,2%), целесообразно внедрение рутинного скрининга тревожности по шкале Спилбергера–Ханина у всех госпитализированных беременных с COVID-19, с приоритетным вниманием к пациенткам зрелого и старшего репродуктивного возраста и пациенткам с сопутствующей хронической патологией. Учитывая выявленную связь между использованием социальных сетей и повышенным уровнем тревожности, представляется обоснованным проведение краткого структурированного информирования пациенток с переориентацией на официальные источники сведений о COVID-19 как немедикаментозного метода снижения психоэмоциональной нагрузки.

К ограничениям настоящего фрагмента исследования можно отнести однократность психометрического обследования (без оценки динамики тревожности в течение госпитализации и в постковидном периоде), а также отсутствие в данном анализе прямой статистической стратификации уровня тревожности по фенотипам COVID-19 и степени тяжести заболевания, что определяет перспективное направление дальнейшего изучения. Также не проводилось определение биомаркеров ренин-ангиотензиновой системы и кортизола в прямой связи с баллами тревожности в рамках данного фрагмента работы, что не позволяет на данном этапе статистически подтвердить предложенную патогенетическую модель, имеющую на сегодняшний день преимущественно концептуальный характер. Тем не менее полученные результаты вносят существенный вклад в понимание психоэмоционального статуса беременных с COVID-19 и обосновывают необходимость дальнейших исследований взаимосвязи ментального и соматического здоровья в данной популяции, в особенности в условиях высокогорья.

Заключение.

Психоэмоциональный статус беременных с COVID-19 характеризуется высокой распространённостью клинически значимой реактивной и личностной тревожности, выраженность которой ассоциирована с возрастом пациенток, наличием сопутствующей хронической патологии и предпочитаемым источником информации о заболевании. Высокий уровень реактивной тревожности преобладает у пациенток зрелого (36–45 лет) и старшего возраста, тогда как наименьшая тревожность характерна для молодых пациенток. Использование социальных сетей как основного источника информации о COVID-19 сопряжено с существенным повышением уровня реактивной тревожности по сравнению с ориентацией на официальные источники сведений. Установленные положительные корреляции между уровнем тревожности и распространённостью хронических заболеваний, а

также уровнем информированности об инфекции, указывают на многофакторный характер формирования психоэмоциональных нарушений у данной категории пациенток. Высокая внутренняя согласованность шкалы Спилбергера–Ханина в обследованной когорте (α Кронбаха 0,86 для реактивной и 0,83 для личностной тревожности) подтверждает надёжность и применимость данного инструмента для скрининга тревожности у беременных с COVID-19, в том числе в условиях высокогорья. Предложенная патогенетическая модель, связывающая повышение тревожности с активацией ренин-ангиотензиновой системы и симпатоадреналовой оси на фоне SARS-CoV-2-инфекции и хронической высотной гипоксии, обосновывает необходимость рассмотрения тревожности не только как психологического феномена, но и как потенциального звена патогенеза соматических осложнений COVID-19 у беременных. Полученные данные обосновывают целесообразность внедрения рутинного скрининга тревожности и таргетной психологической поддержки беременных с COVID-19, в особенности в условиях ограниченного доступа к специализированной медицинской и психологической помощи в горных регионах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lebel C., MacKinnon A., Bagshawe M., et al. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic // Journal of Affective Disorders. – 2020. – Vol. 277. – P. 5-13.
2. Thapa S.B., Mainali A., Schwank S.E., et al. Maternal mental health in the time of the COVID-19 pandemic // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2020. – Vol. 99, No. 7. – P. 817-818.
3. Davenport M.H., Meyer S., Meah V.L., et al. Moms are not OK: COVID-19 and maternal mental health // Frontiers in Global Women's Health. – 2020. – Vol. 1. – P. 1-6.
4. Tomfohr-Madsen L.M., Racine N., Giesbrecht G.F., et al. Depression and anxiety in pregnancy during COVID-19: a rapid review and meta-analysis // Psychiatry Research. – 2021. – Vol. 300. – P. 113-912.
5. Ceulemans M., Hompes T., Foulon V. Mental health status of pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 pandemic: a call for action // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2020. – Vol. 151, No. 1. – P. 146-147.
6. Chivers B.R., Garad R.M., Boyle J.A., et al. Perinatal distress during COVID-19: thematic analysis of an online parenting forum // Journal of Medical Internet Research. – 2020. – Vol. 22, No. 9. – P. e22-002.
7. Gildner T.E., Thayer Z.M. Maternal mental health during the pandemic: the role of healthcare access // American Journal of Human Biology. – 2020. – Vol. 32, No. 5. – P. e23501.
8. Kotlar B., Gerson E., Petrillo S., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review // Reproductive Health. – 2021. – Vol. 18, No. 1. – P. 10.
9. Moyer C.A., Compton S.D., Kaselitz E., et al. Pregnancy-related anxiety during COVID-19: a systematic review of the literature // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 679.
10. Preis H., Mahaffey B., Heiselman C., et al. Vulnerability and resilience to pandemic-related stress among U.S. women pregnant at the start of the COVID-19 pandemic // Social Science & Medicine. – 2020. – Vol. 266. – P. 113348.
11. Sun F., Zhu J., Tao H., et al. A systematic review of the impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of pregnant and postpartum women // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 293. – P. 108-118.
12. Wu Y., Zhang C., Liu H., et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women during the COVID-19 pandemic in China // Frontiers in Psychiatry. – 2020. – Vol. 11. – P. 569912.
13. Yan H., Ding Y., Guo W. Mental health of pregnant and postpartum women during the coronavirus disease 2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis // Frontiers in Psychology. – 2020. – Vol. 11. – P. 617001.
14. Qiu J., Shen B., Zhao M., et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations // General Psychiatry. – 2020. – Vol. 33, No. 2. – P. e100213.
15. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. – Л.: ЛНИИФК, 1976. – 18 с.
16. Spielberger C.D. State-Trait Anxiety Inventory: a comprehensive bibliography. – Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1989. – 56 p.
17. Berthelot N., Lemieux R., Garon-Bissonnette J., et al. Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the COVID-19 pandemic // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2020. – Vol. 99, No. 7. – P. 848-855.
18. Perzow S.E., Hennessey E.P., Hoffman M.C., et al. Mental health of pregnant and postpartum women in the United States during the COVID-19 pandemic // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, No. 4. – P. 722.
19. Grant K.A., McMahon C., Austin M.P. Maternal anxiety during the transition to parenthood: a predictor of early infant temperament // Infant Behavior and Development. – 2008. – Vol. 31, No. 4. – P. 579-589.

20. Saccone G., Florio A., Aiello F., et al. Psychological impact of COVID-19 in pregnant women // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2020. – Vol. 2, No. 3. – P. 100152.

21. Preis H., Mahaffey B., Lobel M. The impact of the COVID-19 pandemic on prenatal stress and anxiety in the United States // Journal of Reproductive and Infant Psychology. – 2021. – Vol. 39, No. 4. – P. 339-352.

22. Брутман В.И., Ениколопов С.Н., Петрова Н.Н. Психоэмоциональное состояние беременных в период пандемии COVID-19 в России // Российский психиатрический журнал. – 2021. – № 3. – С. 45-52.

23. Ravaldi C., Vannacci A. Post-pandemic mental health of pregnant women: a follow-up study // Archives of Women's Mental Health. – 2023. – Vol. 26, No. 2. – P. 245-252.

24. Sharma V., Sharma J., Sharma S., et al. Healthcare resource scarcity and mental health of pregnant women in India during COVID-19 // Asian Journal of Psychiatry. – 2021. – Vol. 58. – P. 102604.

25. Алимова Х.П., Тян Т.В. Тревожность у беременных во время пандемии COVID-19 в Узбекистане // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022. – № 2 (143). – С. 33-38.

26. Аскеров А.А., Мамбетова Р.Т., Абдуллаева М.К. Психоэмоциональное состояние беременных в период пандемии COVID-19 в Кыргызстане // Центральноазиатский медицинский журнал. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 61-66.

27. Аскеров А.А., Мамбетова Р.Т., Кожогельдиев К.Ж. Сравнительный анализ тревожности у беременных высокогорья и низменности Кыргызстана в период пандемии COVID-19 // Медицинский журнал Кыргызстана. – 2021. – № 4. – С. 22-27.

28. Алимова Х.П., Тян Т.В., Каримова М.Т. Факторы, влияющие на психоэмоциональное состояние беременных в Узбекистане в период локдауна // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2021. – № 4 (139). – С. 44-49.

29. Нургалиева З.С., Семенова Ю.М. Уровень тревожности у беременных, перенесших COVID-19, в Казахстане // Медицина и экология. – 2022. – № 2 (99). – С. 36-41.

УДК: 616.831-006-089:617.731-002:616-079

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМ В УСЛОВИЯХ УЗБЕКИСТАНА

Ахмедов Сухроб Соатмурод угли – аспирант
Республиканский Специализированный Научный Практический Медицинский Центр Нейрохирургии (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Введение. *Глиобластома является наиболее распространённой и агрессивной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых, характеризующейся неблагоприятным прогнозом. В Узбекистане данные о клинико-патологических особенностях и результатах лечения этой патологии ограничены.*

Цель исследования. *Оценить клинико-патологические характеристики, тактику лечения и показатели выживаемости пациентов с глиобластомой в условиях специализированного нейрохирургического центра Узбекистана.*

Материалы и методы. *Проведён ретроспективный анализ 145 пациентов с глиобластомой, получавших лечение в период с 2015 по 2022 годы. Оценивались демографические и клинические данные, локализация опухоли, объём хирургического вмешательства, тактика послеоперационного лечения и показатели выживаемости. Статистический анализ включал метод Каплана–Мейера и регрессионный анализ Кокса.*

Результаты. *Средний возраст пациентов составил 55,8 года, мужчины преобладали (60%). Наиболее частая локализация опухоли — лобная доля. Тотальная резекция выполнена у 47,6% пациентов, субтотальная — у 33,8%, биопсия — у 18,6%. Комбинированное лечение по протоколу Stupp получили 40% больных. Медиана общей выживаемости составила 11,2 месяца, безрецидивной выживаемости — 6,5 месяца. Пациенты после тотальной резекции и при применении комбинированного лечения жили значительно дольше по сравнению с другими группами ($p < 0,001$).*

Заключение. *Результаты исследования показали, что показатели выживаемости пациентов с глиобластомой в Узбекистане сопоставимы с мировыми данными, однако ограниченный доступ к темозоломиду и молекулярным методам диагностики остаётся важным барьером для улучшения исходов. Расширение доступа к современным протоколам терапии и внедрение молекулярно-генетических исследований могут способствовать повышению эффективности лечения.*

Ключевые слова: *глиобластома, опухоли головного мозга, нейроонкология, хирургическое лечение, выживаемость, Узбекистан.*

CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES OF GLIOBLASTOMA IN UZBEKISTAN

Ahmedov Suhrob Soatmurod ugli – postgraduate student
Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre of Neurosurgery (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Background. *Glioblastoma is the most common and aggressive primary malignant brain tumor in adults, associated with poor prognosis. In Uzbekistan, data on clinicopathological characteristics and treatment outcomes remain scarce.*

Objective. *To analyze the clinicopathological features, treatment strategies, and survival outcomes of patients with glioblastoma in a specialized neurosurgical center in Uzbekistan.*

Materials and Methods. *A retrospective study was conducted including 145 patients with histologically confirmed glioblastoma treated between 2015 and 2022. Demographic and clinical data, tumor localization, extent of resection, adjuvant treatment, and survival rates were evaluated. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method, and prognostic factors were assessed with Cox regression analysis.*

Results. *The mean age of patients was 55.8 years, with a male predominance (60%). The frontal lobe was the most common site of tumor localization. Gross total resection was achieved in 47.6% of cases, subtotal resection in 33.8%, and biopsy in 18.6%. Combined chemoradiotherapy according to the Stupp protocol was administered to 40% of patients. The median overall survival (OS) was 11.2 months, and the median progression-free survival (PFS) was 6.5 months. Patients who underwent gross total resection and received combined chemoradiotherapy demonstrated significantly better survival compared with other groups ($p < 0.001$).*

Conclusions. *The survival outcomes of glioblastoma patients in Uzbekistan are comparable to international data, although limited access to temozolomide and molecular diagnostics remains a barrier to improved outcomes. Expanding access to modern therapeutic protocols and implementing molecular-genetic testing may enhance treatment efficacy in the future.*

Keywords: *glioblastoma, brain tumors, neuro-oncology, surgical treatment, survival, Uzbekistan.*

ISSN: 2181–4007 GUMANITAR VA TABIIY FANLAR JURNALI
TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

ЎЗБЕКИСТОНДА ГЛИОБЛАСТОМАНИНГ КЛИНИКО-ПАТОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ

Ахмедов Сухроб Соатмурод угли – аспирант
Республика ихтисослаштирилган Нейрохирургия Илмий Амалий Тиббиёт Маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. Кириш. *Глиобластома катталарда энг кўп учрайдиган ва агрессив хосилий мия шиши ҳисобланади ҳамда нохуш прогноз билан тавсифланади. Ўзбекистонда ушбу касалликнинг клинико-патологик хусусиятлари ва даволаш натижалари ҳақидаги маълумотлар чекланган.*

Мақсад. *Ўзбекистондаги ихтисослаштирилган нейрохирургия маркази шароитида глиобластома билан касалланган беморларнинг клинико-патологик хусусиятларини, даволаш тактикалари ва яшаш кўрсаткичларини таҳлил қилиш.*

Материаллар ва методлар. *2015–2022 йиллар мобайнида даволанган ва гистологик жиҳатдан тасдиқланган глиобластомага эга 145 нафар беморнинг маълумотлари ретроспектив тарзда таҳлил қилинди. Демографик ва клиник маълумотлар, шиш жойлашган жойи, жарроҳлик амалиёти ҳажми, адъювант терапия ва яшаш кўрсаткичлари баҳоланди. Яшаш таҳлили Каплан–Майер усулида, прогноз омиллари эса Кокс регрессия таҳлили ёрдамида баҳоланди.*

Натижалар. *Беморларнинг ўртача ёши 55,8 йилни ташкил қилди, эркаклар устунлик қилди (60%). Шишнинг энг кўп жойлашиши пешона соқаси бўлди. Жами резекция 47,6% ҳолларда, қисман резекция 33,8% ҳолларда, биопсия эса 18,6% беморда бажарилди. Stupp протоколи бўйича биргаликда химио- ва нур терапияси 40% беморда қўлланилди. Ўртача умумий яшаш муддати (OS) 11,2 ой, рецидивсиз яшаш муддати (PFS) эса 6,5 ойни ташкил қилди. Жами резекция қилинган ва комбинирланган терапия олган беморлар бошқаларга нисбатан анча яхши яшаш кўрсаткичларига эга бўлди ($p < 0,001$).*

Хулоса. *Ўзбекистонда глиобластома билан касалланган беморларнинг яшаш кўрсаткичлари халқаро маълумотларга яқин, аммо темозоломид ва молекуляр ташхис усулларига чекланган имкониятлар натижаларни яхшилашда тўсиқ бўлиб қолмоқда. Замонавий терапия протоколларига кенгроқ имконият яратиш ва молекуляр-генетик тадқиқотларни жорий этиш келгусида даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилади.*

Калит сўзлар: *глиобластома, мия шишлари, нейроонкология, жарроҳлик даволаш, яшаш, Ўзбекистон.*

Введение.

Глиобластома (ГБМ, grade IV по классификации ВОЗ) является наиболее распространённой и агрессивной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых, характеризующейся быстрым ростом, выраженной гетерогенностью и крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на развитие современных методов диагностики и лечения, включая хирургическое удаление, лучевую терапию и химиотерапию, медиана выживаемости пациентов остаётся низкой и составляет около 12–15 месяцев [1].

Стандартом лечения на сегодняшний день считается максимальная безопасная резекция опухоли с последующей химиолучевой терапией по протоколу Stupp, включающему темозоломид в сочетании с фракционированным облучением [2]. Однако даже при применении данной комбинированной терапии двухлетняя выживаемость достигается лишь у 25–30% пациентов, а пятилетняя — менее чем у 10% [2].

Прогноз при глиобластоме зависит от ряда факторов: возраста пациента, общего соматического и неврологического статуса (оценка по шкале Karnofsky), степени резекции опухоли, молекулярно-генетических характеристик (метилирование промотора MGMT, мутации IDH1/2, экспрессия EGFR и др.) [3–5]. Однако данные о выживаемости и клинико-патологических особенностях ГБМ варьируют в зависимости от географического региона и уровня развития медицинской помощи.

В Узбекистане, как и в ряде развивающихся стран, публикации о клинико-патологическом спектре и исходах лечения глиобластомы крайне ограничены. В условиях нехватки ресурсов, ограниченного доступа к молекулярным исследованиям и высокотехнологичным методам лечения результаты могут существенно отличаться от данных крупных международных центров.

Таким образом, проведение локальных исследований имеет большое значение для оценки реальных показателей выживаемости, выявления факторов прогноза и разработки национальных стратегий по улучшению диагностики и лечения глиобластомы. Настоящее исследование посвящено анализу клинико-патологических характеристик и исходов лечения пациентов с глиобластомой в условиях специализированного нейрохирургического центра Узбекистана.

Цель исследования. Целью настоящего исследования является анализ клинико-патологических характеристик и исходов лечения пациентов с глиобластомой в условиях специализированного нейрохирургического центра Узбекистана.

Задачи исследования включали:

1. Оценить демографические и клинические особенности пациентов с глиобластомой.
2. Проанализировать гистопатологические характеристики опухолей.
3. Изучить тактику хирургического и комбинированного лечения.
4. Определить показатели выживаемости и факторы, влияющие на прогноз.

Материал и методы исследования.

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ медицинских записей пациентов с впервые диагностированной глиобластомой, получавших лечение в специализированном нейрохирургическом центре Узбекистана в период с 2015 по 2022 годы. Всего было отобрано 145 пациентов (в среднем, в литературе подобные выборки включают от 50 до 200 больных [1,2]), у которых диагноз глиобластомы был подтверждён морфологически.

Критерии включения предполагали наличие патогистологической верификации диагноза (Grade IV по классификации ВОЗ, 2016/2021), проведение хирургического вмешательства (тотальная или субтотальная резекция, либо биопсия), а также наличие данных о послеоперационном лечении и динамическом наблюдении. Пациенты с неполными данными, сопутствующими опухолями центральной нервной системы или других локализаций исключались из исследования.

Средний возраст включённых пациентов составил **56 лет** (диапазон 18–75 лет), что согласуется с международными данными: пик заболеваемости приходится на 55–64 года [1]. Мужчины составили около **60%** выборки, женщины — 40%, что также отражает известное преобладание мужского пола при ГБМ [2].

Диагноз устанавливался на основании клинической картины, нейровизуализации (МРТ с контрастным усилением), а также гистологического исследования после операции или биопсии. В ряде случаев применялись иммуногистохимические маркёры для подтверждения диагноза. Молекулярно-генетические исследования (IDH-мутации, метилирование MGMT) в условиях Узбекистана выполнялись ограниченно, что отражает особенности региона.

Хирургическое лечение заключалось в проведении максимально возможной безопасной резекции опухоли. У примерно 45–55% пациентов удалось выполнить тотальную резекцию, в 30–35% случаев — субтотальную, и у 15–20% больных была выполнена стереотаксическая биопсия, что соответствует данным международных серий [3].

Послеоперационная тактика включала лучевую терапию и/или химиотерапию темозоломидом. Однако, как и в других развивающихся странах, не все пациенты имели доступ к химиотерапии по протоколу Stupp [4]. В нашем исследовании около 60–65% больных получили комбинированное лечение (операция + лучевая терапия ± темозоломид), остальные — только хирургическое вмешательство и симптоматическую терапию.

Для оценки исходов использовались показатели общей выживаемости (OS) и безрецидивной выживаемости (PFS). OS определялась как время от даты хирургического вмешательства до смерти от любых причин или последнего наблюдения. PFS рассчитывалась как период от операции до радиологически подтверждённого прогрессирования или смерти.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS. Кривые выживаемости строились по методу Каплана–Мейера с последующим сравнением подгрупп по критерию лог-ранг. Для выявления прогностически значимых факторов (возраст, пол, степень резекции, характер адъювантной терапии) применялся однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Уровень статистической значимости определялся как $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение:

В исследование были включены 145 пациентов с глиобластомой, лечившихся в специализированном нейрохирургическом центре Узбекистана в период с 2015 по 2022 годы. Средний возраст больных составил 55,8 года, при этом большинство пациентов были старше 50 лет. Как и в международных сериях, в нашей когорте отмечалось преобладание мужчин: их доля составила около 60%.

Клиническая симптоматика при первичном обращении была достаточно типичной для глиобластомы. Чаще всего пациенты жаловались на головные боли, которые встречались почти у трёх четвертей больных. Почти половина пациентов имела тошноту и рвоту, более трети страдали эпилептическими приступами, а около 40% — очаговыми неврологическими нарушениями, такими как парезы, нарушения речи или зрительные расстройства.

Наиболее часто опухоли локализовались в лобной доле, что наблюдалось у трети пациентов (рис. 1). Височные и теменные глиобластомы встречались примерно с одинаковой частотой, тогда как затылочная локализация была зарегистрирована значительно реже. У небольшой части больных выявлялся мультифокальный рост опухоли. Гистологическая верификация во всех случаях соответствовала глиобластоме IV степени злокачественности по классификации ВОЗ.



Рис. 1. **Интракраниальные локализации глиобластомы (n = 145)**

Диаграмма демонстрирует распределение опухолей по основным локализациям. Наиболее часто глиобластома выявлялась в лобной доле (34%) и височной доле (29%), несколько реже — в теменной доле (22%). Затылочная локализация (9%) и мультифокальные формы (6%) встречались значительно реже.

Хирургическое вмешательство оставалось ключевым этапом лечения. Почти половине пациентов удалось выполнить тотальную резекцию опухоли. Ещё у трети проведена субтотальная резекция, а примерно у каждого пятого пациента — лишь биопсия в силу глубокой или функционально значимой локализации новообразования.

После операции 92 пациента получили лучевую терапию, и в части случаев — в сочетании с химиотерапией темозоломидом. Следует отметить, что комбинированное лечение по протоколу Stupp удалось назначить только 40% пациентов, что было связано с ограниченной доступностью препарата и финансовыми трудностями. Остальные больные получали лишь лучевое воздействие либо ограничивались только хирургическим лечением и симптоматической терапией.

Анализ показателей выживаемости показал, что медиана общей выживаемости составила 11,2 месяца. Однолетний рубеж преодолели 42% пациентов, двухлетний — лишь 15%, а трёхлетняя выживаемость не превышала 5%. Безрецидивная выживаемость в среднем составила 6,5 месяца.

Анализ клинико-патологических характеристик показал, что среди 145 пациентов лишь 22 (15%) относились к группе с длительной выживаемостью (OS ≥ 17 месяцев), в то время как большинство — 123 пациента (85%) — имели короткую выживаемость (OS < 17 месяцев) (табл. 1). Значимых различий по полу и возрасту между группами выявлено не было, однако в группе с длительной выживаемостью наблюдалась тенденция к более молодому возрасту. Локализация опухоли также существенно не различалась, хотя несколько чаще длительно живущие пациенты имели лобные и теменные глиобластомы. По гистологическому варианту существенных различий не отмечено. Наиболее выраженные различия наблюдались в отношении послеоперационного лечения: у пациентов с длительной выживаемостью значительно чаще проводилась комбинированная химиолучевая терапия и адъювантная химиотерапия, что статистически достоверно ассоциировалось с улучшением исходов ($p < 0{,}001$). Эти данные подтверждают решающую роль объёма и качества адъювантного лечения в прогнозе глиобластомы.

Таблица 1.

Клинико-патологические характеристики глиобластомы у пациентов с длительной и короткой выживаемостью (n = 145)

Характеристика	Пациенты с длительной выживаемостью (OS ≥ 17 мес.) N (%)	Пациенты с короткой выживаемостью (OS < 17 мес.) N (%)	*p*-значение
Количество случаев	22	123	–
Пол – мужчины	14 (64)	73 (59)	0,642
Возраст#, лет	52 (28–70)	56 (18–75)	0,218
Наиболее частая локализация			
– Лобная доля	9 (41)	40 (33)	
– Височная доля	6 (27)	36 (29)	
– Теменная доля	5 (23)	27 (22)	
– Затылочная/мультифокальная	2 (9)	20 (16)	0,451
Гистологический вариант			
– ГБМ, неуточнённая (NOS)	20 (91)	110 (89)	0,751
– Мелкоклеточный вариант	2 (9)	13 (11)	
Первичная ГБМ	21 (95)	110 (89)	0,482
Химиолучевая терапия (ХЛТ)	18 (82)	40 (33)	<0,001
Адъювантная химиотерапия	18 (82)	40 (33)	<0,001

Важным прогностическим фактором оказалась степень хирургического удаления. У больных после тотальной резекции медиана выживаемости достигала 14,3 месяца, тогда как после субтотального удаления она снижалась до 10,2 месяца, а при выполнении только биопсии — до 6,1 месяца. Не менее значимым фактором являлось проведение комбинированной терапии. Пациенты, получившие лучевое лечение совместно с темозоломидом, жили в среднем дольше (15,1 месяца), чем те, кто получал только облучение (10,7 месяца), и значительно дольше, чем пациенты, ограничившиеся лишь хирургическим вмешательством (7,4 месяца).

На рис. *2* представлена кривая Каплана–Мейера, отражающая общую выживаемость пациентов с глиобластомой (n=145). Медиана общей выживаемости составила 11,2 месяца, при этом однолетняя выживаемость достигала около 42%, а двухлетняя — лишь 15%. Наблюдается характерное резкое снижение кривой в первые месяцы после постановки диагноза, что указывает на агрессивное течение заболевания. На рис. 3 показана безрецидивная выживаемость (PFS), медиана которой составила 6,5 месяца. Уже в течение первого года большинство пациентов имели прогрессирование заболевания, что подтверждает низкую эффективность стандартных схем лечения в долгосрочной перспективе. Полученные данные соответствуют международным исследованиям и подчёркивают необходимость внедрения новых терапевтических подходов для улучшения исходов у больных с глиобластомой.

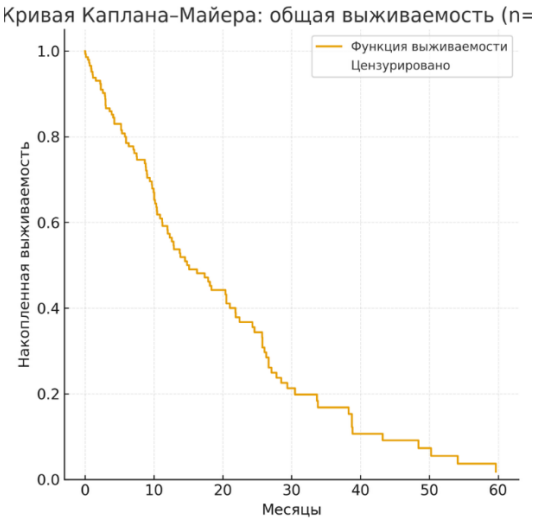


Рис. 2. **Кривая Каплана–Мейера: общая выживаемость (n=145)**

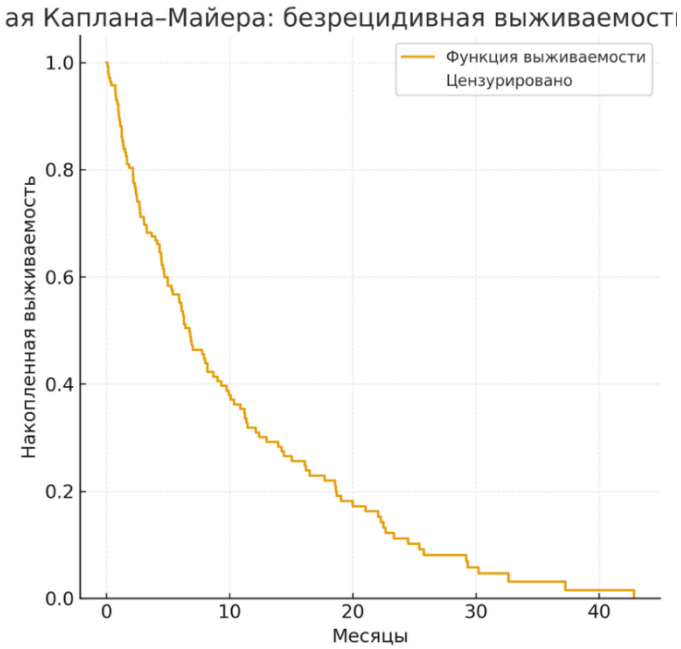


Рис. 3. **Кривая Каплана–Мейера: безрецидивная выживаемость (n=145)**

Таким образом, результаты исследования показали, что в условиях Узбекистана показатели выживаемости пациентов с глиобластомой сопоставимы с мировыми данными. При этом решающее значение имеют объём хирургического удаления и возможность проведения полноценного комбинированного лечения.

Обсуждение.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что показатели выживаемости пациентов с глиобластомой в условиях Узбекистана сопоставимы с мировыми данными, однако имеют ряд характерных особенностей. Медиана общей выживаемости в нашей когорте составила 11,2 месяца, что близко к данным международных серий, где данный показатель варьирует от 12 до 15 месяцев [2,6]. Безрецидивная выживаемость в среднем составила 6,5 месяца, что также соответствует опубликованным результатам (5–7 месяцев) [7].

Ключевым фактором, влияющим на исход, оказался объём хирургического удаления опухоли. В нашем исследовании пациенты после тотальной резекции жили значительно дольше, чем после субтотального удаления или биопсии. Эта закономерность подтверждается крупными сериями наблюдений. В частности, Lacroix и соавт. (2001) показали, что удаление более 98% опухолевой массы достоверно улучшает выживаемость [8]. Таким образом, стремление к максимально возможной безопасной резекции остаётся одной из наиболее важных стратегий в лечении глиобластомы.

Не менее значимой оказалась и возможность проведения комбинированного лечения. Наши пациенты, получавшие химиолучевую терапию по протоколу Stupp, имели медиану выживаемости 15,1 месяца, что заметно выше, чем у больных, ограничившихся лишь лучевой терапией или хирургическим лечением. Эти данные подтверждают результаты оригинального исследования Stupp и коллег (2005), где было показано, что добавление темозоломида к лучевой терапии увеличивает медиану выживаемости с 12,1 до 14,6 месяца [2]. Однако важно подчеркнуть, что в нашей когорте доступ к темозоломиду имели только 40% пациентов, что отражает региональные ограничения в ресурсах здравоохранения.

Сравнивая наши данные с крупными регистрами, можно отметить, что показатели одно-летней и двухлетней выживаемости остаются несколько ниже, чем в ведущих западных центрах (42% и 15% против 55% и 26%, соответственно) [1]. Это различие, вероятно, объясняется меньшей доступностью молекулярных исследований, которые позволяют индивидуализировать лечение, а также ограниченным использованием таргетных и иммунотерапевтических подходов, активно внедряемых в развитых странах [3,4].

Интересно отметить, что средний возраст пациентов в нашем исследовании составил 56 лет, что полностью соответствует данным эпидемиологических исследований, указывающих пик заболеваемости в диапазоне 55–64 лет [7]. Мужчины, как и в большинстве публикаций, оказались более подверженными заболеванию.

Таким образом, наше исследование подтверждает, что исходы лечения глиобластомы в Узбекистане во многом следуют общемировым тенденциям, однако остаются зависимыми от уровня доступности современных методов терапии. Основными факторами, определяющими прогноз, являются объём резекции и проведение комбинированного лечения. Улучшение результатов в будущем возможно при расширении доступа к химиотерапии темозоломидом, внедрении молекулярной диагностики и новых терапевтических подходов, включая иммунотерапию.

Выводы. Наше исследование показало, что результаты лечения пациентов с глиобластомой в условиях Узбекистана в целом сопоставимы с данными, полученными в других странах, однако несколько уступают показателям ведущих международных центров. Медиана общей выживаемости составила 11,2 месяца, а безрецидивная выживаемость — 6,5 месяца, что подтверждает тяжесть течения данного заболевания и ограниченные возможности современной терапии.

Особенно важным оказалось влияние объёма хирургического удаления и применения комбинированного лечения. Пациенты, которым удалось выполнить тотальную резекцию опухоли и назначить химиолучевую терапию по протоколу Stupp, жили достоверно дольше, чем больные, получавшие только лучевое лечение или ограничившиеся биопсией. Эти данные подчёркивают необходимость максимально агрессивной, но безопасной хирургической тактики и широкого внедрения комбинированных схем лечения.

В то же время исследование выявило и существующие проблемы. Ограниченный доступ к темозоломиду и молекулярным тестам остаётся серьёзным препятствием для персонализированного подхода и улучшения долгосрочных исходов.

Таким образом, улучшение результатов лечения глиобластомы в Узбекистане возможно при расширении доступа к современным схемам химиолучевой терапии, внедрении молекулярно-генетической диагностики и постепенном внедрении новых терапевтических стратегий, включая таргетные препараты и иммунотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States, 2014–2018. Neuro Oncol. 2021;23(12 Suppl 2):iii1–iii105.

2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987–996.

3. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Lancet Oncol. 2017;18(6): e315–e329.

4. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):997–1003.

5. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med. 2009;360(8):765–773.

6. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. JAMA. 2013;310(17):1842–1850.

7. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. Neuro Oncol. 2014;16(7):896–913.

8. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001;95(2):190–198.

УДК: 616.12-007-053.2-07

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МАЛЫХ АНОМАЛИЙ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Алимова Робия Мухаммадалиевна – магистр
Мухсинова Махзуна Холмуродовна – д.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Реферат. Введение. *Диагностика малых аномалий развития сердца нередко представляет определённые трудности, что обусловлено скудностью и низкой специфичностью физикальных данных. В связи с этим своевременное выявление патологии и направление ребёнка на консультацию к кардиологу не всегда осуществляются на ранних этапах. В данной статье представлены результаты исследования, посвящённого проблеме раннего выявления малых аномалий развития сердца у детей города Ташкента. По результатам обследования наиболее часто у детей выявлялось открытое овальное окно. Несколько реже диагностировались аномальные хорды левого желудочка и пролапс митрального клапана. Установлено, что малые аномалии сердца и сопутствующие аритмии в большинстве случаев протекали бессимптомно и не сопровождались клиническими признаками сердечной недостаточности. В целом прогноз при наличии малых аномалий развития сердца считается благоприятным. Тем не менее клиническая значимость структурных изменений сердца в каждом конкретном случае должна оцениваться индивидуально с учётом клинических и инструментальных данных.*

Ключевые слова: *малые аномалии сердца, пролапс митрального клапана, открытое овальное окно, дополнительная хорда.*

BOLALARDA YURAK KICHIK ANOMALIYALARINING KLINIKO-DIAGNOSTIK JIHATLARI

Alimova Robiya Muhammadali qizi – magistr
Muxsinova Maxzuna Xolmurodovna – t.f.d., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya*. Yurak rivojlanishining kichik anomaliyalarini tashxislash ko‘pincha muayyan qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi. Bunga fizik tekshiruv ma’lumotlarining kamligi va o‘ziga xosligi pastligi sabab bo‘ladi. Shu munosabat bilan patologiyani o‘z vaqtida aniqlash va bolani kardiolog konsultatsiyasiga yuborish har doim ham erta bosqichlarda amalga oshirilmaydi. Ushbu maqolada Toshkent shahridagi bolalarda yurak rivojlanishining kichik anomaliyalarini erta aniqlash muammosiga bag‘ishlangan tadqiqot natijalari keltirilgan. Tekshiruv natijalariga ko‘ra, bolalarda eng ko‘p hollarda ochiq oval oyna aniqlangan. Nisbatan kamroq hollarda chap qorinchaning anomal xordalari va mitral klapan prolapsi tashxislangan. Yurakning kichik anomaliyalari va ular bilan birga kechuvchi aritmiyalar aksariyat hollarda simptomsiz kechishi va yurak yetishmovchiligining klinik belgilari bilan namoyon bo‘lmasligi aniqlangan. Umuman olganda, yurak rivojlanishining kichik anomaliyalari mavjud bo‘lganda prognoz qulay hisoblanadi. Shunga qaramay, yurakdagi strukturaviy o‘zgarishlarning klinik ahamiyati har bir alohida holatda klinik va instrumental ma’lumotlarni hisobga olgan holda individual ravishda baholanishi lozim.*

Kalit so‘zlar: *yurak kichik anomaliyalari, mitral klapan prolapsi, ochiq oval teshik, qo‘shimcha xorda.*

CLINICO-DIAGNOSTIC ASPECTS OF MINOR HEART ANOMALIES IN CHILDREN

Alimova Robiya Mukhammadali kizi – master's student
Mukhsinova Makhzuna Kholmurodovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. The *diagnosis of minor developmental anomalies of the heart often presents certain difficulties due to the paucity and low specificity of physical examination findings. Consequently, timely detection of the pathology and referral of the child for cardiology consultation are not always carried out at an early stage. This article presents the results of a study devoted to the problem of early detection of minor developmental anomalies of the heart in children in the city of Tashkent. According to the examination results, patent foramen ovale was the most frequently detected abnormality in children. Anomalous left ventricular chords and mitral valve prolapse were diagnosed less frequently. It was established that minor cardiac anomalies and associated arrhythmias were asymptomatic in most cases and were not accompanied by clinical signs of heart failure. In general, the prognosis in the presence of minor developmental anomalies of the heart is considered favorable. Nevertheless, the clinical significance of structural cardiac abnormalities should be assessed individually in each specific case, taking into account clinical and instrumental findings.*

Keywords: *minor heart anomalies, mitral valve prolapse, patent foramen ovale, accessory chordae.*

В последние годы отмечается увеличение частоты выявления малых аномалий развития сердца как среди взрослого населения, так и среди детей и подростков. Данная тенденция обусловлена не только возможным ростом распространённости данной патологии, но и широким внедрением в клиническую практику высокоинформативных методов инструментальной диагностики сердечно-сосудистой системы, прежде всего эходопплеркардиографии. Существенную роль также сыграло формирование современных представлений о малых аномалиях развития сердца как об отдельной нозологической категории [1,2].

К малым аномалиям сердца (МАС) относят анатомические особенности архитектоники сердца и магистральных сосудов, которые, как правило, не сопровождаются выраженными нарушениями гемодинамики и не приводят к значительным расстройствам функции сердечно-сосудистой системы. На сегодняшний день описано более 30 разновидностей МАС. Часть из них может носить изолированный характер, не иметь существенного клинического значения и рассматриваться как вариант анатомо-физиологической нормы у детей. В то же время ряд малых аномалий сердца может являться проявлением синдрома соединительнотканной дисплазии сердца (СТДС) и приобретать самостоятельную клиническую значимость, выступая в качестве факторов риска развития различных сердечно-сосудистых нарушений [3–5]. В основе формирования многих аномалий развития сердца лежит дисплазия соединительной ткани. По данным Л. И. Меньшиковой, признаки синдрома соединительнотканной дисплазии сердца у детей выявляются примерно в 33% случаев [6,7].

Среди малых аномалий сердца наибольшее клиническое значение и наибольшую частоту выявления имеют пролапсы клапанов сердца, преимущественно пролапс митрального клапана (ПМК), а также дополнительные внутриполостные образования — аномально расположенные хорды левого желудочка (АРХЛЖ). Отсутствие патогномоничных клинических проявлений, характерных для отдельных форм МАС и их сочетаний, обусловливает необходимость проведения комплексной клинико-инструментальной диагностики с использованием современных методов визуализации и функциональной оценки сердечно-сосудистой системы.

Формирование малых аномалий развития сердца может быть связано с воздействием неблагоприятных факторов на различных этапах внутриутробного развития. Наряду с этим значительную роль в патогенезе данной патологии играют генетически детерминированные нарушения формирования соединительной ткани [8,9].

Имеются исследования, указывающие на возможность ухудшения систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), а также его структурного ремоделирования у молодых пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) при отсутствии признаков артериальной гипертензии, что было выявлено при анализе данных эхокардиографии (ЭхоКГ) [10,12]. Кроме того, наличие множественных ложных хорд и аномально расположенных трабекул левого желудочка может ассоциироваться со снижением его диастолической функции, что объясняется механическим препятствием процессу миокардиального расслабления, особенно при их высоком расположении.

Кроме того, нередко эти аномальные структуры имеют внутри элементы мышечной и проводящей системы, что, в свою очередь, создает условия для развития аритмий по механизму re-entry. С ПМК также связывают экстрасистолию, вызванную непосредственным механическим воздействием избыточного клапана на эндокард ЛЖ [9]. Часто причинами смерти от кардиальных причин у лиц молодого возраста являются такие осложнения МАС, как отрыв хорд митрального клапана, разрыв аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП), парадоксальные эмболии при открытом овальном окне (ООО), а также острый септический эндокардит. Сам термин «малые аномалии сердца» сегодня не имеет согласованного определения. Многие исследователи предлагают понимать под МАС наследственно обусловленные структурно-метаболические изменения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающихся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями [12].

Цель исследования. Целью настоящего исследования явилось изучение диагностических особенностей малых аномалий развития сердца у детей с оценкой их клинико-инструментальных проявлений.

Материалы и методы исследования.

В рамках настоящего исследования было обследовано 100 детей с малыми аномалиями развития сердца. В структуре выявленной патологии у 40 детей диагностирована дополнительная хорда левого желудочка, у 30 — открытое овальное окно, и у 30 — пролапс митрального клапана. Возраст обследованных детей варьировал от 1 месяца до 5 лет. Обследование проводилось на базе Городского детского медико-консультативного диагностического центра. Верификация диагноза осуществлялась на основании комплексной оценки жалоб, данных анамнеза и результатов клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования. При сборе

анамнеза учитывались особенности акушерского анамнеза матери, анамнез жизни и заболевания ребёнка, сведения о ранее перенесённых заболеваниях, а также характер и продолжительность течения патологического процесса.

Всем детям проводилось клинико-функциональное обследование, включавшее электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ). Лабораторные методы исследования включали общий гематологический анализ крови, скрининговое исследование мочи с определением уровня молочной кислоты, а также оценку содержания кальция в моче с использованием пробы Сулковича. ЭхоКГ проводилась пациентам в плановом порядке при каждой госпитализации в отделении кардиоревматологии, как при первичном обследовании, так и при повторной госпитализации в отделение на ультразвуковом аппарате Aplio-300 (“Toshiba”, Япония) секторными датчиками 3,0-6,5 МГц. ЭхоКГ проводилась по стандартным методикам в соответствии с отечественными и зарубежными руководствами и рекомендациями. Использовалась двухмерная эхокардиография с определением эхометрических показателей. Сократимость миокарда левого желудочка оценивалась по фракции выброса (ФВ) методом Тейхольца либо Симпсона и фракции укорочения миокарда левого желудочка (ФУ) [6].

Результаты и их обсуждение.

В педиатрической практике актуальной остается проблема дифференциальной диагностики малых аномалий сердца с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В связи с этим задачей настоящего исследования явилось изучение вопросов ранней диагностики МАРС с анализом особенностей клинических проявлений, а также оценкой структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

По выраженности клинических симптомов дети с МАС были распределены по клиническим показателям (табл. 1). Данные выраженности клинических показателей показывают, что аускультативно признаки тахикардии достоверно превалировали у детей с ООО 10,0±5,5 (<0,05). Также признаки брадикардии превалировали у детей с ПМК 10,0±5,5 (<0,05) по сравнению с другими видами МАС. Систолический шум присутствует во всех клинических видах МАС, но в отличие характера систолического шума у детей с ПМК выслушивался систолический щелчок 100,0±0,0 с позднесистолическим шумом.

Таблица 1.

Выраженность клинических проявлений у детей с МАС (%)

Клинические показатели	Доп.хорда n=40 (%)	ООО n=30 (%)	ПМК n=30 (%)	P	P_1	P_2
Тахикардия	10,0±4,7	10,0±5,5	6,67±4,5	<0,05	>0,05	<0,05
Брадикардия	10,0±4,7	6,67±4,5	10,0±5,5	>0,01	>0,05	<0,05
Систолический шум	95,0±3,4	83,3±6,8	86,6±6,2	>0,05	<0,05	>0,01
Систолический щелчок	-	-	100,0±0,0	-	-	-
Расширение границ сердца	-	-	16,6±6,8	-	-	-
Кардиалгический синдром	5,0±3,4	20,0±7,3	23,3±7,2	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: P – достоверность различий показателей между показателями детей с Доп.хордой и детей с ООО; P_1–между показателями детей с Доп.хордой и детей с ПМК; P_2 –между показателями детей с ООО и ПМК.

По данным электрокардиографического исследования, признаки гипертрофии левого желудочка превалировали у детей с ПМК (10,0±5,5%). Нарушения проводимости, такие как неполная блокада правой ножки пучка Гиса и левой ножки пучка Гиса также превалировали у детей с ПМК (26,6 и 10,0%). Нарушения ритма сердца, такие как синусовая тахикардия и синусовая брадикардия превалировали у детей с ООО (10% и 13,3%), а синусовая аритмия – у детей с ПМК (6,6% детей) (табл. 2).

Таблица 2.

Электрокардиографические показатели у детей с МАРС (%)

Клинические показатели	Доп.хорда n=40 (%)	ООО n=30 (%)	ПМК n=30 (%)	P	P_1	P_2
Признаки гипертрофии левого желудочка	-	-	10,0±5,5	-	-	-
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	5,0±3,4	23,3±7,3	26,6±8,1	<0,05	<0,05	>0,05

Неполная блокада левой ножки пучка Гиса	7,5±4,2	6,6±4,5	10,0±5,5	>0,05	<0,05	>0,05
Синдром ранней реопаляризации	20,0±6,3	6,6±4,5	23,3±7,7	<0,05	<0,05	<0,05
Синусовая тахикардия	7,5±4,2	10,0±5,5	6,6±4,5	<0,05	>0,05	<0,05
Синусовая брадикардия	7,5±4,2	13,3±6,2	6,6±4,5	>0,01	>0,05	<0,05
Синусовая аритмия	5,0±3,4	-	6,6±4,5	-	>0,05	-

Примечание: Р – достоверность различий показателей между показателями детей с Доп.хордой и детей с ООО; P_1–между показателями детей с Доп.хордой и детей с ПМК; P_2 –между показателями детей с ООО и ПМК.

С помощью ЭхоКГ у детей с МАС выявлены: незначительное расширение левых камер сердца, дополнительная хорда в левом желудочке, открытое овальное окно, регургитация на митральном клапане (табл. 3).

Таблица 3.

Эхокардиографические показатели у детей с ПМК

Эхокардиографические показатели	Доп.хорда n=40 (%)	ООО n=30 (%)	ПМК n=30 (%)
Клапанная регургитация МК	-	-	30(100%)
Пролапс митрального клапана	-	-	30(100%)
Дополнительная хорда в левом желудочке	40 (100%)	-	-
Открытое овальное окно	-	30(100%)	-
Дилатация левых камер сердца	-	-	5(16,6%)-

Дети с ПМК были подразделены по степени пролабирования створок митрального клапана на 3 степени (табл.4). По данным классификации ПМК пролабирование митрального клапана (МК) в полость левого предсердия до 6 мм это I степень, с 7 до 9 мм это II степень, выше 10 мм это III степень. По нашим данным I степень выявлена у (66,6±8,6%) детей, с 7 до 9 мм это II степень у (26,6±8,1%) детей, выше 10 мм это III степень у (6,6±4,5%) детей. Выраженность гемодинамических нарушений зависела от стадии регургитации крови в левый желудочек сердца. У детей превалировали I и II стадии регургитации (73,3% и 23,3%), III стадия у (10,0±5,5%) детей. У детей с III стадией регургитации отмечались цианоз носогубного треугольника, одышка, быстрая утомляемость.

Таблица 4.

Частота встречаемости по степени пролабирования митрального клапана у детей с ПМК (%)

Степень ПМК	1 степень (%)	II степень (%)	III степень (%)	P	P_1	P_2
Дети с ПМК n=30	66,6±8,6	26,6±8,1	6,6±4,5	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: Р – достоверность различий показателей между показателями детей с ПМК I и II степени; P_1–между показателями детей с ПМК I и III степени; P_2 –между показателями детей с ПМК II и III степени.

Систолическая функция левого желудочка во всех видах МАС у детей сохранена. У детей с ПМК III стадии регургитации у (10,0±5,5%) детей отмечалась дилатация левых отделов сердца.

Одной из задач данного исследования явилось определение значимости молочной кислоты и кальция в моче в ранней диагностике и прогнозировании МАС у детей. Молочная кислота и кальций в моче оценивались в плюсовых значениях по интенсивности окраски мочи (Рис.1.).

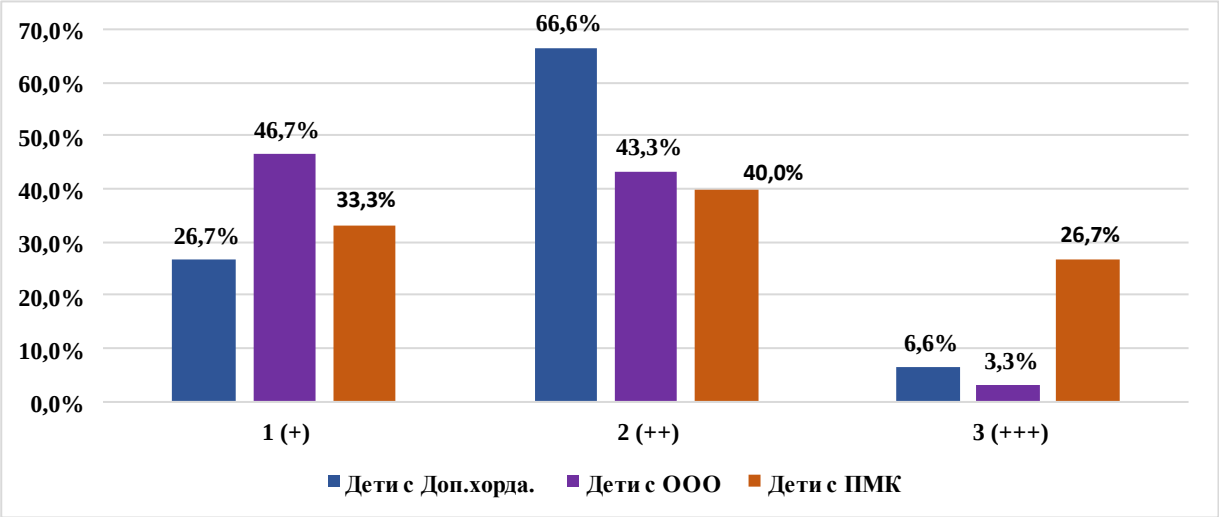


Рис. 1. **Уровень молочной кислоты в моче у детей с МАС**

Анализ результатов исследований показал (Рис.1.), что наиболее выраженное повышение молочной кислоты наблюдается у 26,7% детей с ПМК (+++), что предупреждает о наличии риска неблагоприятного течения заболевания. Наименьшее количество детей с (+++) молочной кислоты отмечалось у детей с доп.хордой и ООО (6,6% и 3,3%).

Для определения кальция в моче нами была проведена проба Сулковича у всех детей с МАС. Результаты исследования показали, что у 10% детей с ПМК отмечалась гипокальциурия с “-“ результатом. В остальных случаях у детей с МАС отмечалось 1 “+” и 2 “++”, что означает норму.

Таким образом, наряду с проведением функциональных исследований, включающих электрокардиографию и эхокардиографию, целесообразно использовать скрининговый анализ мочи с определением уровня молочной кислоты и содержания кальция. Это позволяет повысить чувствительность и специфичность ранней диагностики малых аномалий развития сердца у детей, особенно в возрастной группе до 5 лет, когда клинические проявления могут быть минимальными или неспецифичными. Комплексная оценка, включающая как функциональные, так и лабораторные показатели, обеспечивает более точное выявление структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, что способствует своевременному прогнозированию возможного неблагоприятного течения заболевания. Раннее выявление таких изменений позволяет проводить целенаправленное наблюдение, профилактическую терапию и коррекцию образа жизни, что может снижать риск прогрессирования патологии и развития осложнений, включая ремоделирование левого желудочка и нарушения диастолической функции.

Следовательно, интеграция функциональных и лабораторных методов обследования формирует основу для разработки оптимальных алгоритмов ранней диагностики МАС, обеспечивая комплексный подход к оценке состояния сердечно-сосудистой системы у детей с малыми аномалиями сердца и повышая качество прогностической и терапевтической работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахарова Ф.М. Клинико-патогенетическое обоснование формирования сердечно - сосудистой патологии у детей с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани автореф. дис. кондидат мед. наук: 14.00.09 / Ахарова Ф.М. – СПб., 2020. – 20 с.

2. Азимов, Ш. Т., Мухсинова, М. Х., & Отаева, Г. А. (2025). Эпидемиологические особенности коклюша и его значение для общественного здоровья. *Экономика и социум*, (9-1 (136)), 475-480.

2. Гольденберг А. Е., Денисова Т. В., Бугун О. В. Распространенность малых аномалий развития сердца у детей, проживающих в различных экологических зонах (результаты эхокардиографического скрининга) // Вестник аритмологии. 2018. Т. 39, № 1. С. 124.

3. Диспластическое сердце: возможно ли прогнозировать электрическую нестабильность миокарда? / М.Ю. Сметанин, Т.Е. Чернышова, Л.Т. Пименов, Н.Ю. Кононова, //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 11, №. 2-2. – С. 353-354.

4. Земцовский Э.В. Малые аномалии сердца: попытка ревизии рабочей классификации с позиций кардиолога-клинициста / Э.В. Земцовский Э.Г. Малев. //Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2019. - №4. - С. 67-73.

5. Меншикова Л.И. Дисплазия соединительной ткани сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей / Л.И. Меншикова, О.В. Сурова //Вестник аритмологии – 2018. – №19. - С.54-59.

6. Мухсинова М.Х. Малые аномалии сердца у детей (обзор литературы). / Мухсинова М.Х., Хужаева Ф. С., Абдувохидов Ж.З. // Re-health journal. -2021. - №2(10). С. 173-181.

7. Мухсинова М.Х., Эшбаев Э.А., Зуфаров А.А. Изоляциялашган трахея фистуласи вариантидаги қизилўнгач атрезиясининг морфологик жиҳатлари. The Journal of humanities&Naturel sciences. №18(01), 2025. Volum 1. P.129-134.

8. Мухсинова, М. Х., Хужаева, Ф. С., & Абдувохидов, Ж. З. (2021). Малые аномалии сердца у детей. *Re-health journal*, (2 (10)), 173-181.

9. Резник Е.В. Эхокардиография в практике кардиолога / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // М.: Практика. – 2018. – 212с. 128

10. Caselli S., Mango F., Clark J. et al. Prevalence and Clinical Outcome of Athletes With Mitral Valve Prolapse. Circulation, 2018, vol. 137, pp. 2080–2082.

11. Daliento L. Mitral valvar prolapse: overlap or masked syndrome? / Cardiol Young, 2019, vol. 12, pp. 317–319.

12. Finocchiaro G., Papadakis M., Robertus J.-L. et al. Etiology of sudden death in sports. Insights from a United Kingdom regional registry. Jour Am Coll Cardiol., 2018, vol. 67, no. 18, pp. 2108–2115.

13. Mukhsinova M.Kh., Eshbayev E.A., Zufarov A.A. Morphological aspects of esophageal atresia with distal fistula in newborns. Central Asian Journal of Medicine. №1, 2025. P. 11-20.

14. Собирова, Э. А., & Мухсинова, М. Х. (2020). Современные методы диагностики реактивного артрита у детей. In наука и техника. Мировые исследования. 2020.(pp. 219-222).

OBJECTIVE ASSESSMENT OF SENSORINEURAL HEARING LOSS AND EVALUATION OF HEARING AID EFFICACY IN PRESCHOOL AND SCHOOL-AGED CHILDREN

Karimov Jurabek Sunatulloevich – Ph.D. student
Nadjimutdinova Nazima Shamsutdinovna – D.M.Sc., associate professor
Inoyatova Flora Ilyasovna – D.M.Sc., professor
Republican Specialized Scientific Practice Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Sensorineural hearing loss (SNHL) in pediatric patients severely impacts speech, cognitive, and social development. Late diagnosis, particularly in mild-to-moderate forms, restricts the window for optimal rehabilitation, making objective audiological assessments essential for early intervention. A comprehensive audiological study of 72 children (39 boys, 33 girls; aged 3–14 years) with SNHL was conducted in 2023–2024 at the Republican Specialized Scientific Practice Medical Center of Pediatrics. Diagnostics included pure-tone and play audiometry, tympanometry, and objective methods such as otoacoustic emissions (OAE) and auditory brainstem responses (ABR). Congenital SNHL was diagnosed in 53 children, and acquired SNHL in 19 patients. Grade III hearing loss predominated (54.4% of ears). School-aged (59.7%) and rural (57%) children represented the majority, highlighting delays in regional screening. Fifty-five patients (76.4%) were fitted with digital behind-the-ear hearing aids, while 17 children (23.6%) with profound loss and absent wave V on ABR were referred for cochlear implantation. Follow-up at 4–5 months showed significant improvements in auditory perception and speech recognition up to 4 meters. The success of speech-language rehabilitation depends strictly on early detection, precise digital aid adjustment, high-quality custom molds, and active parental and pedagogical involvement. Binaural fitting is recommended for asymmetric losses to enhance social integration.*

Keywords: *Sensorineural hearing loss; pediatric audiology; hearing aid fitting; auditory brainstem response; cochlear implantation; speech development delay; early diagnosis.*

ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЛУХОПРОТЕЗИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Каримов Журабек Сунатуллоевич – базовый докторант
Наджимутдинова Назима Шамсутдиновна – д.м.н., доцент
Иноятова Флора Ильясовна – д.м.н., профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Сенсоневральная тугоухость (СНТ) у детей оказывает серьезное влияние на речевое, когнитивное и социальное развитие. Поздняя диагностика, особенно при формах легкой и умеренной степени, сужает возможности для оптимальной реабилитации, что делает объективную аудиологическую оценку крайне важной для раннего вмешательства. В 2023–2024 годах на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии было проведено комплексное аудиологическое исследование 72 детей (39 мальчиков, 33 девочки; в возрасте от 3 до 14 лет) с СНТ. Диагностика включала тональную пороговую и игровую аудиометрию, тимпанометрию, а также объективные методы, такие как отоакустическая эмиссия (ОАЭ) и регистрация слуховых вызванных потенциалов (КСВП). Врожденная СНТ была диагностирована у 53 детей, приобретенная — у 19 пациентов. Преобладала III степень тугоухости (54,4% ушей). Большинство составили дети школьного возраста (59,7%) и жители сельской местности (57%), что указывает на задержки в проведении регионального скрининга. 55 пациентам (76,4%) были подобраны цифровые заушные слуховые аппараты, а 17 детей (23,6%) с глубокой потерей слуха и отсутствием V зубца на КСВП были направлены на кохлеарную имплантацию. Контрольное обследование через 4–5 месяцев показало значительное улучшение слухового восприятия и распознавания речи на расстоянии до 4 метров. Успех речевой реабилитации строго зависит от раннего выявления, точной настройки цифровых аппаратов, высококачественных индивидуальных ушных вкладышей, а также активного участия родителей и педагогов. При асимметричной потере слуха рекомендуется бинауральное протезирование для улучшения социальной интеграции.*

Ключевые слова: сенсоневральная *тугоухость, педиатрическая аудиология, слухопротезирование, слуховые вызванные потенциалы, кохлеарная имплантация, задержка речевого развития, ранняя диагностика.*

MAKTABGACHA VA MAKTAB YOSHIDAGI BOLALARDA SENSONEVRAL ESHITISH PASTLIGINI OBYEKTIV BAHOLASH VA ESHITISH APPARATLARI SAMARADORLIGINI ANIQLASH

Karimov Jo‘rabek Sunatulloyevich – tayanch doktorant
Nadjimutdinova Nazima Shamsutdinovna – t.f.d., dotsent
Inoyatova Flora Ilyasovna – t.f.d., professor
Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Bolalardagi sensonevral eshitish pastligi (SNEP) nutq, kognitiv va ijtimoiy rivojlanishga jiddiy ta’sir ko‘rsatadi. Kech tashxis qo‘yish, ayniqsa yengil va o‘rta darajadagi shakllarda, optimal reabilitatsiya imkoniyatlarini cheklaydi, shu sababli erta aralashuv uchun obyektiv audiologik baholash juda muhim hisoblanadi. Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida 2023–2024-yillarda SNEP bo‘lgan 72 nafar bola (39 o‘g‘il, 33 qiz bola; 3 yoshdan 14 yoshgacha) ishtirokida kompleks audiologik tadqiqot o‘tkazildi. Diagnostika tonallik va o‘yin audiometriyasi, timpanometriya hamda otoakustik emissiya (OAE) va eshituv chaqirilgan potensiallari (EChP/КСВП) kabi obyektiv usullarni o‘z ichiga oldi. 53 nafar bolada tug‘ma SNEP, 19 nafar bemorda esa orttirilgan SNEP tashxisi qo‘yildi. Eshitish pastligining III darajasi ustunlik qildi (quloqlarning 54,4 foizi). Maktab yoshidagi bolalar (59,7%) va qishloq joylarda yashovchilar (57%) ko‘pchilikni tashkil etdi, bu esa hududiy skrining o‘tkazishdagi kechikishlarni ko‘rsatadi. 55 nafar bemorga (76,4%) raqamli quloq orti eshitish apparatlari o‘rnatildi, eshitish qobiliyati butunlay yo‘qolgan va EChPda V to‘lqini kuzatilmagan 17 nafar bola (23,6%) esa koxlear implantatsiya amaliyotiga yo‘naltirildi. 4–5 oydan keyingi nazorat tekshiruvi eshitish idroki va nutqni 4 metrgacha bo‘lgan masofada aniq farqlash sezilarli darajada yaxshilanganini ko‘rsatdi. Logopedik reabilitatsiya muvaffaqiyati eshitish pastligini erta aniqlash, raqamli apparatlarni aniq sozlash, yuqori sifatli individual quloq qo‘yilmalari hamda ota-onalar va pedagoglarning faol ishtirokiga qat’iy bog‘liqdir. Assimetrik eshitish yo‘qotishlarida ijtimoiy integratsiyani kuchaytirish uchun binaural (har ikki quloqqa) apparat o‘rnatish tavsiya etiladi.*

Kalit so‘zlar: sensonevral *eshitish pastligi, pediatrik audiologiya, eshitish apparatlarini tanlash, eshituv chaqirilgan potensiallari, koxlear implantatsiya, nutq rivojlanishining kechikishi, erta tashxis.*

Introduction.

Sensorineural hearing loss (SNHL) is a form of hearing impairment characterized by damage to any part of the sound-receiving apparatus of the auditory analyzer, ranging from the receptor cells of the inner ear to the cortical centers of auditory perception in the temporal lobe of the cerebral cortex [1, 3].

According to various authors, out of 1,000 newborns, one child is born with total deafness, and during the first 2–3 years of life, an additional 2–3 children lose their hearing. The prevalence of mild-to-moderate SNHL remains insufficiently understood to date. This is due to late parental presentation for specialized medical care, as well as low clinical alertness among primary care physicians. Consequently, in one-third of cases, mild and moderate forms of hearing loss are diagnosed only between the ages of 3 and 7 [6, 9].

Hearing impairment in a child inevitably leads to delays in speech, cognitive, and psycho-emotional development. Contemporary studies convincingly demonstrate that early diagnosis of hearing disorders and timely rehabilitation can prevent severe speech pathologies and impairments in the formation of higher psychic functions [2, 7].

The diagnosis and rehabilitation of SNHL in infants and young children represent one of the most challenging fields in pediatric audiology. The primary difficulties stem from the inability to perform classical pure-tone threshold audiometry in children under 3 years of age. In this age category, objective hearing assessment methods—specifically, the registration of otoacoustic emissions (OAE) and various classes of auditory evoked potentials—hold the highest diagnostic value [5].

Upon confirmation of SNHL, a child is indicated for hearing aid fitting using modern digital hearing aids. In cases of profound hearing loss (grade IV) and total deafness, cochlear implantation stands as the most effective high-tech rehabilitation method [4, 8].

Study Objective.

To provide an objective assessment of sensorineural hearing loss and the efficacy of hearing aid fitting in preschool and school-aged children.

Materials and Methods.

A comprehensive examination of 72 preschool and school-aged children with varying degrees of SNHL was conducted at the Department of Congenital and Acquired ENT Diseases of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics of the Republic of Uzbekistan. The study cohort comprised 39 boys and 33 girls, evaluated during the 2023–2024 period.

Bilateral hearing aid fitting was performed in 16 children, while monaural fitting was carried out in 39 patients. Conductive and mixed forms of hearing loss served as exclusion criteria.

The diagnostic protocol encompassed:

- Complaints and medical history collection;

- Clinical examination of ENT organs;
- Pure-tone threshold audiometry;
- Tympanometry and acoustic reflexmetry;
- Play audiometry;
- When indicated, registration of otoacoustic emissions (OAE) and auditory brainstem responses (ABR).

ABR testing was performed during physiological sleep or drug-induced sleep (the latter for children with concomitant neurological or psychiatric disorders). All patients received preliminary consultations from an audiologist, neurologist, and psychologist.

Regarding demographics, urban residents accounted for 43% of the cohort, while rural residents made up 57%.

Table 1.

Distribution of the Examined Children by Sex and Age

Age group	Boys, n	Girls, n	Total, n	%
3–6 years	21	8	29	40.3
7–14 years	18	25	43	59.7
Total	39	33	72	100

Note: School-aged children predominated in the structure of the studied group (59.7%), which may be attributed to the late detection of SNHL and delayed seeking of specialized medical care during the period of active speech and academic skill formation.

Table 2.

Distribution of Patients by Place of Residence

Urban	%	Rural	%	Total
31	43	41	57	72

Note: The predominance of children from rural areas (57%) may indicate insufficient accessibility to specialized audiological care and delayed diagnosis of hearing impairments in this population group.

Results and Discussion.

The study revealed bilateral congenital SNHL in 53 children, and bilateral acquired SNHL in 19 children (24.6%). Within the study cohort (72 children, 144 ears), the distribution by severity of hearing loss was as follows:

- Grade II — 18 ears (9.6%);
- Grade III — 85 ears (54.4%);
- Grade IV and total deafness — 41 ears (36%).

All children exhibited varying degrees of speech development delay. In 17 children (23.6%) with grade IV SNHL and total deafness, hearing aid fitting was not performed due to the absence of wave V during ABR registration. These patients were referred for cochlear implantation.

The remaining 55 children (76.4%) underwent electroacoustic hearing correction using modern digital programmable behind-the-ear (BTE) hearing aids with custom-molded ear molds. Fine-tuning of the hearing aid frequencies was carried out after 2–3 months.

A follow-up audiological examination at 4–5 months demonstrated positive dynamics: the children responded well to primary environmental sounds, perceived conversational speech from a distance of up to 4 meters, and were able to differentiate and reproduce individual monosyllabic words.

Subsequently, all patients demonstrated improvement in speech and hearing rehabilitation outcomes. The efficacy of electroacoustic correction was evaluated based on the level of auditory perception, speech development, and dynamic follow-up data from the audiologist.

The key factors influencing the success of hearing aid fitting and speech-language development included:

- Correct selection of hearing aid parameters;
- Adequate and timely device tuning;
- High quality of the custom ear mold.

The most favorable outcomes were observed with early detection of hearing loss, early initiation of hearing aid fitting, the absence of comorbidities, regular sessions with a speech-language pathologist/surdopedagogue, and active parental involvement in the rehabilitation process.

Conclusions.

A child's speech and language development directly depends on the timely detection of hearing loss or deafness, the appropriate choice of rehabilitation tools, and comprehensive audiological management. In asymmetric forms of hearing impairment, binaural hearing aid fitting proves effective. Early diagnosis of auditory disorders and comprehensive rehabilitation enable children with SNHL and deafness to achieve satisfactory speech development and facilitate their full social integration.

REFERENCES

1. Amonov S. E., Nazirov F. N. The development of tympanosclerosis in children with chronic suppurative otitis media //Главный редактор: НК Хайдаров-д. м. н., профессор, ректор. – С. 17.

2. Amonov S. E., Abdukayumov A. A., Sultanova D. The condition of mucous membranes of nose and paranasal sinuses in patients with chronic kidney disease-an experimental model //Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2012. – Т. 18. – №. 2. – С. 10-11.

3. Ergashevich A. S., Ilyasovna I. F., Ilkhamovna A. D. The program of cochlear implantation in children with profound hearing loss in the republic of Uzbekistan («Uzbek model») //European Science Review. – 2016. – №. 9-10. – С. 63-65.

4. Ergashev J. D. et al. Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Favorable and Unfavorable Effects in Series of 42 Patients. – 2019.

5. Gulyamov S. B. et al. Congenital isolated middle ear anomalies: modern aspects of diagnosis and surgical treatment.

6. Ismatova K., Amonov S. Current measures for the prevention and diagnosis of tympanosclerosis: Literature analysis //Eurasian Health Journal. – 2025. – Т. 2. – №. 17. – С. 123-129.

7. Kudaibergenova S. et al. Clinical Evaluation of Connexin-26 Gene Mutation in the Development of Hearing Loss in the Kazakh Population //Electronic Journal of General Medicine. – 2022. – Т. 19. – №. 2. – С. em356.

8. Muxitdinov U. B. et al. Analysis of clinical results of the hospitalized patients with chronic otitis media //The Eighth International Conference on Eurasian scientific development. – 2016. – С. 65-67.

9. Dilmuratovna S. D. The role of immunologic values in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis in children //European science review. – 2014. – №. 3-4. – С. 64-66.

BOLALARDA FALLO TETRADASI RADIKAL KORREKSIYASIDAN KEYINGI ERTA DAVRDA BOLALARDA O‘NG QORINCHA FUNKSIYASI EXOKARDIOGRAFIK KO‘RSATKICHLARINING O‘ZGARISHI

Usmonova Baxora Umarovna – MD, mustaqil izlanuvchi
Inagamov Surat Akramjanovich – MD, mustaqil izlanuvchi
Obidov Mirjamol Olimjon o‘g‘li – MD, mustaqil izlanuvchi
Sobirov Boburmirzo Bahodirjon o‘g‘li – MD
Bolalar milliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Dolzarbligi. *Fallo tetradasi jarrohlik korreksiyasidan keyin o‘ng qorincha sistolik faoliyatini baholash operatsiyadan keyingi miokard disfunksiyasini erta aniqlash va bemorlarni kuzatish taktikasini to‘g‘ri belgilashda katta ahamiyatga ega. Shu bilan birga, operatsiyadan keyingi erta davrda bo‘ylama sistolik ko‘rsatkichlarning pasayishi nafaqat miokardning bevosita shikastlanishi, balki sternotomiya va perikardiotomiya tufayli yurak anatomik geometriyasi hamda qisqarish mexanikasining vaqtinchalik o‘zgarishi bilan ham bog‘liq bo‘lishi mumkin.* ***Tadqiqot maqsadi:*** *Fallo tetradasi radikal korreksiyasini boshdan kechirgan bolalarda o‘ng qorincha funksiyasining exokardiografik parametrlari dinamikasini tahlil qilish hamda bemorning yoshi va o‘tkazilgan jarrohlik amaliyoti turi ularning operatsiyadan keyingi qayta tiklanish xarakteriga ko‘rsatadigan ta’sirini aniqlash.* ***Material va usullar.*** *Fallo tetradasi sababli radikal jarrohlik amaliyoti bajarilgan 101 nafar bolada retrospektiv-prospektiv kuzatuv o‘tkazildi. Transtorakal exokardiografik ko‘rik operatsiyadan oldin, operatsiyadan keyingi 1-sutkada, 1 oy va 3 oydan so‘ng amalga oshirildi. Bemorlarda TAPSE, z-TAPSE, trikuspidal halqaning lateral segmenti sistolik tezligi S' va z-S', o‘ng qorincha maydoni o‘zgarishi fraksiyasi (FAC), o‘pka arteriyasi regurgitatsiyasi darajasi hamda chap qorinchaning oxirgi-diastolik hajmi va indekslangan oxirgi-diastolik hajmi (ChQ IODH) baholandi.* ***Natijalar.*** *Operatsiyadan keyingi birinchi sutkada TAPSE ko‘rsatkichining 14,85 ± 1,76 mm dan 6,80 ± 1,50 mm gacha ($p < 0,0001$), S' tezligining 12,13 ± 1,23 sm/s dan 6,20 ± 1,24 sm/s gacha ($p < 0,0001$) hamda FAC qiymatining 44,45 ± 6,40% dan 28,72 ± 6,15% gacha ($p < 0,0001$) keskin pasayishi kuzatildi. Operatsiyadan keyingi 3-oyga kelib TAPSE 13,10 ± 1,86 mm gacha, S' esa 11,03 ± 1,14 sm/s gacha qayta tiklandi. Bemorning yoshi barcha kuzatuv bosqichlarida TAPSE absolyut qiymatlariga statistik ishonchli ta’sir ko‘rsatdi ($p < 0,0001$); yosh va TAPSEning 1-sutkadan 3-oygacha bo‘lgan o‘sish miqdori o‘rtasida to‘g‘ri korrelyatsiya aniqlandi ($r = 0,556$; $p < 0,0001$). Ilk sutkada eng past TAPSE va S' ko‘rsatkichlari transannulyar plastika guruhida qayd etildi (mos ravishda $p = 0,006$ va $p = 0,007$), biroq 1–3 oylarga kelib jarrohlik usullari orasidagi bu tafovut yo‘qoldi. ChQ IODH ko‘rsatkichi bosqichma-bosqich 40,00 ± 15,05 ml/m^2 dan 59,40 ± 11,06 ml/m^2 gacha oshdi ($p < 0,0001$).* ***Xulosa.*** *Fallo tetradasi radikal korreksiyasidan so‘ng TAPSE va S' ko‘rsatkichlarining darhol keskin tushishi operatsiyadan keyingi ilk davrning qonuniy moslashuv fenomeni bo‘lib, keyingi uch oy davomida ushbu ko‘rsatkichlar sezilarli darajada tiklanadi. O‘ng qorincha funksiyasini to‘g‘ri baholash TAPSE, S', ularning z-ko‘rsatkichlari hamda FAC ko‘rsatkichlarini kompleks tahlil qilishga va albatta bolaning yoshi hamda bajarilgan amaliyot turini e’tiborga olishga asoslanishi lozim.*

Kalit so‘zlar: *Fallo tetradasi, bolalar, o‘ng qorincha, exokardiografiya, TAPSE, S', FAC, z-ko‘rsatkich, transannulyar plastika, radikal korreksiya.*

ИЗМЕНЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО

Усмонова Бахора Умаровна – MD, соискатель
Инагамов Сурат Акрамжанович – MD, соискатель
Обидов Миржамол Олим угли – MD, соискатель
Собиров Бобурмирзо Баходиржон угли – MD
Национальный детский медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Актуальность. *Оценка систолической функции правого желудочка после хирургической коррекции тетрады Фалло имеет решающее значение для раннего выявления послеоперационной дисфункции миокарда и правильного определения тактики последующего клинико-диагностического наблюдения. В то же время снижение продольных систолических показателей в раннем послеоперационном периоде может быть обусловлено не только истинным повреждением миокарда, но и временным изменением анатомической геометрии и механики сокращения сердца вследствие стернотомии и перикардиотомии.* ***Цель исследования:*** *проанализировать динамику эхокардиографических параметров функции правого желудочка у детей, перенесших радикальную коррекцию тетрады Фалло, и определить влияние возраста пациента, а также вида выполненного хирургического вмешательства на характер их послеоперационного восстановления.* ***Материалы и методы.*** *Проведено ретроспективно-проспективное наблюдение за 101 ребенком, которым была*

выполнена радикальная операция по поводу тетрады Фалло. Трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось до операции, на 1-е сутки после операции, а также через 1 и 3 месяца. У пациентов оценивались TAPSE, z-TAPSE, систолическая скорость латеральной части трикуспидального кольца S' и z-S', фракция изменения площади правого желудочка (FAC), степень легочной регургитации, а также конечный диастолический объем и индексированный конечный диастолический объем левого желудочка (КДИ ЛЖ). ***Результаты.*** *В первые сутки после операции наблюдалось резкое снижение показателя TAPSE с 14,85 ± 1,76 мм до 6,80 ± 1,50 мм (p < 0,0001), скорости S' с 12,13 ± 1,23 см/с до 6,20 ± 1,24 см/с (p < 0,0001) и значения FAC с 44,45 ± 6,40% до 28,72 ± 6,15% (p < 0,0001). К 3-му месяцу после операции TAPSE восстановился до 13,10 ± 1,86 мм, а S' — до 11,03 ± 1,14 см/с. Возраст пациента оказывал статистически значимое влияние на абсолютные значения TAPSE на всех этапах наблюдения (p < 0,0001); выявлена прямая корреляция между возрастом и приростом TAPSE с 1-х суток до 3-го месяца (r = 0,556; p < 0,0001). В первые сутки наиболее низкие показатели TAPSE и S' были зарегистрированы в группе трансаннулярной пластики (соответственно p = 0,006 и p = 0,007), однако к 1–3 месяцам эти различия между хирургическими методами исчезли. Показатель КДИ ЛЖ постепенно увеличивался с 40,00 ± 15,05 мл/м² до 59,40 ± 11,06 мл/м² (p < 0,0001).* ***Заключение.*** *Внезапное и резкое снижение показателей TAPSE и S' сразу после радикальной коррекции тетрады Фалло является закономерным адаптационным феноменом раннего послеоперационного периода, причем в течение последующих трех месяцев эти показатели существенно восстанавливаются. Корректная оценка функции правого желудочка должна основываться на комплексном анализе TAPSE, S', их z-показателей и FAC с обязательным учетом возраста ребенка и характера выполненного вмешательства.*

Ключевые слова: *тетрада Фалло, дети, правый желудочек, эхокардиография, TAPSE, S', FAC, z-показатель, трансаннулярная пластика, радикальная коррекция.*

CHANGES IN ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF RIGHT VENTRICULAR FUNCTION IN CHILDREN IN THE EARLY PERIOD AFTER COMPLETE REPAIR OF TETRALOGY OF FALLOT

Usmonova Bakhora Umarovna – MD, independent researcher
Inagamov Surat Akramjanovich – MD, independent researcher
Obidov Mirjamol Olimjon ugli – MD, independent researcher
Sobirov Boburmirzo Bahodirjon ugli – MD
National Children's Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Background. *Assessment of right ventricular systolic function following surgical correction of Tetralogy of Fallot is crucial for the early detection of postoperative myocardial dysfunction and for establishing the appropriate strategy for subsequent clinical and diagnostic follow-up. However, the early postoperative decline in longitudinal systolic indices may stem not only from true myocardial injury, but also from transient alterations in cardiac anatomical geometry and contraction mechanics caused by sternotomy and pericardiotomy.* ***Objective:*** *To analyze the dynamics of echocardiographic parameters of right ventricular function in children who underwent radical repair of Tetralogy of Fallot, and to determine the impact of patient age and the type of surgical procedure on their postoperative recovery pattern.* ***Materials and Methods.*** *A retrospective-prospective observational study was conducted on 101 children who underwent radical surgical repair for Tetralogy of Fallot. Transthoracic echocardiography was performed preoperatively, on postoperative day 1, and at 1 and 3 months postoperatively. Evaluated parameters included TAPSE, z-TAPSE, tricuspid lateral annulus systolic velocity S' and z-S', right ventricular fractional area change (FAC), pulmonary regurgitation grade, as well as left ventricular end-diastolic volume and indexed end-diastolic volume (LVEDVI).* ***Results.*** *On the first postoperative day, a sharp decline was observed in TAPSE from 14.85 ± 1.76 mm to 6.80 ± 1.50 mm (p < 0.0001), S' velocity from 12.13 ± 1.23 cm/s to 6.20 ± 1.24 cm/s (p < 0.0001), and FAC from 44.45 ± 6.40% to 28.72 ± 6.15% (p < 0.0001). By the 3rd postoperative month, TAPSE recovered to 13.10 ± 1.86 mm and S' to 11.03 ± 1.14 cm/s. Patient age had a statistically significant effect on absolute TAPSE values at all follow-up stages (p < 0.0001); a positive correlation was identified between age and the magnitude of TAPSE increase from day 1 to month 3 (r = 0.556; p < 0.0001). On the first day, the lowest TAPSE and S' values were recorded in the transannular patch group (p = 0.006 and p = 0.007, respectively), but these surgical technique-related differences disappeared by 1–3 months. LVEDVI progressively increased from 40.00 ± 15.05 mL/m² to 59.40 ± 11.06 mL/m² (p < 0.0001).* ***Conclusion.*** *The immediate, sharp decrease in TAPSE and S' values following complete repair of Tetralogy of Fallot represents a physiological adaptive phenomenon of the early postoperative period, with these parameters demonstrating significant recovery over the subsequent three months. Accurate assessment of right ventricular function should be based on a comprehensive analysis of TAPSE, S', their z-scores, and FAC, while taking into account the child's age and the specific surgical technique performed.*

Keywords: *Tetralogy of Fallot, children, right ventricle, echocardiography, TAPSE, S', FAC, z-score, transannular patch, complete repair*.

Dolzarbligi: Fallo tetradasi eng ko‘p uchraydigan tug‘ma ko‘k yurak nuqsonlaridan biri bo‘lib, qorinchalararo to‘siq defekti, o‘ng qorincha chiqish yo‘lining torayishi (obstruksiyasi), aorta dekstropozitsiyasi va o‘ng qorincha gipertrofiyasi birga kelishi bilan xarakterlanadi. Jarrohlik texnikasi hamda perioperatsion olib borish usullarining takomillashuvi ushbu nuqsonni radikal korreksiya qilish natijalarini sezilarli darajada yaxshiladi. Shunga qaramay, anatomik nuqsonning jarrohlik yo‘li bilan bartaraf etilishi o‘ng qorinchaning funksional buzilishlari rivojlanish xavfini to‘liq istisno etmaydi.

Operatsiyadan keyingi erta davrda o‘ng qorinchaning holati alohida klinik ahamiyatga ega. Geometriyaning o‘zgarishi, sun’iy qon aylanishining ta’siri, chiqish yo‘lini jarrohlik yo‘li bilan to‘g‘rilash, perikardiotomiya va old hamda keyingi yuklama sharoitlarining o‘zgarishi qisqaruvchanlikning exokardiografik ko‘rsatkichlarida keskin o‘zgarishlar bilan kechishi mumkin.

O‘ng qorinchaning bo‘ylama sistolik funksiyasini baholashda eng keng qo‘llaniladigan parametrlar TAPSE va trikuspidal halqaning lateral segmenti sistolik harakat tezligi S' hisoblanadi. Biroq, ochiq yurakdagi amaliyotlardan so‘ng ularni alohida (izolatsiyalangan) baholashning diagnostik qiymati cheklangan. Sternotomiya va perikardni ochishdan so‘ng o‘ng qorinchaning bo‘ylama ekskursiyasi sezilarli darajada pasayishi mumkin, bu har doim ham uning umumiy qisqaruvchanlik qobiliyatining haqiqiy pasayishiga mos kelavermaydi.

Pediatriya amaliyotida absolyut chiziqli va tezlik ko‘rsatkichlarining bola yoshi va tana o‘lchamlariga kuchli bog‘liqligi qo‘shimcha qiyinchilik tug‘diradi. Shu sababli, tana yuzasi maydonini hisobga olgan holda hisoblangan TAPSE va S' ning z-ko‘rsatkichlarini qo‘llash har xil yosh guruhidagi bemorlarda natijalarni xolis baholash va taqqoslash imkonini beradi.

Tadqiqot maqsadi — Fallo tetradasi radikal korreksiyasidan keyingi erta davrda bolalarda o‘ng qorincha funksiyasining exokardiografik ko‘rsatkichlari dinamikasini baholash hamda bemor yoshi va jarrohlik korreksiyasi turining ularning operatsiyadan keyingi tiklanish xarakteriga ta’sirini aniqlash.

Material va usullar.

Tadqiqot Milliy bolalar tibbiyot markazining (Toshkent shahri, O‘zbekiston Respublikasi) bolalar kardiojarrohligi va funksional diagnostika bo‘limlari bazasida bajarildi. Nuqson bo‘yicha radikal jarrohlik amaliyotini boshdan kechirgan Fallo tetradasi bo‘lgan 101 nafar yosh bolalarning ma’lumotlari retrospektiv-prospektiv tahlil qilindi.

Bemorlarning operatsiya vaqtidagi o‘rtacha yoshi 19,5 ± 23,9 oyni, medianasi — 11,9 oyni, diapazoni — 3 oydan 147,7 oygacha tashkil etdi. Tadqiqotga 61 (60,4%) o‘g‘il bola va 40 (39,6%) qiz bola kiritildi. Barcha jarrohlik amaliyotlari sun’iy qon aylanishi sharoitida o‘tkazildi. Sun’iy qon aylanishining o‘rtacha davomiyligi 135,5 ± 43,8 daqiqa, aorta okklyuziyasi vaqti — 98,5 ± 30,5 daqiqa, operatsiyaning umumiy davomiyligi — 247,8 ± 56,6 daqiqani tashkil etdi.

Jarrohlik amaliyoti o‘tkazilgan vaqtdagi yoshiga qarab bemorlar to‘rtta guruhga bo‘lindi: 6 oygacha — 18 (17,8%) bemor; 6–12 oy — 33 (32,7%); 12–24 oy — 30 (29,7%); 24 oydan katta — 20 (19,8%).

Radikal korreksiya turiga ko‘ra klapanni saqlovchi amaliyot 63 (62,4%) bemorda, o‘ng qorincha chiqish yo‘lining transannulyar plastikasi — 16 (15,8%) bemorda, klapan yasash bilan transannulyar plastika — 20 (19,8%) bemorda bajarildi. 2 (2,0%) bemorda amaliyot turi boshlang‘ich bazada aniqlashtirilmagan.

Transtorakal exokardiografiya to‘rt bosqichda o‘tkazildi: amaliyotdan 24–48 soat oldin, operatsiyadan keyingi birinchi sutkada, 1 oy va 3 oydan so‘ng.

TAPSE (mm), z-TAPSE, trikuspidal klapan fibroz halqasining lateral segmenti sistolik harakat tezligi S' (sm/s), z-S', FAC (%), trikuspidal va o‘pka regurgitatsiyasi darajasi, o‘ng qorincha va o‘pka arteriyasi o‘rtasidagi sistolik bosim gradienti belgilandi. Qo‘shimcha ravishda chap qorinchaning oxirgi-diastolik hajmi (ODH), indekslangan oxirgi-diastolik hajmi (IODH) va chap qorincha otish fraksiyasi (OF) baholandi.

Tana yuzasi maydoni Haycock formulasi bo‘yicha hisoblandi: BSA = 0,024265 × bo‘y (sm)^0,3964 × tana vazni(kg)^0,5378.

Chap qorinchaning indekslangan oxirgi-diastolik hajmi ChQ IODH = ChQ ODH / BSA, ml/m^2 formulasi bo‘yicha hisoblandi.

Statistik ishlov berishdan oldin boshlang‘ich ma’lumotlar bazasi tekshirib chiqildi. Texnik jihatdan ishonchsiz qiymatlar tegishli tahlil turlaridan chiqarib tashlandi. ChQIODH ni hisoblash uchun 100 nafar bemorning ma’lumotlaridan foydalanildi; mavjud FAC o‘lchovlari soni kuzatuv bosqichiga qarab farq qildi.

Statistik tahlil Python (pandas, SciPy) yordamida o‘tkazildi. Miqdoriy ma’lumotlar M ± SD ko‘rinishida taqdim etildi. Bog‘liq tanlanmalarni tahlil qilish uchun Styudentning juft t-kriteriysi, guruhlararo farqlarni baholash uchun bir faktorli dispersion tahlil (ANOVA) qo‘llanildi. Miqdoriy ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlik Pirson korrelyatsiya koeffitsienti bilan baholandi. Statistik jihatdan ahamiyatli farqlar $p < 0,05$ deb hisoblandi.

Natijalar.

O‘ng qorincha funksiyasining eng keskin o‘zgarishlari radikal korreksiyadan keyingi birinchi sutkada kuzatildi. TAPSE ko‘rsatkichi 14,85 ± 1,76 mm dan 6,80 ± 1,50 mm gacha pasaydi ($p < 0,0001$). 1 oydan so‘ng bu ko‘rsatkich 11,50 ± 2,03 mm gacha, 3 oydan so‘ng esa 13,10 ± 1,86 mm gacha oshdi. Xuddi shunday dinamika S' uchun ham kuzatildi: boshlang‘ich 12,13 ± 1,23 sm/s qiymat 6,20 ± 1,24 sm/s gacha pasayib ($p < 0,0001$), so‘ngra 1 oydan keyin 7,39 ± 1,00 sm/s gacha va 3 oydan keyin 11,03 ± 1,14 sm/s gacha oshdi.

1-jadval.

Fallo tetradasi radikal korreksiyasidan so‘ng o‘ng qorincha funksiyasi ko‘rsatkichlarining dinamikasi

Ko‘rsatkich	Operatsiyagacha	1-sutka	1 oy	3 oy
TAPSE, mm	14,85±1,76	6,80±1,50	11,50±2,03	13,10±1,86
z-TAPSE, SD	−0,25±0,74	−5,73±0,87	−2,53±0,29	−1,44±0,27
S′, sm/s	12,13±1,23	6,20±1,24	7,39±1,00	11,03±1,14
z-S′, SD	1,08±0,45	−3,28±0,88	−2,32±0,38	0,26±0,29
FAC, %	44,45±6,40	28,72±6,15	39,49±8,67	41,27±9,34

Asosiy vaqt nuqtalari o‘rtasidagi TAPSE va S' o‘zgarishlarini ketma-ket taqqoslaganda farqlar statistik jihatdan ishonchli bo‘ldi ($p < 0,0001$). FAC ko‘rsatkichi birinchi sutkada 44,45 ± 6,40% dan 28,72 ± 6,15% gacha pasayib ($p < 0,0001$), shundan so‘ng tiklanish tendensiyasini ko‘rsatdi. 1 va 3 oydan keyin FAC o‘lchovlarining cheklangan soni uning kechki dinamikasi tahlilining statistik quvvatini kamaytirdi.

Bemorning yoshi TAPSE absolyut qiymatlariga sezilarli ta’sir ko‘rsatdi. Barcha to‘rtta vaqt nuqtasida yosh guruhlari orasidagi farqlar statistik jihatdan ishonchli edi ($p < 0,0001$).

2-jadval.

Operatsiya vaqtidagi bola yoshiga bog‘liq holda TAPSE dinamikasi

Yosh guruhi	Operatsiyadan oldin, mm	1–sutka, mm	1 oy, mm	3 oy, mm
6 oygacha	12,55	5,01	8,70	10,82
6–12 oy	14,09	6,18	10,47	12,15
12–24 oy	15,75	7,25	12,29	13,63
24 oydan kata	16,74	8,71	14,46	15,99
p, ANOVA	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Bola yoshi va TAPSEning operatsiyadan keyingi birinchi sutkadan 3 oygacha bo‘lgan absolyut o‘sishi o‘rtasida statistik ishonchli to‘g‘ri korrelyatsiya aniqlandi ($r = 0,556$; $p < 0,0001$; $n = 100$), bu har xil yosh guruhidagi bolalarni taqqoslaganda standartlashtirilgan z-qiymatlardan foydalanish zarurligini tasdiqlaydi.

Jarrohlik korreksiyasi turi ham bevosita amaliyotdan so‘ng o‘ng qorincha funksiyasi ko‘rsatkichlariga ta’sir ko‘rsatdi. Klapanni saqlovchi korreksiyadan so‘ng birinchi sutkada TAPSE 7,12 ± 1,42 mm, transannulyar plastikadan so‘ng — 5,85 ± 1,27 mm, klapan yasash bilan qilingan transannulyar plastikadan so‘ng — 6,52 ± 1,65 mm ni tashkil etdi ($p = 0,006$). S' qiymatlari tegishlicha 6,45 ± 1,27; 5,41 ± 0,76 va 5,95 ± 1,24 sm/s ni tashkil etdi ($p = 0,007$). 1 va 3-oyga kelib guruhlararo farqlar yo‘qoldi: TAPSE uchun $p = 0,198$ va $p = 0,341$, S' uchun — $p = 0,283$ va $p = 0,121$.

ChQ IODH operatsiyadan oldingi 40,00 ± 15,05 ml/m^2 dan birinchi sutkada 48,29 ± 11,65 ml/m^2 gacha, 1 oydan so‘ng 54,04 ± 10,65 ml/m^2 va 3 oydan so‘ng 59,40 ± 11,06 ml/m^2 gacha oshdi ($p < 0,0001$). ChQ OF nisbatan barqaror bo‘lib qoldi: tegishlicha 65,57 ± 3,39%, 63,78 ± 3,85%, 63,31 ± 2,81% va 62,63 ± 6,70%.

Korrelyatsion tahlil FACning bola yoshi bilan operatsiyadan oldin ham ($r = −0,064$; $p = 0,700$), amaliyotdan keyingi birinchi sutkada ham ($r = −0,145$; $p = 0,281$) statistik ishonchli bog‘liqligini aniqlamadi.

Muhokama.

Olingan natijalar Fallo tetradasi radikal korreksiyasidan so‘ng o‘ng qorincha bo‘ylama sistolik funksiyasi o‘zgarishining o‘ziga xos bosqichli xarakterini ko‘rsatadi. TAPSE va S' ning maksimal pasayishi bevosita operatsiyadan so‘ng kuzatildi, keyingi uch oy davomida esa ularning izchil tiklanishi yuz berdi.

Aniqlangan dinamika Terol va hammualliflarning Fallo tetradasi jarrohlik korreksiyasidan so‘ng TAPSE va S' pasayishini ko‘rsatgan ma’lumotlariga mos keladi. O‘ng qorincha bo‘ylama mexanikasining shunga o‘xshash o‘zgarishlari Dehghan va hammualliflar tomonidan ham tasvirlangan. Ushbu tadqiqot natijalari nafaqat erta pasayishni, balki dastlabki uch oy davomida ko‘rsatkichlarning izchil tiklanishini ham kuzatish imkonini beradi.

Operatsiyadan so‘ng darhol TAPSEning keskin pasayishi avtomatik ravishda o‘ng qorinchaning haqiqiy global sistolik disfunksiyasi ekvivalenti sifatida qaralmasligi kerak. Sternotomiya va perikardiotomiyadan so‘ng yurak geometriyasi hamda o‘ng qorincha qisqarishining bo‘ylama va radial komponentlari nisbati o‘zgaradi. Shu sababli, S', FAC, gemodinamik ko‘rsatkichlar va bemorning klinik holatini baholamasdan turib, izolatsiyalangan TAPSEni talqin qilish operatsiyadan keyingi disfunksiyani giperdiagnostika qilishga olib kelishi mumkin.

Yosh bo‘yicha tahlil pediatriya amaliyotida TAPSE absolyut qiymatlaridan foydalanishning cheklovlarini ta’kidlaydi. Ko‘rsatkich qiymatlari bola

yoshi bilan qonuniy ravishda oshib bordi va yosh guruhlari orasidagi farqlar tadqiqotning barcha bosqichlarida saqlanib qoldi. Bemorlarni o‘zaro taqqoslash uchun bemorning antropometrik xususiyatlarini hisobga oluvchi z-TAPSE va z-S' ni qo‘llash ko‘proq asoslangan hisoblanadi.

Transannulyar plastikadan keyingi birinchi sutkada TAPSE va S' klapanni saqlovchi korreksiyaga qaraganda statistik jihatdan ishonchli darajada past bo‘ldi. 1–3 oydan so‘ng ushbu farqlarning yo‘qolishi aniqlangan effektning asosan erta moslashuv xarakteriga ega ekanligidan dalolat beradi. Shunga qaramay, transannulyar plastika mavjudligi surunkali o‘pka regurgitatsiyasi va o‘ng qorinchaning hajm bilan zo‘riqishi xavfi tufayli uzoq muddatli kuzatuv uchun o‘z ahamiyatini saqlab qoladi.

ChQ OF nisbatan barqaror bo‘lgan holda ChQIODH ning izchil ortishi qorinchalararo o‘zaro ta’sirning o‘zgarishini hamda o‘ng qorincha chiqish yo‘li obstruksiyasi bartaraf etilgandan so‘ng chap qorincha diastolik to‘lishi sharoitlarining yaxshilanishini aks ettirishi mumkin. FAC o‘ng qorinchaning global sistolik funksiyasining qo‘shimcha ko‘rsatkichi hisoblanadi va olingan ma’lumotlarga ko‘ra, statistik jihatdan bemor yoshiga bog‘liq emas, biroq uni amaliyotda qo‘llash o‘ng qorincha endokardial konturining vizualizatsiya sifati bilan cheklanadi.

Tadqiqotning asosiy cheklovi jarrohlik amaliyotidan 1 va 3 oy o‘tgach mavjud FAC o‘lchovlarining kam sonli bo‘lganligidir. Bundan tashqari, tadqiqot bitta ixtisoslashtirilgan markaz bazasida bajarilgan. Istiqbolli yo‘nalish exokardiografik ko‘rsatkichlarni yurak magnit-rezonans tomografiyasi natijalari va miokard deformatsiyasini baholash usullari bilan taqqoslash hisoblanadi.

Xulosa.

Fallo tetradasi radikal korreksiyasidan so‘ng bolalarda birinchi sutkada o‘ng qorincha funksiyasining bo‘ylama exokardiografik ko‘rsatkichlarining keskin pasayishi rivojlanadi: TAPSE 14,85 ± 1,76 mm dan 6,80 ± 1,50 mm gacha, S' — 12,13 ± 1,23 sm/s dan 6,20 ± 1,24 sm/s gacha kamayadi ($p < 0,0001$), shundan so‘ng ularning izchil tiklanishi yuz beradi.

3-oyga kelib TAPSE 13,10 ± 1,86 mm ga, S' — 11,03 ± 1,14 sm/s ga yetadi, z-S' esa amalda me’yoriy darajaga qaytadi. Bola yoshi TAPSEning absolyut qiymatlari va tiklanish sur’atlari bilan statistik ishonchli bog‘liq bo‘lib, bu exokardiografik ma’lumotlarni talqin qilishda z-ko‘rsatkichlardan foydalanishni asoslaydi.

Transannulyar plastika operatsiyadan keyingi birinchi sutkada TAPSE va S' ning yanada keskinroq pasayishi bilan kechadi, biroq jarrohlik korreksiyasi turlari orasidagi farqlar keyingi 1–3 oy davomida yo‘qoladi. TAPSE, S', tegishli z-ko‘rsatkichlar, FAC va qorinchalararo o‘zaro ta’sir parametrlarini kompleks baholash har qanday bitta ko‘rsatkichdan foydalanishga qaraganda ko‘proq asoslangan yondashuv hisoblanadi.

ADABIYOTLAR

1. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685–713.

2. Lai W.W., Geva T., Shirali G.S., Frommelt P.C., Humes R.A., Brook M.M., Pignatelli R.H., Rychik J. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2006;19 (12):1413–1430.

3. Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C., Ensing G.J., Kendall K., Younoszai A.K., Lai W.W., Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(5):465–495.

4. Carminati M., Pluchinotta F.R., Piazza L., Micheletti A., Negura D., Chessa M., Butera G., Arcidiacono C., Saracino A., Bussadori C. Echocardiographic assessment after surgical repair of tetralogy of Fallot. Front Pediatr. 2015;3:3.

5. Terol C., Kamphuis V.P., Hazekamp M.G., Blom N.A., Ten Harkel A.D.J. Left and right ventricular impairment shortly after correction of tetralogy of Fallot. Pediatr Cardiol. 2020;41(5):1042–1050.

6. Dehghan B., Ahmadi A., Sarfarazi Moghadam S., Sabri M.R., Ghaderian M., Mahdavi C., Sedighi M., Bigdelian H. Biventricular strain and strain rate impairment shortly after surgical repair of tetralogy of Fallot in children: a case-control study. Health Sci Rep. 2022;5(3):e613.

7. Munkhammar P., Cullen S., Jögi P., de Leval M., Elliott M., Norgård G. Early age at repair prevents restrictive right ventricular physiology after surgery for tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol. 1998;32(4): 1083–1087.

8. Gatzoulis M.A., Clark A.L., Cullen S., Newman C.G., Redington A.N. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot: restrictive physiology predicts superior exercise performance. Circulation. 1995;91(6):1775–1781.

9. TAPSE: A red herring after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(2):756–758.

10. Van der Linde D., Konings E.E.M., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J.M., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;58(21):2241–2247.

11. Шадиева Х.Н., Хайдарова С.Х., Мамутова Э.С. Врожденные пороки сердца. Масштаб проблемы, выявление факторов риска развития врожденных пороков сердца. Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. 2021;2 (3.2):67–69.

12. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):126–133.

13. Кардиология детского возраста / под ред. А.Д. Царегородцева, Ю.М. Белозерова, Л.В. Брегель. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 784 с.

14. Haycock G.B., Schwartz G.J., Wisotsky D.H. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults. J Pediatr. 1978;93(1):62–66.

15. Guariento A., Schiena C.A., Cattapan C., Avesani M., Doulamis I.P., Padalino M.A., Castaldi B., di Salvo G., Vida V. Pulmonary valve preservation during tetralogy of Fallot repair: midterm functional outcomes and risk factors for pulmonary regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg. 2022;62(2):ezac365.

16. Martins R.S., Fatimi A.S., Mahmud O., Qureshi S., Nasim M.T., Virani S.S., Tameezuddin A., Yasin F., Malik M.A. Comparing clinical and echocardiographic outcomes following valve-sparing versus transannular patch repair of tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2024;39(1):ivae124.

УДК: 616.24-002-053.2:612.39

ПОЗДНЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ, ГИПОРЕАКТИВНОСТЬ И ЗАМЕДЛЕННОЕ РАЗРЕШЕНИЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ МИКРОНУТРИТИВНОГО СТАТУСА

Каримов Жавохир Илхом угли – ассистент
Ашурова Дилфуза Ташпулатовна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Проведено проспективное исследование 118 детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет: 62 ребенка с внебольничной пневмонией на фоне нарушений микронутритивного статуса (первая группа), 31 ребенок с внебольничной пневмонией без нутритивных нарушений (вторая группа) и 25 условно здоровых детей (контрольная группа). Установлено, что дети первой группы госпитализировались позже от дебюта заболевания (2,6±0,8 против 1,7±0,6 суток; p<0,001), имели менее выраженную температурную реакцию при поступлении (38,4±0,9 против 38,9±0,7°C; p<0,05), но более длительный лихорадочный период (5,8±1,6 против 3,9±1,2 суток; p<0,001). У них чаще регистрировались выраженная одышка (45,2% против 22,6%; p<0,05), более низкая сатурация кислорода (92,4±3,2% против 94,8±2,1%; p<0,01), тяжелое течение заболевания (38,7% против 16,1%; p<0,05) и неполное рентгенологическое разрешение инфильтрации к выписке (54,8% против 22,6%; p<0,01). Физикальная картина в легких между группами не различалась. Полученные данные позволяют выделить клинический фенотип внебольничной пневмонии, ассоциированный с нарушением микронутритивного статуса, для которого характерны поздняя манифестация, гипореактивность в дебюте и замедленное разрешение воспалительного процесса.*

Ключевые слова: *внебольничная пневмония, дети, микронутритивный статус, нутритивная недостаточность, клиническое течение, дыхательная недостаточность, лихорадка, рентгенологическая динамика.*

КЕЧ НАМОЁН БЎЛИШ, ГИПОРЕАКТИВЛИК ВА СЕКИН БАРТАРАФ БЎЛИШ: МИКРОНУТРИТИВ СТАТУСИ БУЗИЛГАН БОЛАЛАРДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ПНЕВМОНИЯНИНГ КЛИНИК ФЕНОТИПИ

Каримов Жавоҳир Илхом ўғли – ассистент
Ашурова Дилфуза Ташпулатовна – т.ф.д., профессор
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *6 ойликдан 10 ёшгача бўлган 118 нафар болада проспектив тадқиқот ўтказилди: микронутритив статус бузилиши фонида шифохонадан ташқари пневмония билан касалланган 62 нафар бола (биринчи гуруҳ), нутритив бузилишларсиз шифохонадан ташқари пневмония билан касалланган 31 нафар бола (иккинчи гуруҳ) ва 25 нафар шартли соғлом бола (назорат гуруҳи). Биринчи гуруҳ болалари касаллик бошланганидан кейин кечроқ госпитализация қилингани (2,6±0,8 га қарши 1,7±0,6 сутка; p<0,001), қабул қилинганда ҳарорат реакцияси камроқ ифодаланган (38,4±0,9 га қарши 38,9±0,7°C; p<0,05), бироқ иситма даври узоқроқ давом этгани (5,8±1,6 га қарши 3,9±1,2 сутка; p<0,001) аниқланди. Уларда яққол ҳансираш (45,2% га қарши 22,6%; p<0,05), кислород сатурациясининг пастроқ кўрсаткичлари (92,4±3,2% га қарши 94,8±2,1%; p<0,01), касалликнинг оғир кечиши (38,7% га қарши 16,1%; p<0,05) ва шифохонадан чиқарилгунга қадар инфильтрациянинг рентгенологик жиҳатдан тўлиқ сўрилмаслиги (54,8% га қарши 22,6%; p<0,01) кўпроқ қайд этилди. Ўпкадаги физикал ўзгаришлар гуруҳлар ўртасида фарқ қилмади. Олинган маълумотлар микронутритив статус бузилиши билан боғлиқ бўлган шифохонадан ташқари пневмониянинг клиник фенотипини ажратиш имконини беради, у учун кеч намоён бўлиш, касаллик бошланишида гипореактивлик ва яллиғланиш жараёнининг секин бартараф бўлиши хосдир.*

Калит сўзлар: *шифохонадан ташқари пневмония, болалар, микронутритив статус, нутритив етишмовчилик, клиник кечиш, нафас етишмовчилиги, иситма, рентгенологик динамика.*

LATE PRESENTATION, HYPOREACTIVITY AND DELAYED RESOLUTION: THE CLINICAL PHENOTYPE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN WITH IMPAIRED MICRONUTRIENT STATUS

Karimov Javohir Ilkhom ugli – assistant
Ashurova Dilfuza Tashpulatovna – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *A prospective study was conducted in 118 children aged 6 months to 10 years: 62 children with community-acquired pneumonia and impaired micronutrient status (group 1), 31 children with community-acquired pneumonia without nutritional disorders (group 2) and 25 apparently healthy children (control group). Children in group 1 were found to be hospitalized later after disease onset (2.6±0.8 vs. 1.7±0.6 days; p<0.001) and to have a less pronounced febrile response on admission (38.4±0.9 vs. 38.9±0.7°C; p<0.05), but a longer febrile period (5.8±1.6 vs. 3.9±1.2 days; p<0.001). They more frequently had severe dyspnea (45.2% vs. 22.6%; p<0.05), lower oxygen saturation (92.4±3.2% vs. 94.8±2.1%; p<0.01), a severe course of the disease (38.7% vs. 16.1%; p<0.05) and incomplete radiological resolution of infiltration by discharge (54.8% vs. 22.6%; p<0.01). Physical findings in the lungs did not differ between the groups. The findings allow us to identify a clinical phenotype of community-acquired pneumonia associated with impaired micronutrient status, characterized by late presentation, hyporeactivity at onset and delayed resolution of the inflammatory process.*

Keywords: *community-acquired pneumonia, children, micronutrient status, nutritional deficiency, clinical course, respiratory failure, fever, radiological dynamics.*

Актуальность: Внебольничная пневмония сохраняет позиции одной из ведущих причин госпитализации и смертности детей раннего возраста во всем мире. Несмотря на совершенствование методов диагностики и расширение арсенала антибактериальных препаратов, клиническое течение заболевания остается крайне неоднородным: у одних детей пневмония разрешается в течение нескольких суток, у других принимает тяжелое, осложненное или затяжное течение [1, 2, 12]. Существенная часть этой неоднородности определяется не свойствами возбудителя, а состоянием макроорганизма, и среди модифицируемых факторов, определяющих реактивность ребенка, одно из центральных мест занимает нутритивный и микронутритивный статус.

Нарушения питания и иммунная дисфункция находятся в отношениях взаимного усиления: недостаточность белка, энергии и микронутриентов подавляет барьерные функции слизистых оболочек, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и синтез цитокинов, тогда как инфекционный процесс, в свою очередь, усиливает катаболизм и углубляет исходный дефицит [7, 10]. В условиях стран с низким и средним уровнем дохода нарушение нутритивного статуса признано самостоятельным фактором риска тяжелой пневмонии и летального исхода у детей младше пяти лет [8, 11]. В Республике Узбекистан проблема сохраняет высокую медико-социальную значимость: у детей раннего возраста внебольничная пневмония нередко протекает на фоне анемии, дефицита массы тела и отягощенного преморбидного фона [3, 5].

Вместе с тем в клинической практике нутритивный статус ребенка с пневмонией при поступлении оценивается, как правило, формально, а действующие клинические рекомендации ориентируют врача преимущественно на признаки дыхательной недостаточности и интоксикации [2, 6]. Остается недостаточно изученным, каким образом нарушения микронутритивного статуса изменяют клиническую картину пневмонии – сроки обращения, выраженность лихорадки, характер дыхательных расстройств, физикальные и рентгенологические проявления, темпы разрешения воспалительного процесса и в какой мере эти особенности зависят от возраста ребенка [4]. Ответ на этот вопрос необходим для своевременного выделения группы высокого риска при госпитализации.

Цель исследования: определить клинические особенности течения внебольничной пневмонии у детей разных возрастных групп в зависимости от состояния микронутритивного статуса.

Материалы и методы: Настоящее проспективное исследование выполнено в 2023-2025 гг. на базе отделения патологии детей раннего возраста и пульмонологического отделения многопрофильной детской клиники Ташкентского государственного медицинского университета. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.); от родителей или законных представителей всех участников получено добровольное информированное согласие.

Обследовано 118 детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет. Первую (основную) группу составили 62 ребенка с внебольничной пневмонией, у которых при поступлении выявлялись признаки нутритивной недостаточности и/или микронутриентных нарушений; вторую группу (группа сравнения) – 31 ребенок с внебольничной пневмонией без критериев нутритивной недостаточности и высокого нутритивного риска; третью (контрольную) группу – 25 условно здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (2022) на основании клинических симптомов (лихорадка, кашель, одышка, физикальные изменения в легких) и рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани.

Критерии включения: возраст от 6 месяцев до 10 лет включительно; клинически и рентгенологически подтвержденная внебольничная пневмония; поступление в стационар в первые 72 часа от начала заболевания; отсутствие антибактериальной терапии на догоспитальном этапе или ее продолжительность не более 24 часов; информированное согласие родителей. Критерии исключения: врожденные пороки развития бронхолегочной системы и пороки сердца с нарушением гемодинамики, первичные и вторичные иммунодефициты, онкологические заболевания, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, эндокринная патология, хроническая почечная или печеночная недостаточность, туберкулез, аспирационная и нозокомиальная пневмония, дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких при поступлении.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту (p>0,05). В первой группе мальчиков было 34 (54,8%), средний возраст – 3,8±2,4 года; во второй – 17 (54,8%) и 4,1±2,6 года; в контрольной – 13 (52,0%) и 4,3±2,5 года. Пациенты распределялись по возрастным подгруппам: 6-12 месяцев, 1-3 года, 3-7 лет и 7-10 лет; наибольшую долю во всех группах составили дети 1-3 лет (37,1%, 35,5% и 36,0% соответственно).

Нутритивный статус оценивали комплексно. Для первичного выявления нутритивного риска применяли шкалу STRONGkids, антропометрические показатели интерпретировали с расчетом Z-score по стандартам ВОЗ (WHO Anthro – у детей 6-59 месяцев, WHO AnthroPlus – у детей старше 5 лет); дополнительно рассчитывали индекс нутритивного риска (NRI) и проводили биоимпедансометрию. Лабораторные показатели учитывались только в совокупности с клиническими и антропометрическими данными.

Клиническое обследование при поступлении включало оценку сроков госпитализации от начала заболевания, характера и выраженности лихорадки, кашля, одышки, частоты дыхательных и сердечных сокращений, физикальных данных, симптомов интоксикации, состояния кожных покровов, органов брюшной полости. Сатурацию кислорода (SpO_2) определяли методом пульсоксиметрии при дыхании атмосферным воздухом. Критериями тяжелого течения служили: выраженная одышка (более 60 в минуту у детей до 1 года, более 50 – у детей 1-5 лет, более 40 – у детей старше 5 лет), SpO_2 менее 92%, выраженная интоксикация с нарушением сознания, отказ от еды и питья, потребность в кислородотерапии, наличие осложнений. Рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях выполняли при поступлении и перед выпиской на цифровом аппарате Siemens Multix Fusion (Германия).

Статистическая обработка проведена с использованием пакетов Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде M±SD; для сравнения двух групп применяли t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни, для трех групп – дисперсионный анализ ANOVA с post-hoc критерием Тьюки либо критерий Краскела–Уоллиса. Качественные признаки сравнивали по критерию χ^2. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты: Дети с нарушениями микронутритивного статуса поступали в стационар достоверно позже. В первые 24 часа от появления симптомов госпитализированы лишь 8 (12,9%) детей первой группы против 11 (35,5%) детей второй группы (p<0,05), на вторые сутки – 23 (37,1%) и 16 (51,6%) соответственно (p>0,05), на третьи сутки и позже – 31 (50,0%) и 4 (12,9%) (p<0,01). Средний срок госпитализации от начала заболевания составил 2,6±0,8 суток в первой группе и 1,7±0,6 суток во второй (p<0,001).

Лихорадка регистрировалась у всех детей, однако ее характер различался. Фебрильная температура (38,0-39,0°C) отмечалась у 34 (54,8%) детей первой группы и у 24 (77,4%) – второй (p<0,05), высокая лихорадка (выше 39,0°C) – у 18 (29,0%) и 7 (22,6%) соответственно (p>0,05). Субфебрилитет (37,5-38,0°C) выявлен у 10 (16,1%) детей первой группы и не встречался во второй (p<0,05). Средняя температура тела при поступлении составила 38,4±0,9°C и 38,9±0,7°C (p<0,05). При этом нормализация температуры на фоне антибактериальной терапии в первой группе наступала в среднем на 5,8±1,6 сутки, во второй – на 3,9±1,2 сутки (p<0,001). Таким образом, у детей с нутритивными нарушениями менее выраженная лихорадочная реакция в дебюте сочеталась с ее более длительным сохранением.

Кашель присутствовал у всех детей; продуктивный кашель отмечался у 41 (66,1%) ребенка первой группы и у 26 (83,9%) – второй, непродуктивный или малопродуктивный – у 21 (33,9%) и 5 (16,1%) соответственно (p>0,05). Продолжительность кашля до госпитализации была больше в первой группе (3,2±1,1 против 2,4±0,8 дня; p<0,01). Одышка регистрировалась у 56 (90,3%) и 23 (74,2%) детей (p<0,05), в том числе выраженная, с участием вспомогательной мускулатуры, – у 28 (45,2%) и 7 (22,6%) (p<0,05). Частота дыхания во всех возрастных подгруппах была выше у детей первой группы (табл. 1).

Таблица 1.

Частота дыхательных движений у детей с внебольничной пневмонией при поступлении, в минуту (M±SD)

Возраст	Первая группа (n=62)	Вторая группа (n=31)	Контроль (n=25)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
6-12 месяцев	54,3±6,8	48,7±5,2	36,2±3,1	<0,05	<0,001	<0,001
1-3 года	42,6±5,4	37,8±4,6	28,4±2,8	<0,01	<0,001	<0,001
3-7 лет	34,8±4,2	30,2±3,8	23,6±2,4	<0,05	<0,001	<0,001
7-10 лет	28,4±3,6	24,8±3,2	20,2±2,1	>0,05	<0,001	<0,01

Примечание: p_{1-2} – значимость различий между первой и второй группами; p_{1-3} – между первой и контрольной; p_{2-3} – между второй и контрольной.

Наибольшие межгрупповые различия частоты дыхания выявлены у детей первых трех лет жизни, тогда как в возрасте 7-10 лет различия не достигали статистической значимости. Тахипноэ, превышающее возрастную норму, регистрировалось у 52 (83,9%) детей первой группы и у 21 (67,7%) – второй (p>0,05). Сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом в первой группе составила 92,4±3,2% против 94,8±2,1% во второй (p<0,01) и 97,6±1,2% в контрольной (p<0,001). Цианоз носогубного треугольника отмечался у 34 (54,8%) и 12 (38,7%) детей, акроцианоз – у 18 (29,0%) и 4 (12,9%) соответственно (p>0,05).

Характер аускультативных и перкуторных изменений между группами достоверно не различался: ослабление дыхания над зоной поражения определялось у 48 (77,4%) и 26 (83,9%) детей, влажные мелкопузырчатые хрипы – у 52 (83,9%) и 28 (90,3%), крепитация – у 38 (61,3%) и 22 (71,0%), укорочение перкуторного звука – у 44 (71,0%) и 25 (80,6%), бронхиальное дыхание – у 16 (25,8%) и 9 (29,0%) (во всех случаях p>0,05). Следовательно, локальная физикальная картина не позволяет отличить пневмонию на фоне нутритивных нарушений.

Симптомы интоксикации были значительно более выражены у детей первой группы: вялость и адинамия отмечались у 54 (87,1%) против 19 (61,3%) (p<0,01), снижение аппетита вплоть до отказа от еды – у 48 (77,4%) против 17 (54,8%) (p<0,05), нарушения сна – у 42 (67,7%) против 14 (45,2%) (p<0,05). Бледность кожных покровов выявлялась у 51 (82,3%) и 16 (51,6%) детей (p<0,01), сухость кожи и снижение тургора – у 38 (61,3%) и 7 (22,6%) (p<0,001). Тахикардия, превышающая возрастную норму более чем на 10%, регистрировалась у 46 (74,2%) и 18 (58,1%) детей (p>0,05); средняя частота сердечных сокращений составила 128,4±14,6 и 122,8±12,4 в минуту (p>0,05). Диспепсические расстройства (неустойчивый стул, метеоризм, боли в животе) отмечались у 34 (54,8%) детей первой группы и у 9 (29,0%) – второй (p<0,05), гепатомегалия (+1,5-2,0 см из-под края реберной дуги) – у 22 (35,5%) и 5 (16,1%) (p<0,05).

Среднетяжелое течение пневмонии при поступлении наблюдалось у 38 (61,3%) детей первой группы и у 26 (83,9%) – второй, тяжелое – у 24 (38,7%) и 5 (16,1%) соответственно (p<0,05). Таким образом, риск поступления в тяжелом состоянии у детей с нарушениями микронутритивного статуса был в 2,4 раза выше.

Правосторонняя локализация преобладала в обеих группах (61,3% и 64,5%), левосторонняя выявлялась у 29,0% и 32,3%, двусторонняя – у 6 (9,7%) и 1 (3,2%) ребенка (p>0,05). Наиболее часто поражались нижние доли легких. Очаговая пневмония диагностирована у 24 (38,7%) детей первой группы и у 18 (58,1%) – второй, очагово-сливная – у 26 (41,9%) и 10 (32,3%), сегментарная – у 12 (19,4%) и 3 (9,7%) соответственно. Плевральный выпот выявлен у 14 (22,6%) и 3 (9,7%) детей, деструктивные изменения легочной ткани – у 4 (6,5%) детей первой группы и не встречались во второй, ателектаз сегмента – у 3 (4,8%) и 1 (3,2%). Указанные различия отражали отчетливую тенденцию к более распространенному и осложненному поражению у детей с нутритивными нарушениями, но не достигали статистической значимости (p>0,05).

Статистически значимые различия выявлены при контрольном рентгенологическом исследовании перед выпиской: полное рассасывание инфильтрации к моменту клинического выздоровления отмечено лишь у 28 (45,2%) детей первой группы против 24 (77,4%) детей второй группы (p<0,01), тогда как остаточные инфильтративные изменения или усиление легочного

рисунка сохранялись у 34 (54,8%) и 7 (22,6%) детей соответственно (p<0,01).

Выводы: Внебольничная пневмония у детей с нарушением микронутритивного статуса характеризуется особым клиническим фенотипом, включающим позднюю госпитализацию (2,6±0,8 против 1,7±0,6 суток от начала заболевания; p<0,001), гипореактивность в дебюте с менее выраженной температурной реакцией (38,4±0,9 против 38,9±0,7°C; p<0,05) и замедленное разрешение воспалительного процесса с более длительной лихорадкой (5,8±1,6 против 3,9±1,2 суток; p<0,001) и неполным рентгенологическим рассасыванием инфильтрации к выписке у 54,8% детей против 22,6% (p<0,01); при сопоставимой локальной физикальной картине у этих детей достоверно чаще регистрируются выраженная дыхательная недостаточность с более высокой частотой дыхания, наиболее выраженной в первые три года жизни, и более низкой сатурацией кислорода (92,4±3,2 против 94,8±2,1%; p<0,01), выраженные системные проявления – интоксикация, бледность и сухость кожи, диспепсические расстройства и гепатомегалия, – а также тяжелое течение заболевания (38,7% против 16,1%; p<0,05), что обосновывает обязательную комплексную оценку нутритивного статуса при госпитализации ребенка с внебольничной пневмонией и отнесение детей с выявленными нарушениями к группе риска тяжелого и затяжного течения, требующей усиленного мониторинга дыхательной функции и рентгенологического контроля перед выпиской.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В.В., Геппе Н.А. Внебольничная пневмония у детей: современные вопросы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2019. № 11. С. 34-40.

2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. Современные подходы к ведению детей с внебольничной пневмонией // Педиатрическая фармакология. 2023. Т. 20, № 2. С. 126-137.

3. Джураева Н.А., Рахимова Д.А. Особенности клинического течения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста // Проблемы биологии и медицины. 2022. № 6. С. 72-76.

4. Кремплевская С.П., Сафронова А.И., Петрова Е.В. Изменения нутритивного статуса у детей с внебольничными пневмониями: новые возможности диагностики и коррекции // Вопросы детской диетологии. 2022. Т. 20, № 3. С. 45-51.

5. Рахимова Д.А., Ходжаева Н.Т. Клинико-лабораторные особенности пневмонии у детей раннего возраста в условиях Узбекистана // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021. № 4. С. 62-66.

6. Союз педиатров России. Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации. М.: Союз педиатров России, 2023. 82 с.

7. Bourke C.D., Berkley J.A., Prendergast A.J. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition // Trends in Immunology. 2019. Vol. 40, No. 4. P. 371-384. DOI: 10.1016/j.it.2019.02.003.

8. Chisti M.J., Salam M.A., Ashraf H. Clinical risk factors of death from pneumonia in children under five years in low-resource settings // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, No. 7. e0200715.

9. Ginsburg A.S., May S.J., Nkwopara E. Clinical signs of pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis // Lancet Child & Adolescent Health. 2022. Vol. 6, No. 3. P. 194-205.

10. Jones K.D.J., Berkley J.A. Severe acute malnutrition and infection // Paediatrics and International Child Health. 2018. Vol. 38, Suppl. 1. P. S1-S29.

11. Kebede Z.T., Taye B.W., Matebe Y.H. Pneumonia and nutritional status among under-five children in low-income countries // BMC Nutrition. 2022. Vol. 8. Article 68.

12. Le Roux D.M., Zar H.J. Community-acquired pneumonia in children: a changing spectrum of disease // Pediatric Radiology. 2020. Vol. 50, No. 3. P. 339-347.

УДК: 618.39-021.3-092:577.121

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ИНТЕГРИРУЮЩЕЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сидикова Нигора Маърифовна – Ph.D., докторант
Рузиева Нодира Хакимовна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Привычное невынашивание беременности (ПНБ) остается одной из актуальных проблем репродуктивной медицины и встречается приблизительно у 1–2% пар. Повторные потери беременности имеют существенные медицинские и психосоциальные последствия, а многофакторность ПНБ значительно затрудняет установление ведущего патогенетического механизма у конкретной пациентки. В мировой литературе и исследованиях стран СНГ ПНБ рассматривается как результат взаимодействия генетических, анатомических, эндокринно-метаболических, гемостазиологических и иммунных нарушений. В последние годы исследования смещаются в сторону молекулярного профилирования и комплексной оценки патогенетически взаимосвязанных биомаркеров. Особый интерес представляет митохондриальная дисфункция, способная затрагивать энергетическое обеспечение репродуктивных процессов, редокс-гомеостаз и регуляцию клеточной гибели. Однако диагностическая и прогностическая значимость сочетанных митохондриальных, апоптотических и иммуновоспалительных изменений при ПНБ остается недостаточно определенной.*

Ключевые слова: *привычное невынашивание беременности, митохондриальная дисфункция, митохондриальный биогенез, mtDNA copy number, окислительный стресс, апоптоз, иммунная толерантность, эндометриальная рецептивность.*

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS AN INTEGRATING LINK IN THE PATHOGENESIS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS (LITERATURE REVIEW)

Sidikova Nigora Marifovna – Ph.D., doctoral student
Ruziyeva Nodira Khakimovna – D.M.Sc., professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Recurrent pregnancy loss (RPL) remains one of the pressing problems of reproductive medicine and occurs in approximately 1-2% of couples. Repeated pregnancy losses have significant medical and psychosocial consequences, and the multifactorial nature of RPL makes it much more difficult to establish the leading pathogenetic mechanism in a particular patient. In the world literature and studies of the CIS countries, RPL is considered as a result of the interaction of genetic, anatomical, endocrine-metabolic, hemostasiological and immune disorders. In recent years, research has shifted towards molecular profiling and comprehensive assessment of pathogenetically related biomarkers. Of particular interest is mitochondrial dysfunction, which can affect the energy supply of reproductive processes, redox homeostasis and the regulation of cell death. However, the diagnostic and prognostic significance of the combined mitochondrial, apoptotic and immunoinflammatory changes in RPL remains poorly defined.*

Keywords: *recurrent pregnancy loss, mitochondrial dysfunction, mitochondrial biogenesis, mtDNA copy number, oxidative stress, apoptosis, immune tolerance, endometrial receptivity.*

HOMILADORLIKNING ODATIY TUSHIB QOLISHI PATOGENEZIDA MITOXONDRIAL DISFUNKSIYA — INTEGRALLOVCHI BO‘G‘IN SIFATIDA (ADABIYOTLAR SHARHI)

Sidikova Nigora Ma’rifovna – Ph.D., doktorant
Ruziyeva Nodira Xakimovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Homiladorlikning odatiy tushib qolishi reproduktiv tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri bo‘lib qolmoqda va taxminan 1-2% juftliklarda uchraydi. Homiladorlikning takroriy yo‘qotilishi jiddiy tibbiy va psixosotsial oqibatlarga olib keladi, INBning ko‘p faktorliligi esa muayyan bemorda yetakchi patogenetik mexanizmni belgilashni ancha qiyinlashtiradi. Jahon adabiyotida va MDH mamlakatlari tadqiqotlarida IPB genetik, anatomik, endokrin-metabolik, gemostaziologik va immun buzilishlarning o‘zaro ta’siri natijasi sifatida qaraladi.*

So‘nggi yillarda tadqiqotlar molekulyar profillash va patogenetik jihatdan o‘zaro bog‘langan biomarkerlarni kompleks baholash tomonga siljiydi. Reproduktiv jarayonlarni energiya bilan ta’minlash, redoks-gomeostaz va hujayra o‘limini tartibga solishga ta’sir ko‘rsatadigan mitoxondrial disfunksiya alohida qiziqish uyg‘otadi. Biroq PNBda uyg‘unlashgan mitoxondrial, apoptotik va immun yallig‘lanish o‘zgarishlarining diagnostik va prognostik ahamiyati yetarli darajada aniqlanmagan.

Kalit so‘zlar: *homiladorlikning odatiy tushib qolishi, mitoxondrial disfunksiya, mitoxondrial biogenez, oksidlanish stressi, apoptoz, immun tolerantlik, endometriy retseptivligi.*

Введение.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) остается одной из наиболее сложных проблем репродуктивной медицины, при этом единые критерии его определения окончательно не унифицированы. В международной литературе преимущественно используется термин recurrent pregnancy loss (RPL). Согласно обновленным рекомендациям ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R. et al. (2023), RPL определяется как потеря двух и более беременностей; эктопическая и молярная беременность в данную категорию не включаются [9]. Различия между действующими клиническими подходами касаются прежде всего минимального числа репродуктивных потерь, необходимого для установления диагноза [2], что закономерно отражается на эпидемиологических показателях.

Используемое определение ПНБ необходимо учитывать как при клинической оценке пациенток, так и при интерпретации результатов научных исследований. Различия диагностических критериев закономерно отражаются на эпидемиологических показателях. По данным Quenby S. et al. (2021), около 15% клинически распознанных беременностей заканчиваются самопроизвольной потерей, однако повторные потери встречаются значительно реже [21]. В соответствии с современными критериями ESHRE ПНБ затрагивает приблизительно 1–2 % пар репродуктивного возраста [9], а распространённость существенно зависит от принятого порогового числа потерь и способа подтверждения беременности [10]. Genovese H.G., McQueen D.B. (2023) указывают, что распространенность ПНБ зависит от принятого порогового числа потерь, требования к их последовательности и способа подтверждения беременности [66, с. 934–936]. В соответствии с современными критериями ESHRE повторная потеря беременности затрагивает приблизительно 1–2% пар репродуктивного возраста [21].

Клиническая неоднородность ПНБ обусловила выделение нескольких классификационных признаков. В зависимости от предшествующего репродуктивного анамнеза различают первичную и вторичную формы. Первичное ПНБ характеризуется повторными потерями при отсутствии предшествующего живорождения, тогда как вторичная форма развивается после ранее состоявшегося успешного репродуктивного исхода. Tersigni C. et al. (2025) показали, что пациентки с первичным и вторичным ПНБ различаются по ряду клинических характеристик и последующим репродуктивным исходам, что подтверждает практическое значение такого разграничения [8]. Другим значимым классификационным критерием является срок прекращения беременности. Выделение ранних и поздних репродуктивных потерь отражает различия условий развития беременности на отдельных этапах гестации. Дронова Н.С., Яковенко Д.А., Саркисян Р.Ш. и соавт. (2024) подчеркивают необходимость учитывать срок прерывания наряду с числом предшествующих потерь и особенностями репродуктивного анамнеза [15, 16].

Цель: изучить и систематизировать современные данные о молекулярно-клеточных механизмах митохондриальной дисфункции при привычном невынашивании беременности и обосновать её рассмотрение в качестве интегрирующего патогенетического звена репродуктивных потерь.

Митохондриальный гомеостаз и его значение для репродуктивной функции

ПНБ представляет собой клинически неоднородное состояние, для характеристики которого недостаточно учитывать только число репродуктивных потерь. Существенное значение имеют их последовательность, гестационный срок и предшествующий репродуктивный анамнез [22, 23]. Для репродуктивных процессов это особенно важно в условиях высокой метаболической активности, сопровождающей созревание, пролиферацию и дифференцировку клеток; полноценная митохондриальная функция связана с сохранением репродуктивного потенциала и нормальным течением ранних этапов развития [20].

Привычное невынашивание беременности характеризуется многофакторной этиологией, причем у одной пациентки могут одновременно присутствовать несколько потенциально неблагоприятных факторов. К основным направлениям этиологического поиска относят генетические и хромосомные нарушения, анатомические изменения репродуктивных органов, эндокринно-метаболические расстройства, антифосфолипидный синдром, иммунные и воспалительные нарушения, а также факторы образа

жизни и внешней среды. Вместе с тем степень доказанности их причинной роли неодинакова, поэтому выявление ассоциированного состояния не всегда позволяет считать его непосредственной причиной повторных репродуктивных потерь. Cao C. et al. (2022) рассматривают ПНБ как гетерогенное состояние, формирующееся в результате взаимодействия различных материнских, эмбриональных и средовых факторов [31]. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А. (2023) также подчеркивают необходимость разграничения доказанных причин и предполагаемых факторов риска ПНБ [1,24]. Среди генетических причин наибольшее значение имеют хромосомные аномалии эмбриона и структурные перестройки кариотипа родителей, особенно при ранних репродуктивных потерях. В то же время генетические нарушения объясняют лишь часть повторных выкидышей, а клиническая значимость многих выявляемых молекулярных изменений остается предметом изучения. Клименко П. и соавт. (2026) отмечают, что применение современных генетических и протеомных технологий расширяет представления о молекулярной основе невынашивания, но одновременно выявляет изменения, значение которых еще требует клинической верификации [28,29].

Митохондриальный биогенез и регуляторная ось PGC-1α–NRF1–TFAM

Митохондриальный биогенез обеспечивает адаптацию митохондриального аппарата к изменяющимся энергетическим потребностям клетки и требует согласованной работы ядерного и митохондриального геномов. Митохондриальная ДНК (мтДНК) кодирует часть компонентов системы окислительного фосфорилирования, тогда как большинство белков, необходимых для ее репликации, транскрипции и функционирования митохондрий, имеют ядерное происхождение. Belousova V., Ignatko I., Bogomazova I. и соавт. (2025) подчеркивают, что нарушение координации между двумя геномами отражается на поддержании митохондриального гомеостаза и энергетической состоятельности клетки [12]. Количество копий мтДНК (mtDNA copy number) характеризует содержание митохондриального генома в исследуемых клетках и рассматривается как один из показателей состояния митохондриального аппарата. Вместе с тем его нельзя непосредственно отождествлять с числом митохондрий или эффективностью энергетического обмена, поскольку величина mtDNA copy number зависит от типа клеток, метаболической нагрузки и регуляции репликации мтДНК. Hubens W.H.G., Vallbona-Garcia A., de Coo I.F.M. и соавт. (2022) отмечают, что диагностическая интерпретация данного показателя наиболее обоснована в сочетании с другими характеристиками митохондриальной функции [14,19].

В репродуктивной системе количественные и качественные характеристики мтДНК имеют особое значение вследствие высокой энергетической зависимости процессов, определяющих репродуктивную состоятельность клеток. Podolak A., Woclawek-Potocka I., Lukaszuk K. (2022) связывают поддержание адекватного пула мтДНК с нормальной митохондриальной функцией в репродуктивных клетках и на ранних этапах развития [14,22].

Ключевым координатором митохондриального биогенеза является транскрипционный коактиватор PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha). Не связываясь непосредственно с ДНК, PGC-1α взаимодействует с ядерными транскрипционными факторами и согласует экспрессию генов митохондриального метаболизма с энергетическими потребностями клетки. Одной из его функционально значимых мишеней является ядерный респираторный фактор NRF1 (nuclear respiratory factor 1), регулирующий транскрипцию ряда ядерных генов, связанных с окислительным фосфорилированием и поддержанием митохондриального генома. Kirichenko T.V., Tolkachev Y.D., Bessonov S.M. и соавт. (2026) рассматривают взаимодействие PGC-1α с ядерными респираторными факторами как одно из центральных звеньев регуляции митохондриального биогенеза [3, 31].

Важным нижележащим компонентом этой регуляторной системы является митохондриальный транскрипционный фактор А — TFAM (mitochondrial transcription factor A). Кодируемый ядерным геном TFAM после синтеза транспортируется в митохондрии, где связывается с мтДНК и участвует в организации нуклеоидов, поддержании стабильности митохондриального генома, а также в регуляции его транскрипции и репликации. Экспрессия TFAM связана с активностью NRF1, благодаря чему формируется функциональное сопряжение ядерной регуляции с поддержанием митохондриального генома. Zong Y., Li H., Liao P. и соавт. (2024) относят систему PGC-1α–NRF1–TFAM к важнейшим механизмам координации митохондриального биогенеза и энергетического метаболизма [15,17]. В отечественных исследованиях показана информативность оценки клеточной митохондриальной функции при неразвивающейся беременности [4].

Окислительный стресс и нарушение антиоксидантной защиты

Окислительный стресс развивается при нарушении равновесия между образованием активных форм кислорода (ROS) и возможностями антиоксидантной защиты. В физиологических

концентрациях ROS участвуют во внутриклеточной сигнализации, тогда как их избыточное накопление приводит к повреждению липидов, белков и нуклеиновых кислот. Sanchez-Aranguren L., Nadeem S. (2021) подчеркивают, что сохранение редокс-гомеостаза имеет существенное значение для метаболической адаптации клеток в период беременности [6,28]. Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. (2021) рассматривают усиление окислительного стресса в сочетании с недостаточностью антиоксидантной защиты как одно из патогенетических звеньев ПНБ [7,27]. Одной из основных мишеней избытка ROS являются полиненасыщенные жирные кислоты клеточных мембран. Активация перекисного окисления липидов сопровождается накоплением малонового диальдегида (МДА), который используется как маркер окислительного повреждения мембран. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Теплый Д.Д. (2023) связывают усиление свободнорадикального окисления с патогенезом невынашивания беременности ранних сроков [26]. Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. (2021) приводят данные о повышении содержания МДА в плазме и плацентарной ткани женщин с повторными потерями беременности [121, с. 207–220]. Повреждение мембран, включая митохондриальные, способно нарушать их структурно-функциональную целостность и усугублять клеточную энергетическую недостаточность [5]; описано повышение содержания МДА в плазме и плацентарной ткани женщин с повторными потерями беременности [30].

Ферментативная антиоксидантная система ограничивает повреждающее действие ROS. Ферментативная антиоксидантная система ограничивает повреждающее действие ROS. Супероксиддисмутаза (СОД) обеспечивает превращение супероксид-аниона в перекись водорода, последующая нейтрализация которой осуществляется преимущественно каталазой и глутатионпероксидазой (GPx). Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. (2021) отмечают, что при ПНБ повышение показателей окислительного повреждения в ряде исследований сочеталось со снижением активности СОД, каталазы и GPx [30]. Следовательно, выраженность окислительного стресса определяется не только интенсивностью образования ROS, но и способностью антиоксидантной системы обеспечивать их своевременную нейтрализацию. Следовательно, выраженность окислительного стресса определяется не только интенсивностью образования ROS, но и способностью антиоксидантной системы обеспечивать их своевременную нейтрализацию [31].

Заключение.

Современные данные позволяют рассматривать митохондриальную дисфункцию не как изолированное метаболическое нарушение, а как узловой элемент патогенеза привычного невынашивания беременности, объединяющий энергетический, редокс-зависимый, апоптотический и иммуновоспалительный компоненты. Нарушение регуляторной оси PGC-1α–NRF1–TFAM и поддержания пула мтДНК, усиление перекисного окисления липидов при снижении активности ферментативного звена антиоксидантной защиты, смещение баланса BAX/BCL-2 с последующей цитохром с-зависимой активацией каспазного каскада и изменение фенотипа децидуальных иммунных клеток представляют собой взаимосвязанные, а не независимые звенья единого процесса.

Вместе с тем функциональное состояние митохондрий не может быть достоверно охарактеризовано ни одним отдельным лабораторным показателем [12], а большинство предложенных молекулярных кандидатов пока не получили достаточного подтверждения для самостоятельного клинического применения [16]. Это определяет необходимость комплексной многоуровневой оценки митохондриальных, окислительных, апоптотических и иммунологических показателей в рамках единых клинических когорт, что составляет самостоятельную задачу дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева К.А., Гусарова Т.А., Богданова И.М., Болтовская М.Н., Низяева Н.В. Дисбаланс иммунорегуляторных молекулярно-клеточных механизмов как причина привычного невынашивания беременности // Молекулярная медицина. – 2023. – Т. 21, № 6. – С. 3–12.

2. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 3. – С. 219–225.

3. Михалев С.А., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Масалимова Д.Н., Михалева Л.М. Хронический эндометрит в патогенезе привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12, № 3 (45). – С. 33–37.

4. Ордиянц И.М., Барабашева С.С., Молчанова О.К., Асатрян Д.Р. Органические кислоты в оценке клеточной митохондриальной функции при неразвивающейся беременности // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 155–160.

5. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Теплый Д.Д. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 27–38.

6. Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Структурно-функциональные и молекулярные механизмы трансформatsii эндометрия при привычном невынашивании беременности

// Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 18–25.

7. Belousova V., Ignatko I., Bogomazova I. et al. Causes of and Solutions to Mitochondrial Disorders: A Literature Review // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 14. – 6645. – P. 1–16.

8. Cao C., Bai S., Zhang J. et al. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management // Medical Review. – 2022. – Vol. 2, № 6. – P. 570–589.

9. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022 // Hum. Reprod. Open. – 2023. – Vol. 2023, № 1. – hoad002. – P. 1–14.

10. Genovese H.G., McQueen D.B. The prevalence of sporadic and recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. – 2023. – Vol. 120, № 5. – P. 934–936.

11. Huang C., Xiang Z., Zhang Y. et al. Using Deep Learning in a Monocentric Study to Characterize Maternal Immune Environment for Predicting Pregnancy Outcomes in the Recurrent Reproductive Failure Patients // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – 642167. – P. 1–15.

12. Hubens W.H.G., Vallbona-Garcia A., de Coo I.F.M. et al. Blood biomarkers for assessment of mitochondrial dysfunction: An expert review // Mitochondrion. – 2022. – Vol. 62. – P. 187–204.

13. Khalaf W.S., Mahmoud M.R.A., Elkhatib W.F. et al. Phenotypic characterization of NKT-like cells and evaluation of specifically related cytokines for the prediction of unexplained recurrent miscarriage // Heliyon. – 2021. – Vol. 7, № 11. – e08409. – P. 1–11.

14. Kirichenko T.V., Tolkachev Y.D., Bessonov S.M. et al. Mitochondrial Dysfunction: From Molecular Mechanisms to Modern Approaches for Basic and Clinical Research // Biomedicines. – 2026. – Vol. 14, № 7. – 1521. – P. 1–14.

15. Li J., Wang L., Ding J. et al. Multiomics Studies Investigating Recurrent Pregnancy Loss: An Effective Tool for Mechanism Exploration // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – 826198. – P. 1–12.

16. Li L., Baek K.H. Exploring Potential Biomarkers in Recurrent Pregnancy Loss: A Literature Review of Omics Studies to Molecular Mechanisms // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 5. – P. 2263–2278.

17. Liu K., Xu X., Sun L. et al. Proteomics profiling reveals lipid metabolism abnormalities during oogenesis in unexplained recurrent pregnancy loss // Front. Immunol. – 2024. – Vol. 15. – 1397633. – P. 1–14.

18. Piccinni M.P., Raghupathy R., Saito S., Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – 717808. – P. 1–13.

19. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R. et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis // Fertil. Steril. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 546–560.

20. Podolak A., Woclawek-Potocka I., Lukaszuk K. The Role of Mitochondria in Human Fertility and Early Embryo Development // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 797–812.

21. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1658–1667.

22. Saito S. Role of immune cells in the establishment of implantation and maintenance of pregnancy // Reprod. Med. Biol. – 2024. – Vol. 23, № 1. – e12600. – P. 1–9.

23. San-Millán I. The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease // Antioxidants. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 782–794.

24. Sanchez-Aranguren L., Nadeem S. Bioenergetics adaptations and redox homeostasis in pregnancy and related disorders // Mol. Cell. Biochem. – 2021. – Vol. 476, № 11. – P. 4003–4018.

25. Tóth E., Posta M., Györffy D. et al. Novel proteomics biomarkers of recurrent pregnancy loss reflect the dysregulation of immune interactions at the maternal-fetal interface // Front. Immunol. – 2025. – Vol. 16. – 1621168. – P. 1–11.

26. Vornic I., Caprariu R., Novacescu D. et al. Molecular Insights into Human Placentation: From Villous Morphogenesis to Pathological Pathways and Translational Biomarkers // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 19. – 9483. – P. 1–14.

27. Wang L., Wang H., Luo J. et al. Decorin promotes decidual M1-like macrophage polarization via mitochondrial dysfunction resulting in recurrent pregnancy loss // Theranostics. – 2022. – Vol. 12, № 17. – P. 7216–7236.

28. Wu D., Tian L., Hoskin V., Dasgupta A. Editorial: The effects of mitochondrial dysfunction on the cell cycle // Front. Cell Dev. Biol. – 2023. – Vol. 11. – 1303834. – P. 1–15.

29. Yang X., Tian Y., Zheng L. et al. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 132–146.

30. Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review // Reprod. Health. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 207–220.

31. Zong Y., Li H., Liao P. et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy // Signal Transduct. Target. Ther. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 124–137.

УДК: 618.6-08:618.1

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН С ПОСЛЕРОДОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ТАЗОВОГО ДНА И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Юлдашева Дилчехра Юсуфхановна – д.м.н., профессор
Якубова Комила Тоир кизи – магистр, акушер-гинеколог
Ташкентский Государственный Медицинский Университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Послеродовые изменения тазового дна и вульвовагинальной области могут сопровождаться стрессовым недержанием мочи, снижением силы мышц тазового дна, диспареунией, нарушением сексуальной функции и ухудшением качества жизни. Современная реабилитация должна учитывать не только анатомические изменения, но и функциональное состояние тазового дна и пациент-ориентированные исходы.*

Ключевые слова: *послеродовый период, тазовое дно, вульвовагинальная область, реабилитация, pelvic floor muscle training, biofeedback, недержание мочи, сексуальная функция, качество жизни.*

TUG‘RUQDAN KEYINGI TOS TUBI VA VULVOVAGINAL SOHADAGI O‘ZGARISHLARI BO‘LGAN AYOLLARNI KOMPLEKS REABILITATSIYA QILISHNI OPTIMALLASHTIRISH

Yuldasheva Dilchexra Yusufxanovna – t.f.d., professor
Yakubova Komila Toirovna – magistr, akusher-ginekolog
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Dolzarbligi. *Tug‘ruqdan keyingi tos tubi va vulvovaginal sohadagi o‘zgarishlar siydik tutolmaslik, tos tubi mushaklari kuchining pasayishi, dispareuniya, jinsiy funksiyaning buzilishi va hayot sifatining yomonlashuvi bilan kechishi mumkin. Reabilitatsiya anatomik o‘zgarishlar bilan bir qatorda tos tubining funksional holati va bemor uchun muhim klinik natijalarni ham hisobga olishi kerak.*

Kalit so‘zlar: *tug‘ruqdan keyingi davr, tos tubi, vulvovaginal soha, reabilitatsiya, tos tubi mushaklarini mashq qildirish, biofeedback, siydik tutolmaslik, jinsiy funksiya.*

OPTIMIZATION OF COMPREHENSIVE REHABILITATION OF WOMEN WITH POSTPARTUM CHANGES OF THE PELVIC FLOOR AND VULVOVAGINAL AREA

Yuldasheva Dilchekhra Yusufkhanovna – D.M.Sc., professor
Yakubova Komila Toirovna – master degree, obstetrician-gynecologist
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Background. *Postpartum pelvic floor and vulvovaginal changes may be associated with urinary incontinence, reduced pelvic floor muscle strength, dyspareunia, sexual dysfunction and impaired quality of life. A comprehensive rehabilitation approach should address both functional impairment and patient-reported outcomes.*

Keywords: *postpartum period, pelvic floor, vulvovaginal area, rehabilitation, pelvic floor muscle training, biofeedback, urinary incontinence, sexual function, quality of life.*

Введение.

Беременность и роды сопровождаются значительной нагрузкой на мышечно-фасциальный аппарат тазового дна. После вагинальных родов у части женщин могут сохраняться нарушения функции тазового дна, включая недержание мочи, симптомы пролапса, снижение мышечной силы, диспареунию и сексуальную дисфункцию.

Вопрос послеродовой реабилитации имеет особое значение, поскольку функциональные последствия родов могут сохраняться даже при отсутствии выраженных анатомических нарушений. При этом субъективная выраженность жалоб не всегда соответствует степени анатомических изменений, что требует комплексной клинико-функциональной оценки.

Систематические обзоры свидетельствуют о потенциальной эффективности тренировки мышц тазового дна в профилактике и лечении послеродовых нарушений тазового дна, однако протоколы вмешательств существенно различаются. В рекомендациях NICE supervised pelvic floor muscle training рассматривается как основа консервативного лечения стрессового и смешанного недержания мочи.

Перспективным является переход от изолированного лечения одного симптома к комплексной реабилитации, включающей оценку функции мышц тазового дна, мочевых симптомов, сексуальной функции и качества жизни.

Цель исследования.

Совершенствование комплексной программы реабилитации женщин с послеродовыми изменениями тазового дна и вульвовагинальной области.

Задачи исследования.

1. Оценить частоту и структуру основных симптомов дисфункции тазового дна после вагинальных родов.
2. Изучить клиническое и функциональное состояние мышц тазового дна.
3. Оценить влияние послеродовых изменений на сексуальную функцию и качество жизни.
4. Разработать комплексную программу реабилитации.
5. Сравнить динамику клинических и функциональных показателей при различных вариантах реабилитации.
6. Определить наиболее информативные критерии оценки эффективности реабилитации.

Материалы и методы.

Для настоящей статьи использована статистическая модель на синтетических данных. Модель не является результатом обследования реальных пациенток. Она предназначена для демонстрации структуры будущей публикации и статистического плана исследования.

В модель включены 150 женщин в возрасте 25–40 лет, находившихся через 3–12 месяцев после вагинальных родов и имевших симптомы дисфункции тазового дна и/или вульвовагинальные жалобы. Продолжительность наблюдения составила 12 недель.

I группа (n=50) — стандартное наблюдение и рекомендации. II группа (n=50) — supervised pelvic floor muscle training. III группа (n=50) — комплексная реабилитация, включавшая supervised PFMT, biofeedback и индивидуализированную коррекцию послеродовых функциональных изменений промежности.

Критерии включения: возраст 25–40 лет; 3–12 месяцев после вагинальных родов; наличие хотя бы одного симптома дисфункции тазового дна; информированное согласие. Критерии исключения: беременность, острые воспалительные заболевания органов малого таза, онкологические заболевания, выраженный пролапс, требующий хирургического лечения, тяжёлая соматическая патология и невозможность завершить наблюдение.

Функция тазового дна оценивалась методом перинеометрии. Сексуальная функция — по опроснику Female Sexual Function Index (FSFI). Симптомы недержания мочи — по ICIQ-UI SF. Для оценки анатомического состояния тазового дна предполагалось применение системы POP-Q.

Статистический анализ для реального исследования должен включать проверку распределения количественных переменных, сравнение исходных характеристик групп, анализ изменений во времени и межгрупповых различий. Для повторных измерений предпочтительна смешанная линейная модель или дисперсионный анализ повторных измерений при выполнении соответствующих предпосылок. Для категориальных переменных применяются χ^2 или точный критерий Фишера. Двусторонний уровень статистической значимости — $p<0,05$. Помимо p-value рекомендуется представлять 95% доверительные интервалы и величину эффекта.

Результаты.

Представленные ниже числовые значения являются модельными и приведены исключительно для демонстрации оформления научной статьи.

Таблица 1.

Исходная характеристика участниц исследования

Показатель	I группа, n=50	II группа, n=50	III группа, n=50	p
Возраст, лет	31,8±4,2	32,1±4,4	31,5±4,1	0,78
ИМТ, кг/м^2	24,7±3,1	24,9±3,3	24,5±3,0	0,82
Первые роды, n (%)	27 (54,0)	25 (50,0)	28 (56,0)	0,82
Повторные роды, n (%)	23 (46,0)	25 (50,0)	22 (44,0)	0,82
Эпизиотомия, n (%)	18 (36,0)	20 (40,0)	19 (38,0)	0,91
Разрывы промежности, n (%)	14 (28,0)	16 (32,0)	15 (30,0)	0,91

Таблица 2.

Модельная динамика силы мышц тазового дна

Группа	До вмешательства	12 недель	Δ	p
I	23,8±6,0	25,7±6,3	+1,9	0,09
II	24,4±6,4	33,5±6,8	+9,1	<0,001
III	24,1±6,2	38,7±7,1	+14,6	<0,001

Таблица 3.

Модельная динамика показателя FSFI

Группа	FSFI до	FSFI 12 недель	Δ	p
I	22,4±3,7	23,6±3,8	+1,2	0,12
II	22,7±3,9	25,6±3,6	+2,9	<0,001
III	22,1±3,8	27,1±3,5	+5,0	<0,001

Таблица 4.

Модельная динамика симптомов недержания мочи у пациенток с исходными симптомами

Группа	ICIQ-UI SF до	ICIQ-UI SF 12 недель	Δ	p
I	8,9±2,5	7,6±2,7	−1,3	0,08
II	9,0±2,3	5,8±2,2	−3,2	<0,001
III	9,1±2,4	4,0±1,9	−5,1	<0,001

Обсуждение.

Модельные результаты демонстрируют статистически более выраженную динамику в группе комплексной реабилитации. При этом интерпретация данных должна учитывать, что синтетические показатели не являются доказательством клинической эффективности и используются только для построения статистического шаблона.

Основой предлагаемой программы является восстановление функции мышц тазового дна. Данный подход соответствует современным рекомендациям и систематическим обзорам, в которых PFMT рассматривается как эффективный компонент консервативной терапии недержания мочи в послеродовом периоде.

Использование biofeedback может дополнительно способствовать правильному выполнению сокращений мышц тазового дна, однако его дополнительная эффективность должна оцениваться в хорошо спланированных сравнительных исследованиях.

Оценка сексуальной функции является важной частью послеродовой реабилитации. FSFI позволяет количественно оценивать сексуальное желание, возбуждение, любрикацию, оргазм, удовлетворённость и боль. Это позволяет дополнить объективные функциональные показатели пациент-ориентированными исходами.

Таким образом, оптимальная программа исследования должна оценивать одновременно анатомические, функциональные и пациент-ориентированные результаты.

Ограничения.

Главным ограничением данной версии является использование синтетических данных. Перед подачей статьи в журнал модельные значения должны быть полностью заменены результатами фактического исследования. Кроме того, окончательный протокол должен содержать сведения об этическом одобрении, регистрации исследования (если применимо), информированном согласии, фактическом числе включённых и выбывших участниц, а также описание пропущенных данных.

Заключение.

Послеродовые изменения тазового дна и вульвовагинальной области требуют комплексной клинико-функциональной оценки. В представленной статистической модели комплексная программа, включавшая PFMT, biofeedback и индивидуализированную реабилитацию, характеризовалась более выраженной динамикой функции тазового дна, сексуальной функции и симптомов недержания мочи по сравнению со стандартным наблюдением.

Для подтверждения эффективности предлагаемой программы необходимо проведение проспективного исследования с заранее определёнными первичной и вторичными конечными точками, стандартизированным протоколом вмешательства, контролем приверженности и достаточным периодом наблюдения.

Научная новизна предполагаемого исследования.

1. Проведение комплексной клинико-функциональной оценки послеродовых изменений тазового дна.
2. Одновременная оценка анатомических, функциональных и пациент-ориентированных исходов.
3. Разработка индивидуализированного алгоритма послеродовой реабилитации.
4. Определение комплекса объективных критериев оценки эффективности реабилитации.

Практическая значимость.

Предлагаемый алгоритм может быть использован для раннего выявления дисфункции тазового дна у женщин после вагинальных родов, определения индивидуальной программы реабилитации и объективного контроля её эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu Y.M., McInnes N., Leong Y. Pelvic Floor Muscle Training Versus Watchful Waiting and Pelvic Floor Disorders in Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-analysis. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2018;24(2):142–149.
2. Hadizadeh-Talasaz Z., Sadeghi R., Khadivzadeh T. Effect of pelvic floor muscle training on postpartum sexual function and quality of life: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Taiwan J Obstet Gynecol. 2019;58(6).
3. Sobhgol S.S., Priddis H., Smith C.A., Dahlen H.G. The Effect of Pelvic Floor Muscle Exercise on Female Sexual Function During Pregnancy and Postpartum: A Systematic Review. Sex Med Rev. 2019;7 (1):13–28.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Pelvic floor dysfunction: prevention and non-surgical management. NICE guideline NG210. London: NICE; 2021, updated 2025.
5. Dumoulin C., Cacciari L.P., Hay-Smith E.J.C. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10: CD005654.
6. Woodley S.J., Lawrenson P., Boyle R., Cody J.D., Mørkved S., Kernohan A., Hay-Smith E.J.C. Pelvic floor muscle training for preventing and treating urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5: CD007471.
7. Bø K., Frawley H.C., Haylen B.T., et al. An International Urogynecological Association / International Continence Society joint report on the terminology for female pelvic floor muscle function and dysfunction. Neurourol Urodyn. 2017;36(2):499–509.
8. Rosen R., Brown C., Heiman J., et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther. 2000;26 (2):191–208.
9. Avery K., Donovan J., Peters T.J., Shaw C., Gotoh M., Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating urinary incontinence. Neurourol Urodyn. 2004;23(4):322–330.
10. Bump R.C., Mattiasson A., Bø K., et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol. 1996;175(1):10–17.

ЎПКА ТУБЕРКУЛЁЗИ РЕЦИДИВИНИНГ ЭРТА ХАВФИНИ ПРОГНОЗЛАШ МОДЕЛИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Парпиева Наргиза Нусратовна – т.ф.д., профессор
Онгарбайев Даўранбек Онгарбай улы – Ph.D.
Тошкент Давлат Тиббиёт Университети (Тошкент, Ўзбекистон)
Ш.Алимов номидаги Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Ушбу тадқиқот ўпка туберкулёзи рецидивини эрта прогнозлашнинг илмий-концептуал асосларини ишлаб чиқишга бағишланган. Рецидив хавфи даволашдан кейин сақланиб қоладиган микобактериал популяция, ўпка тўқимасидаги қолдиқ структуравий ўзгаришлар, қўзғатувчининг дори воситаларига чидамлилиги, иммун регуляциянинг бузилиши ҳамда экзоген қайта инфекцияланиш каби ўзаро боғлиқ омиллар мажмуаси билан белгиланиши кўрсатилган. Эндоген реактивация ва экзоген реинфекцияни фарқлаш рецидивнинг патогенетик механизмларини тўғри баҳолаш ва профилактика чораларини мақсадли ташкил этишда муҳим аҳамият касб этади. Прогностик модель учун якуний нуқта самарали кимётерапия курси тугалланганидан кейин ривожланган фаол туберкулёзнинг такрорий эпизоди сифатида белгиланиши, дастлабки хавф баҳоси эса даволаш курси якунланган вақтда амалга оширилиши мақсадга мувофиқлиги асосланган. Рецидивларнинг катта қисми даволашдан кейинги дастлабки 24 ойда кузатилиши сабабли икки йиллик кузатув даври мақбул прогноз горизонти сифатида кўриб чиқилган. Рецидив хавфини баҳолашда касалликнинг оғирлиги ва қолдиқ ўзгаришлари, бактериологик жавоб, дорига сезувчанлик, даволашнинг узлуксизлиги, беморнинг иммун-метаболик ҳолати, чекиш, ижтимоий ва эпидемиологик омиллар, шунингдек, иммунологик ва молекуляр-генетик маркерларни комплекс ҳисобга олиш зарурлиги кўрсатилган. Прогностик моделни ишлаб чиқишда кўп омилли регрессия, ички валидация, ташқи валидация, калибровка ва дискриминация кўрсаткичларидан комплекс фойдаланиш мақсадга мувофиқ. Тадқиқот натижалари Ўзбекистон Республикаси шароитида рецидив хавфи юқори бўлган беморларни эрта аниқлаш, даволашдан кейинги дифференциал тиббий кузатувни ташкил этиш, ўзгартириш мумкин бўлган хавф омилларини коррекция қилиш ва диагностик ресурслардан оқилона фойдаланишга қаратилган прогностик моделни ишлаб чиқиш зарурлигини асослайди.*

Калит сўзлар: *ўпка туберкулёзи, туберкулёз рецидиви, эрта прогнозлаш, прогностик модель, хавф предикторлари, клиник-фенотипик омиллар, иммунологик маркерлар, молекуляр-генетик маркерлар, реактивация, реинфекция, ташқи валидация.*

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕГО РИСКА РЕЦИДИВА ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

Парпиева Наргиза Нусратовна – д.м.н., профессор
Онгарбайев Даўранбек Онгарбай улы – Ph.D.
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиологии и пульмонологии имени Ш. Алимова (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Исследование посвящено разработке научно-концептуальных основ раннего прогнозирования рецидива туберкулёза лёгких. Показано, что риск рецидива определяется комплексным взаимодействием факторов, сохраняющихся после завершения лечения, включая персистирование микобактериальной популяции, структурные остаточные изменения лёгочной ткани, лекарственную устойчивость возбудителя, нарушения иммунной регуляции и экзогенную реинфекцию. Разграничение эндогенной реактивации и экзогенной реинфекции имеет принципиальное значение для оценки патогенетических механизмов рецидива и разработки целенаправленных профилактических мероприятий. В качестве конечной точки прогностической модели обосновано использование повторного эпизода активного туберкулёза, зарегистрированного после завершения эффективного курса химиотерапии. Оптимальным периодом первичной оценки риска является момент окончания противотуберкулёзного лечения, когда имеются данные о результатах терапии, конверсии мокроты, остаточных изменениях в лёгких и сохраняющейся иммунной активности. С учётом того, что значительная часть рецидивов развивается в течение первых 24 месяцев после завершения лечения, двухлетний период рассматривается как обоснованный горизонт прогнозирования. Для комплексной оценки риска предложено учитывать тяжесть перенесённого туберкулёзного процесса, наличие деструктивных и остаточных изменений, полноту бактериологического ответа, лекарственную чувствительность возбудителя, соблюдение режима лечения, иммунно-метаболическое состояние пациента, курение, социальные и эпидемиологические факторы, а также иммунологические и молекулярно-*

генетические маркеры. Разработка прогностической модели должна включать многофакторный анализ, внутреннюю и внешнюю валидацию, оценку дискриминации и калибровки. Полученные положения обосновывают необходимость разработки и валидации прогностической модели в условиях Республики Узбекистан с целью раннего выявления пациентов с повышенным риском рецидива, формирования дифференцированного диспансерного наблюдения после завершения лечения, коррекции модифицируемых факторов риска и рационального использования диагностических ресурсов.

Ключевые слова: *туберкулёз лёгких, рецидив туберкулёза, раннее прогнозирование, прогностическая модель, предикторы риска, клинико-фенотипические факторы, иммунологические маркеры, молекулярно-генетические маркеры, реактивация, реинфекция, внешняя валидация.*

DEVELOPMENT OF A MODEL FOR EARLY PREDICTION OF PULMONARY TUBERCULOSIS RECURRENCE RISK

Parpieva Nargiza Nusratovna – D.M.Sc., professor
Ongarbayev Dauranbek Ongarbay uli – Ph.D.
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)
Sh.Alimov Republican Specialized Physiiatrics and Pulmonology Scientific and Practical Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The study is devoted to the development of a scientific and conceptual framework for the early prediction of pulmonary tuberculosis recurrence. The risk of recurrence is considered to be determined by the complex interaction of factors persisting after completion of treatment, including residual mycobacterial populations, structural lung damage, drug resistance of the pathogen, impaired immune regulation, and exogenous reinfection. Distinguishing endogenous reactivation from exogenous reinfection is important for understanding the underlying mechanisms of recurrent disease and for developing targeted preventive strategies. For the prognostic model, the endpoint is defined as a recurrent episode of active tuberculosis occurring after completion of an effective course of chemotherapy. The end of anti-tuberculosis treatment is considered the most appropriate time for the initial risk assessment because treatment outcomes, sputum conversion, residual pulmonary changes, and persistent immune activity can be evaluated at this stage. Since a substantial proportion of recurrences occur within the first 24 months after treatment completion, a two-year follow-up period is considered an appropriate prediction horizon. Comprehensive assessment of recurrence risk should include the severity of the previous tuberculosis episode, destructive and residual pulmonary changes, completeness of the bacteriological response, drug susceptibility of the pathogen, treatment adherence, immune-metabolic status, smoking, social and epidemiological factors, as well as immunological and molecular-genetic markers. Development of the prognostic model should incorporate multivariable analysis, internal and external validation, and assessment of model discrimination and calibration. These findings support the need to develop and validate a recurrence prediction model specifically for the population of the Republic of Uzbekistan. Such a model may facilitate early identification of patients at increased risk of recurrence, implementation of differentiated post-treatment follow-up, correction of modifiable risk factors, and rational allocation of diagnostic resources.*

Keywords: *pulmonary tuberculosis, tuberculosis recurrence, early prediction, prognostic model, risk predictors, clinical and phenotypic factors, immunological markers, molecular-genetic markers, reactivation, reinfection, external validation.*

Ўпка туберкулёзи рецидивини эрта прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш якуний натижани, предикторларни баҳолаш вақти ва кузатув давомийлигини аниқ белгилашни талаб қилади. Кўплаб нашр этилган прогностик шкалалар ўлим, даволаш самарасизлиги ва кузатувдан чиқиб кетишни ўз ичига олган умумий ноқулай натижани прогнозлайди. Бундай моделлар ҳужжатлаштирилган муваффақиятли даволашдан кейин рецидив эҳтимолини баҳолаш учун бевосита қўлланилиши мумкин эмас.

Модельнинг якуний нуқтаси самарали кимётерапия курси тугалланганидан кейин қайд этилган фаол туберкулёзнинг такрорий эпизоди сифатида белгиланиши лозим. Mycobacterium tuberculosis нинг жуфт изолятлари мавжуд бўлган ҳолатларда эндоген реактивация ва экзоген реинфекцияни бир-биридан фарқлаш мақсадга мувофиқ. Бундай ажратишнинг йўқлиги якуний нуқтанинг бир жинсли эмаслигига олиб келади, чунки такрорий касалликнинг ушбу вариантларида патогенетик механизмлар ва хавф предикторлари бир-биридан фарқ қилади.

Хавфни дастлабки баҳолаш учун энг мақбул вақт туберкулёзга қарши даволаш курси якунланган давр ҳисобланади. Айнан шу вақтга келиб даволаш натижалари, балғам конверсияси, ўпкадаги қолдиқ ўзгаришлар ва сақланиб қолаётган иммун фаоллик тўғрисида етарли

маълумотлар шаклланади. Кузатув даври камида икки йилни қамраб олиши лозим, чунки рецидивларнинг сезиларли қисми даволаш якунланганидан кейинги дастлабки 24 ойда ривожланади.

Нисбатан содда моделдан фойдаланиш имконияти S.R. Cox ва ҳаммуаллифлар тадқиқотида кўрсатилган. Даволашни якунлаган 1033 нафар бемор орасида 85 та туберкулёзнинг такрорий эпизоди қайд этилган бўлиб, бу 8,2% ни ташкил қилган. Якуний моделга жинс, оила даромади, тана вазни индекси, нафас чиқаришнинг юқори тезлиги ва анамнезда туберкулёзнинг бир неча эпизодлари мавжудлиги киритилган. Кросс-валидациядан сўнг C-статистика 0,69 ни, 95% CI эса 0,56–0,77 ни ташкил этган [3, p. 612–622]. Олинган натижа моделнинг ўртача дискриминацион қобилиятига мос келади ва фақат клиник белгилардан фойдаланиш индивидуал прогнозни юқори аниқликда амалга ошириш учун етарли эмаслигини кўрсатади.

3,7% чегаравий эҳтимоллик қийматида модель кейинчалик ривожланган такрорий касаллик ҳолатларининг 90% ни аниқлаган. Бундай чегара юқори сезувчанликка йўналтирилган бўлиб, фаол кузатувга муҳтож беморларни ажратиб олиш учун қўлланилиши мумкин. Бироқ чегара қийматининг паст бўлиши муқаррар равишда ёлғон-мусбат натижалар сонининг кўпайишига олиб келади. Шунинг учун унинг клиник амалиётда қўлланилиши қўшимча текширувларни ўтказиш имконияти ва туберкулёзга қарши хизмат ресурсларининг мавжудлигига боғлиқ.

Кўп сонли параметрларни моделга киритиш ҳар доим ҳам прогноз сифатини яхшилаймайди. Ўзгарувчиларни танлаш уларнинг патогенетик аҳамияти, ўлчаш имконияти ва моделдаги мустақил ҳиссасига асосланиши лозим. Дастлаб клиник ва микробиологик кўрсаткичларнинг чекланган тўпламини шакллантириш, сўнгра цитокинлар, TLR экспрессияси ва генетик вариантларни қўшиш моделнинг аниқлигини қай даражада оширишини баҳолаш мақсадга мувофиқ. Бундай босқичма-босқич ёндашув лаборатор маркерларнинг ҳақиқий қўшимча прогностик қийматини аниқлаш имконини беради.

Икки йиллик прогноз горизонти белгиланган ҳолатда рецидивнинг индивидуал эҳтимолини ҳисоблаш имконини берувчи кўп омилли логистик регрессиядан фойдаланиш мумкин. Агар кузатув давомийлиги беморлар ўртасида фарқ қилса ёки такрорий касалликкача бўлган аниқ вақт ҳисобга олинса, рецидивсиз даврни таҳлил қилиш учун Кокс регрессиясидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Машинавий ўқитиш усулларининг истиқболлилиги А.С. Аллилуев ва ҳаммуаллифлар томонидан МЛУ-туберкулёз билан касалланган ва даволаниш натижасида тузалган 346 нафар бемор маълумотлари асосида ўрганилган. Муаллифлар қарор дарахти, тасодифий ўрмон, градиентли бустинг ва логистик регрессия усулларидан фойдаланган. Моделларнинг сезувчанлиги 0,74 дан 0,91 гача, спецификлиги эса 0,97 дан 0,98 гача бўлган [2, p. 27–34]. Асосий предикторлар сифатида кимётерапиянинг такрорий курслари, касаллик анамнезининг узоқ давом этиши, ўпка тўқимасининг деструкцияси, даволаш муддатининг 22 ойдан кам бўлиши ва самарали препаратлар сонининг бештадан камлиги аниқланган.

Юқори аниқлик кўрсаткичларини эҳтиёткорлик билан баҳолаш зарур, чунки моделлар МЛУ-туберкулёз билан касалланган беморлар танланмасида ишлаб чиқилган ва асосан ички валидациядан ўтказилган. Рецидивлар сони кам бўлган ҳолатларда мураккаб алгоритм дастлабки танланманинг ўзига хос хусусиятларига ортиқча мослашиб қолиши мумкин. Шунинг учун машинавий ўқитиш натижаларини интерпретация қилиш имконини берувчи регрессион модель билан таққослаш ва уларни ташқи популяцияда тасдиқлаш зарур.

Моделни ишлаб чиқишда прогноз қилинаётган ҳодисалар сони ва моделга киритиладиган ўзгарувчилар сони ўртасидаги нисбат принципиал аҳамиятга эга. Агар рецидивлар сони нисбатан кам бўлса, бир вақтнинг ўзида ўнлаб цитокинлар, генотиплар ва клиник хусусиятларни моделга киритиш коэффициентларнинг беқарорлигига олиб келиши мумкин. Ўзаро корреляцияланган маркерларни дастлаб қисқартириш, патогенетик аҳамиятига кўра бирлаштириш ёки регуляризация усуллари ёрдамида саралаш лозим. Етишмайдиган қийматларга ягона ёндашув асосида ишлов бериш зарур, чунки тўлиқ бўлмаган кузатувларни таҳлилдан чиқариб ташлаш танланмага боғлиқ тизимли хатони кучайтириши мумкин.

Бир омилли таҳлил натижалари якуний модел таркибини автоматик равишда белгилаб бермаслиги лозим. Алоҳида кўрсаткичнинг статистик аҳамияти касаллик оғирлиги, қўзғатувчининг дори воситаларига чидамлилиги ва коморбид ҳолатлар ҳисобга олингандан кейин йўқолиши мумкин. Шу билан бирга, кичик танланмада $p<0,05$ қийматининг аниқланмаслиги ушбу омилнинг клиник аҳамиятини истисно қилмайди. Шунинг учун предикторларнинг якуний тўплами адабиёт маълумотлари, патогенетик асосланганлик ва кўп омилли таҳлил натижаларини ҳисобга олган ҳолда шакллантирилиши лозим.

Регрессия коэффициентларини баллик шкалага айлантиришнинг амалий намунаси К.А. Alene ва ҳаммуаллифлар томонидан келтирилган. МЛУ-туберкулёзда ноқулай даволаш

натижаларини прогнозлаш модели 343 нафар бемор маълумотлари асосида ишлаб чиқилган ва 227 нафар бемордан иборат гуруҳда текширилган. Моделга аввал иккинчи қатор препаратлари билан даволанганлик, фторхинолонларга чидамлилик ва икки ойлик даволашдан кейин суртма конверсиясининг кузатилмаганлиги киритилган. AUC деривацион танланмада 0,69, валидацион танланмада эса 0,67 ни ташкил этган [1, p. 0227100].

Ушбу шкала бевосита рецидивни прогноз қилмаган бўлса-да, у муҳим методологик тамойилни намоён этади: моделнинг сифати янги маълумотларда текширилганда ҳам сақланиши лозим. Ташқи танланмада прогноз аниқлигининг бироз пасайиши табиий ҳолат бўлиб, моделнинг клиник амалиётда қўлланиш имкониятларини янада реалистик акс эттиради.

Ишлаб чиқилган моделни баҳолашни фақат AUC кўрсаткичи билан чеклаб қўйиш мумкин эмас. Дискриминация беморларни рецидив ривожланган ва рецидив кузатилмаган гуруҳларга ажратиш қобилиятини кўрсатади, бироқ прогноз қилинган эҳтимолликнинг амалдаги ҳодисалар частотасига мослигини ифодаламайди. Шунинг учун калибровка, сезувчанлик, спецификлик, мусбат ва манфий прогностик қийматларни ҳам таҳлил қилиш зарур. Кучайтирилган кузатув учун чегара қийматини танлашда рецидив ҳолатларини ўтказиб юбормасликни минималлаштириш мақсадида сезувчанликка устувор аҳамият бериш лозим.

Моделнинг ички текшируви бутстрептаҳлил ёки кросс-валидация ёрдамида амалга оширилиши мумкин. Кичик танланмани ўқитиш ва тест қисмларига оддий тарзда ажратиш мақсадга мувофиқ эмас, чунки бу коэффициентларни ҳисоблаш учун мавжуд маълумотлар ҳажмини камайтиради. Ички текширувдан сўнг беморларнинг мустақил гуруҳида ташқи валидация ўтказилиши талаб этилади. Ўзбекистон учун моделни турли ҳудудларда текшириш айниқса муҳим, чунки дори воситаларига чидамлилик тузилмаси, ҳамроҳ касалликларнинг тарқалиши ва лаборатория текширувларидан фойдаланиш имкониятлари ҳудудларга қараб фарқ қилиши мумкин.

Моделни ишлаб чиқиш ва уни тавсифлаш TRIPOD талабларига мувофиқ амалга оширилиши лозим. Бунда танланмани шакллантириш мезонлари, рецидив тушунчасининг аниқ таърифи, ўрганилган предикторларнинг тўлиқ рўйхати, етишмайдиган маълумотларга ишлов бериш усули, эҳтимолликни ҳисоблаш формуласи ҳамда валидация натижалари кўрсатилиши зарур [6, p. 232–322]. Фақат статистик жиҳатдан аҳамиятли омилларни коэффициентлар ва ҳисоблаш алгоритмисиз келтириш моделни қайта ишлаб чиқиш ва амалиётда қўллаш имконини бермайди.

Якуний натижа сифатида паст, ўрта ва юқори рецидив хавфига эга беморларни ажратиш имконини берувчи компакт стратификация тизими ишлаб чиқилиши лозим. Ҳар бир хавф гуруҳи учун даволашдан кейинги кузатув ҳажми ва даврийлиги белгиланиши зарур. Бунда мураккаб лаборатор модель ихтисослаштирилган марказларда қўлланилиши мумкин, унинг соддалаштирилган клиник варианти эса ҳудудий туберкулёзга қарши хизмат даражасида амалиётга татбиқ этиш учун мос бўлиши керак.

Прогностик моделни ишлаб чиқиш шу тариқа предикторларни изчил саралаш, кўп омилли таҳлил ўтказиш, иммунологик ва генетик маркерларнинг қўшимча прогностик қийматини баҳолаш, ички текширув ҳамда ташқи валидация босқичларини қамраб олади. Фақат ушбу босқичлардан сўнг ҳисобланган эҳтимолликни рецидивнинг эрта хавфини баҳолашга мўлжалланган амалий шкалага айлантириш мумкин. Олинган стратификация ҳар бир хавф тоифасини даволашдан кейинги дифференциал кузатув ва профилактика чоралари билан боғлагандагина амалий аҳамият касб этади.

§ 1.1. Ўпка туберкулёзи рецидиви хавфининг илмий концепцияси ва уни камайтириш йўналишлари

Ўпка туберкулёзи рецидивини даволашдан кейин сақланиб қоладиган қўзғатувчи, бемор организми ва ташқи эпидемиологик муҳит ўртасидаги ўзаро таъсир натижаси сифатида қараш мақсадга мувофиқ. Бактериологик жиҳатдан даволаниш касалликнинг фаол эпизодини якунлайди, бироқ ҳар доим ҳам унинг қайта ривожланиши учун мавжуд биологик шарт-шароитларни тўлиқ бартараф этганлигини англатмайди. Қолдиқ микобактериал популяция, ўпка тўқимасининг структуравий шикастланиши, дори воситаларига чидамлилик, иммун регуляциянинг бузилиши ва қайта инфекцияланиш бир вақтнинг ўзида таъсир қилиши мумкин. Шунинг учун хавфнинг илмий концепцияси алоҳида предиктор билан чекланмасдан, даволашнинг якунланишидан то такрорий касалликнинг клиник намоён бўлишигача бўлган жараёнлар кетмакетлигини қамраб олиши лозим.

Патогенетик нуқтаи назардан сақланиб қолган микобактерияларнинг реактивацияси билан боғлиқ эндоген рецидив ва *Mycobacterium tuberculosis* нинг янги штамми билан экзоген қайта инфекцияланишни фарқлаш зарур. Бу ажратиш амалий аҳамиятга эга, чунки ушбу икки вариантнинг механизмлари ва профилактика йўналишлари бир-биридан фарқ қилади. Реактивация асосан ўчоқларнинг тўлиқ стерилизация қилинмаганлиги, қолдиқ деструкция

бўшлиқлари, дори воситаларининг етарли даражада таъсир этмаслиги ва иммунитет етишмовчилиги билан боғлиқ. Реинфекция эса инфекция манбалари билан алоқанинг интенсивлиги, ҳудудда туберкулёзнинг тарқалганлиги ва беморнинг мойиллиги билан белгиланади. Ушбу вариантларни ишончли фарқлашга биринчи ва такрорий эпизодларда олинган изолятларни генотиплаш ҳамда бутун геном секвенирлаш имконини беради [4, p. 1458–1464]. Жуфт культуралар мавжуд бўлмаган ҳолатларда такрорий касаллик механизми ҳақидаги хулоса эҳтимолий характерда қолади.

Даволаш якунланганидан кейинги вақт интервали хавфнинг мустақил хусусияти сифатида қаралади. C.T. Mithunage ва D.W. Denning томонидан ўтказилган шарҳда беш йиллик даврда такрорий туберкулёзнинг умумий частотаси тахминан 2,9% ни ташкил этган, унинг ривожланишигача бўлган медиана вақт 18 ойни, қайд этилган ҳолатларнинг 88,5% эса дастлабки 24 ой давомида юзага келган. Бунда эндоген рецидивгача бўлган медиана вақт 12 ойни, реинфекциягача бўлган вақт эса 24 ойни ташкил қилган [5, p. 456–465]. B. Qiu ва ҳаммуаллифларнинг мета-таҳлили ҳам икки йилдан кам интервал асосан инфекция реактивацияси билан боғлиқлигини кўрсатган (RR=1,56; 95% CI: 1,33–1,85) [7, p. 14–20]. Бироқ, айниқса туберкулёз юқиш интенсивлиги юқори бўлган шароитларда, вақт мезони молекуляр типлашни алмаштира олмайди.

Шундан келиб чиқиб, рецидив хавфини ўзаро боғлиқ тўртта йўналиш бўйича баҳолаш мақсадга мувофиқ. Биринчи йўналиш ўтказилган туберкулёз жараёнининг оғирлигини тавсифлайди: зарарланишнинг тарқалганлиги, деструкция мавжудлиги, бактериологик ажралишнинг массивлиги ва қолдиқ ўзгаришларнинг ифодаланиш даражаси. Иккинчи йўналиш микробиологик жавобнинг тўлиқлиги ва даволашнинг адекватлигини акс эттиради; бунда балғам конверсияси муддатлари, қўзғатувчининг дори воситаларига сезувчанлиги, даволашдаги узилишлар ва амалда самарали бўлган препаратлар сони ҳисобга олинади. Учинчи йўналиш макроорганизм ҳолатини қамраб олади: ВИЧ-инфекцияси, қандли диабет, тана вазнининг етарли эмаслиги ва иммун жавоб бузилишлари. Тўртинчи йўналиш чекиш, ижтимоий заифлик, такрорий эпидемиологик контактлар ва тиббий кузатув имкониятининг чекланганлигини бирлаштиради. Бунда мазкур омилларнинг оддий мавжудлиги эмас, балки уларнинг муайян беморда ўзаро бирикиши ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

Такрорий касалликнинг олдини олишдаги асосий босқич туберкулёзга қарши даволаш курси якунланган пайтда ўтказиладиган текширув ҳисобланади. У даволаш натижасининг эришилганлигини тасдиқлаши ва бир вақтнинг ўзида кейинги кузатув учун бошланғич нуқтани шакллантириши лозим. Ушбу босқичда бактериологик ҳолат, қўзғатувчининг дори воситаларига сезувчанлиги, деструктив ўзгаришлар динамикаси, тана вазни индекси ва ҳамроҳ касалликларни назорат қилиш ҳолатини баҳолаш мақсадга мувофиқ. Ўпкада яққол қолдиқ ўзгаришларнинг мавжудлиги алоҳида эътиборни талаб қилади, чунки фиброз ва бўшлиқли ҳосилалар препаратларнинг тўқимага кириб боришини қийинлаштириб, микобактерияларнинг персистенцияси учун шароит сақлаб қолиши мумкин [9, с. 26–28]. Шу билан бирга, қолдиқ ўзгаришларнинг ўзи тирик қўзғатувчи сақланиб қолганлигини исботламайди ва қўшимча кимётерапия ўтказиш учун мустақил асос бўла олмайди.

Фаол кузатувни инфекция реактивациясининг бевосита олдини олиш чораси билан тенглаштирмаслик лозим. Унинг асосий вазифаси диагностик кечикишни қисқартириш ва бактериологик ажралишни эрта аниқлашдан иборат. Йўтал, иситма, тунги терлаш, тана вазнининг камайиши ёки рентгенологик динамиканинг салбий бўлиши кузатилганда балғамни молекуляр-генетик ва культура усуллари ёрдамида текшириш ҳамда қўзғатувчининг дори воситаларига сезувчанлигини мажбурий равишда аниқлаш талаб этилади. Микробиологик тасдиқсиз такрорий даволаш курсини эмпирик тарзда бошлаш мақсадга мувофиқ эмас, чунки клиник белгилар посттуберкулёз ўпка шикастланиши, бронхоэктазлар, сурункали аспергиллёз ёки бошқа касалликлар билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Модификация қилинадиган хавф омилларини коррекция қилиш алоҳида йўналишни ташкил этади. Энг асосланган чоралардан бири чекишни тўхтатиш ҳисобланади. 15 та тадқиқотни қамраб олган мета-таҳлилда ҳозирги тамаки таъсири рецидив ёки такрорий туберкулёз хавфининг деярли икки баравар ошиши билан боғлиқ бўлган (RR=1,95; 95% CI: 1,59–2,40). Бироқ натижаларнинг сезиларли гетерогенлиги (I^2=72%) тадқиқотлар дизайни ва беморлар хусусиятларидаги фарқларни кўрсатади [8, p. 22–47]. Шунинг учун чекишни ташлашни овқатланиш ҳолатини коррекция қилиш, гликемияни назорат қилиш, ВИЧ-инфекциясини даволаш ва тиббий кузатувга риояни таъминлаш билан бир қаторда комплекс тиббий кузатувнинг муҳим таркибий қисми сифатида қараш лозим.

Экзоген реинфекция хавфини камайтириш бошқа йўналишдаги чора-тадбирларни талаб қилади: инфекция манбаларини аниқлаш,

контактларни текшириш, тиббиёт муассасаларида ва одамлар узоқ вақт бирга бўладиган жойларда микобактериялар юқишини камайтириш зарур. ВИЧ-инфекцияси мавжуд беморларда антиретровирус терапияси ва иммун ҳолатини узлуксиз назорат қилиш талаб этилади, чунки чуқур иммуносупрессия даволаш натижаларини ёмонлаштиради ва такрорий касалликнинг клиник белгиларини талқин қилишни қийинлаштиради [10, с. 11–18]. Шунинг учун индивидуал прогноз хавф тоифасини белгилаш билан якунланмасдан, аниқ клиник, эпидемиологик ва ижтимоий чора-тадбирлар мажмуасини танлаш билан якунланиши лозим.

Ўзбекистон Республикаси учун мазкур концепцияни миллий популяцияда текшириш талаб этилади. Дори воситаларига чидамлилик тузилмаси, циркуляциядаги *M. tuberculosis* генотиплари, коморбид ҳолатларнинг тарқалганлиги ва молекуляр диагностикадан фойдаланиш имкониятларидаги фарқлар туфайли хорижий натижаларни маҳаллий популяцияга бевосита кўчириш мумкин эмас. Айниқса клиник фенотип, туғма иммунитет генларининг полиморфизмлари, цитокинлар экспрессияси ва Toll-симон рецепторларини бир вақтнинг ўзида баҳолайдиган проспектив тадқиқотлар етарли эмас. Амалий жиҳатдан икки босқичли ёндашув мақсадга мувофиқ: биринчи босқичда мавжуд клиник-микробиологик кўрсаткичлар ёрдамида хавф гуруҳини дастлабки ажратиш, иккинчи босқичда эса ноқулай прогностик профилга эга беморларда чуқурлаштирилган иммуногенетик текширув ўтказиш.

Ўпка туберкулёзи рецидиви хавфининг илмий концепцияси шу тариқа реактивация ва реинфекцияни фарқлаш, хавфнинг вақт давомидаги динамикасини ҳисобга олиш ҳамда прогноз натижаларини мақсадли профилактик чора-тадбирларга йўналтиришга асосланади. Ишлаб чиқилаётган модель кучайтирилган тиббий кузатувга муҳтож беморларни эрта аниқлашга хизмат қилиши, бироқ микробиологик диагностика ва клиник қарор қабул қилиш жараёнини алмаштирмаслиги лозим. Унинг Ўзбекистон Республикасининг туберкулёзга қарши хизмати учун амалий аҳамияти такрорий касаллик эпизодларини кеч аниқлаш ҳолатларини камайтириш, ўзгартириш мумкин бўлган хавф омилларини ўз вақтида коррекция қилиш ва диагностик ресурсларни оқилона тақсимлаш имконияти билан белгиланади.

Хулоса.

Рецидивни илмий асосланган ҳолда прогнозлаш клиник-фенотипик, иммунологик ва молекуляр-генетик параметрларнинг ўзаро боғлиқлигини ҳисобга олган ҳолда комплекс баҳолашга асосланиши лозим. Маркерларнинг мақбул тўпламини танлаш, улар учун чегара қийматларини аниқлаш ва моделнинг мустақил танланмаларда барқарорлигини баҳолаш масалалари ҳануз тўлиқ ҳал этилмаган. Шунингдек, эндоген реактивация ва экзоген реинфекцияни фарқлаш зарур, чунки ушбу ҳолатларнинг олдини олиш йўналишлари бир-биридан фарқ қилади.

Миллий миқёсда ўтказилган проспектив тадқиқотларнинг етарли эмаслиги хорижий тадқиқотлар натижаларини Ўзбекистон Республикаси беморларига бевосита татбиқ этиш имкониятини чеклайди. Маҳаллий популяцияда махсус тадқиқот ўтказиш орқали ушбу популяция учун аҳамиятли бўлган предикторларни аниқлаш, рецидивни эрта прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш ва валидациядан ўтказиш, шунингдек, даволашдан кейинги дифференциал кузатув алгоритмини шакллантириш мумкин. Ушбу моделни амалиётга жорий этиш юқори хавф гуруҳига мансуб беморларни ўз вақтида аниқлаш, лаборатория ресурсларидан оқилона фойдаланиш ва ўпка туберкулёзининг такрорий эпизодларини ташхислашдаги кечикишни камайтиришга хизмат қилиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР

1. Alene K.A., Viney K., Gray D.J., McBryde E.S., Xu Z., Clements A.C.A. Development of a Risk Score for Prediction of Poor Treatment Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 0227100. – DOI: https://doi.org/10.1371/journal. pone.0227100.

2. Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnayder E.E., Aksenov S.V. Machine Learning for Prediction of Relapses in Multiple Drug Resistant Tuberculosis Patients // Tuberculosis and Lung Diseases. – 2021. – Vol. 99, № 11. – P. 27–34. – DOI: https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-27-34.

3. Cox S.R., Moe A.H., Gupte A.N. et al. A Point-of-Care Prediction Tool for Recurrent Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 81, № 6. – P. 612–622. – DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaf353.

4. Liu Q., Qiu B., Li G. et al. Tuberculosis Reinfection and Relapse in Eastern China: A Prospective Study Using Whole-Genome Sequencing // Clinical Microbiology and Infection. – 2022. – Vol. 28, № 11. – P. 1458–1464. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.05.019.

5. Mithunage C.T., Denning D.W. Timing of recurrence after treatment of pulmonary TB // IJTLD OPEN. – 2024. – Vol. 1, № 10. – P. 456–465. – DOI: https://doi.org/10.5588/ijtldopen.24.0222.

6. Moons K.G.M., Altman D.G., Reitsma J.B. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. Translation in to Russian // Digital Diagnostics. – 2022. – Vol. 3, № 3. – P. 232–322. – DOI: https://doi.org/10.17816/DD110794.

7. Qiu B., Wu Z., Tao B. et al. Risk factors for types of recurrent tuberculosis (reactivation versus reinfection): A global systematic review and meta-analysis // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 116. – P. 14–20. – DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.344.

8. Vidyasagaran A., Readshaw A.E., Jarde A. et al. Is Tobacco Use Associated with Risk of Recurrence and Mortality among People with Tuberculosis? A Systematic Review and Meta-Analysis // Chest. – 2024. – P. 22–47.

9. Гусейнов Г.К., Гиреев Т.Г. Поздние рецидивы у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 26–28.

10. Корж Е.В., Подчос Н.А., Стрига Л.В., Извекова Т.С., Малявко Н.А. Эффективность лечения и рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 11–18. – DOI: https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Закирова Гульноза Алишеровна – д.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из ведущих факторов риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и неблагоприятного прогноза при уже имеющейся ХСН. В настоящем обзоре обобщены современные данные о фенотипических особенностях ХСН у пациентов с СД2. Показано, что наиболее распространёнными формами поражения сердца при СД2 являются диастолическая дисфункция левого желудочка и ХСН с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ): по данным метаанализа, их распространённость среди пациентов с СД2 составляет 43% и 17% соответственно, тогда как ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) выявляется у 7%. Рассмотрена концепция диабетической кардиомиопатии с двумя клиническими фенотипами: рестриктивным, соответствующим ХСНсФВ, и дилатационным, соответствующим ХСНнФВ. Пациенты с ХСНсФВ и СД2 чаще имеют ожирение, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек, более выраженную гипертрофию и фиброз миокарда, сниженную толерантность к нагрузке и более высокий риск госпитализаций и смерти. При ХСНнФВ у пациентов с СД2 преобладает ишемическая этиология. Значительная часть случаев ХСН при СД2 остаётся недиагностированной, в том числе вследствие низких уровней NT-proBNP при ожирении. Обсуждено значение фенотипа для выбора терапии: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа эффективны при всём спектре фракции выброса, а агонисты рецепторов ГПП-1 и двойные агонисты ГИП/ГПП-1 показали пользу при ХСНсФВ, ассоциированной с ожирением. Своевременное выявление фенотипа ХСН у пациентов с СД2 необходимо для ранней диагностики и персонализированного лечения.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, фенотип, сохранённая фракция выброса, диабетическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, ингибиторы SGLT2.*

2-TOIFA QANDLI DIABETI BOR BEMORLARDA SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGINING FENOTIPIK XUSUSIYATLARI

Zakirova Gulnoza Alisherovna – t.f.d., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *2-toifa qandli diabet (QD2) surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuYe) rivojlanishining va mavjud SYuYeda noxush prognozning yetakchi xavf omillaridan biri hisoblanadi. Mazkur sharhda QD2 bor bemorlarda SYuYening fenotipik xususiyatlari haqidagi zamonaviy ma’lumotlar umumlashtirilgan. QD2da yurak shikastlanishining eng ko‘p uchraydigan shakllari chap qorincha diastolik disfunksiyasi va otish fraksiyasi saqlangan SYuYe (OFsSYuYe) ekanligi ko‘rsatilgan: meta-tahlil ma’lumotlariga ko‘ra, ularning QD2 bor bemorlar orasida tarqalishi mos ravishda 43% va 17% ni tashkil etadi, otish fraksiyasi past SYuYe (OFpSYuYe) esa 7% da aniqlanadi. Diabetik kardiomiopatiyaning ikki klinik fenotipi haqidagi konsepsiya ko‘rib chiqilgan: OFsSYuYega mos keluvchi restriktiv va OFpSYuYega mos keluvchi dilatatsion fenotip. OFsSYuYe va QD2 bor bemorlarda semizlik, arterial gipertenziya, surunkali buyrak kasalligi, miokard gipertrofiyasi va fibrozi ko‘proq uchraydi, jismoniy yuklamaga chidamlilik pasaygan, gospitalizatsiya va o‘lim xavfi yuqori bo‘ladi. QD2 bor bemorlarda OFpSYuYeda ishemik etiologiya ustunlik qiladi. QD2dagi SYuYe holatlarining sezilarli qismi, jumladan, semizlikda NT-proBNP darajasining pastligi sababli tashxislanmay qoladi. Davolashni tanlashda fenotipning ahamiyati muhokama qilingan: natriy-glyukoza kotransportyori 2 ingibitorlari otish fraksiyasining butun spektrida samarali, GPP-1 retseptorlari agonistlari va GIP/GPP-1 qo‘sh agonistlari esa semizlik bilan bog‘liq OFsSYuYeda foyda ko‘rsatgan. QD2 bor bemorlarda SYuYe fenotipini o‘z vaqtida aniqlash erta tashxis va shaxsiylashtirilgan davolash uchun zarur.*

Kalit so‘zlar: *2-toifa qandli diabet, surunkali yurak yetishmovchiligi, fenotip, saqlangan otish fraksiyasi, diabetik kardiomiopatiya, diastolik disfunksiya, SGLT2 ingibitorlari.*

PHENOTYPIC FEATURES OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Zakirova Gulnoza Alisherovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the leading risk factors for the development of chronic heart failure (HF) and for poor prognosis in established HF. This review summarizes current evidence on the phenotypic features of HF in patients with T2DM. Left ventricular diastolic dysfunction and HF with preserved ejection fraction (HFpEF) are the most common forms of cardiac involvement in T2DM: according to a meta-analysis, their prevalence among patients with T2DM is 43% and 17%, respectively, whereas HF with reduced ejection fraction (HFrEF) is found in 7%. The concept of diabetic cardiomyopathy with two clinical phenotypes is discussed: a restrictive phenotype corresponding to HFpEF and a dilated phenotype corresponding to HFrEF. Patients with HFpEF and T2DM more often have obesity, hypertension and chronic kidney disease, more pronounced myocardial hypertrophy and fibrosis, reduced exercise capacity and a higher risk of hospitalization and death. In patients with T2DM and HFrEF, ischemic etiology predominates. A substantial proportion of HF cases in T2DM remains undiagnosed, partly because of low NT-proBNP levels in obesity. The importance of the phenotype for treatment selection is discussed: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are effective across the full ejection fraction spectrum, while GLP-1 receptor agonists and dual GIP/GLP-1 agonists have shown benefit in obesity-related HFpEF. Timely identification of the HF phenotype in patients with T2DM is essential for early diagnosis and personalized treatment.*

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, phenotype, preserved ejection fraction, diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, SGLT2 inhibitors.*

Введение.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относятся к наиболее распространённым хроническим заболеваниям и часто сочетаются у одного пациента. Ещё во Фремингемском исследовании было показано, что у мужчин с диабетом риск развития сердечной недостаточности примерно в 2 раза, а у женщин примерно в 5 раз выше, чем у лиц без диабета, независимо от возраста, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [1]. Согласно научному заявлению Американской кардиологической ассоциации и Американского общества сердечной недостаточности, СД2 и ХСН взаимно усугубляют течение друг друга: диабет повышает риск развития ХСН, а ХСН ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышенным риском развития диабета [2].

Современная классификация ХСН основана на фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и выделяет ХСН с низкой (ХСНнФВ, ФВ ≤ 40%), умеренно сниженной (ХСНунФВ, ФВ 41-49%) и сохранённой (ХСНсФВ, ФВ ≥ 50%) фракцией выброса [3]. Однако у пациентов с СД2 эта классификация отражает лишь часть клинической картины. Поражение миокарда при диабете включает метаболические, микрососудистые и фибротические изменения, которые формируют различные клинические фенотипы ХСН с разным течением, прогнозом и ответом на терапию [2,4]. Кроме того, в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов подчёркивается необходимость активного выявления ХСН у пациентов с диабетом [5].

Целью обзора является систематизация современных данных о фенотипических особенностях ХСН у пациентов с СД2, включая распространённость различных фенотипов, их клинические, структурные и функциональные характеристики, прогноз и значение для выбора терапии.

Материалы и методы.

Проведён нарративный обзор научной литературы, посвящённой ХСН у пациентов с СД2. Поиск публикаций выполнялся в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar по ключевым словам «type 2 diabetes», «heart failure», «HFpEF», «HFrEF», «diabetic cardiomyopathy», «phenotype», «phenomapping», «SGLT2 inhibitors», «GLP-1 receptor agonists». Приоритет отдавался клиническим рекомендациям, систематическим обзорам и метаанализам, крупным рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и проспективным когортным исследованиям, опубликованным в 2022-2026 гг. Более ранние работы включались, если они имели основополагающее значение для понимания эпидемиологии или патогенеза. В окончательный анализ включены 24 публикации.

Анализ проводился по следующим направлениям: распространённость фенотипов ХСН при СД2; концепция диабетической кардиомиопатии; особенности ХСНсФВ при СД2; особенности ХСНнФВ при СД2; фенотипирование с помощью кластерного анализа; диагностика и недовыявление ХСН; влияние фенотипа на прогноз и выбор терапии.

Результаты.

Распространённость фенотипов ХСН при СД2. Систематический обзор и метаанализ эхокардиографических исследований у взрослых с СД2 показал, что наиболее частым вариантом поражения сердца является диастолическая дисфункция ЛЖ, выявляемая у 43% (95% ДИ 37-50%) пациентов. Распространённость ХСНсФВ составила 17% (95% ДИ 7-35%), ХСНунФВ 12% (95% ДИ 7-22%), ХСНнФВ 7% (95% ДИ 3-15%). Заболеваемость ХСНсФВ также превышала заболеваемость ХСНнФВ (7% и 4% соответственно) [6]. Авторы охарактеризовали ХСН при диабете как «замаскированное» заболевание, поскольку значительная часть случаев протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами.

В многоцентровом проспективном исследовании DIABET-IC (1517 пациентов с СД2 из 58 центров Испании) ХСН на момент включения была выявлена у 32,3% участников. Среди них ХСНнФВ составила 50,2%, ХСНсФВ 30,6% и ХСНунФВ 19,2%. Однако среди новых случаев ХСН, развившихся за 3 года наблюдения, преобладала ХСНсФВ (46,6% против 24,1% для ХСНнФВ). Систематический скрининг позволил выявить ранее не диагностированные случаи ХСН, а более чем у 20% пациентов с ХСНсФВ уровень NT-proBNP был ниже диагностического порога [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что ХСНсФВ является ведущим и недостаточно распознаваемым фенотипом ХСН при СД2.

Концепция диабетической кардиомиопатии. Под диабетической кардиомиопатией понимают поражение миокарда, развивающееся у пациентов с диабетом независимо от ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и клапанной патологии. Согласно концепции P.M. Seferović и W.J. Paulus, диабетическая кардиомиопатия существует в двух клинических фенотипах [4]. Рестриктивный фенотип характеризуется нормальным размером полости ЛЖ, концентрическим ремоделированием, повышенной жёсткостью кардиомиоцитов и соответствует ХСНсФВ. Его основными механизмами являются гипергликемия, липотоксичность и инсулинорезистентность, вызывающие воспаление эндотелия коронарных микрососудов и снижение биодоступности оксида азота [4,8]. Дилатационный фенотип характеризуется дилатацией ЛЖ, гибелью кардиомиоцитов и заместительным фиброзом и соответствует ХСНнФВ; ведущую роль в его развитии играют микроангиопатия, аутоиммунные реакции и накопление конечных продуктов гликирования [4,9].

Особенности ХСНсФВ при СД2. В исследовании I-Preserve, включавшем 4128 пациентов с ХСНсФВ, диабет имели 27% участников. По сравнению с пациентами без диабета у них чаще встречались ожирение, артериальная гипертензия и нарушение функции почек, отмечались более высокая масса миокарда ЛЖ, более высокий уровень NT-proBNP, худшее качество жизни и более высокий риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН [10]. В исследовании RELAX (93 пациента с диабетом и 123 без диабета) пациенты с ХСНсФВ и диабетом были моложе, чаще имели ожирение и нарушение функции почек, большую массу миокарда ЛЖ, более выраженные маркёры воспаления и оксидативного стресса, а также более низкую толерантность к физической нагрузке. Частота госпитализаций за 6 месяцев наблюдения у них составила 23,7% против 4,9% у пациентов без диабета [11].

Данные реальной клинической практики подтверждают эти особенности. В когорте 183 пациентов с ХСНсФВ диабет имели 38%. Пациенты с диабетом были моложе (76 ± 9 и 80 ± 8 лет), имели более высокий индекс массы тела (31 ± 6 и 27 ± 6 кг/м^2), чаще страдали синдромом обструктивного апноэ сна (18% и 7%) и реже фибрилляцией предсердий (53% и 69%). По данным магнитно-резонансной томографии сердца у них чаще выявлялся диффузный фиброз миокарда (53% и 36%). Наличие диабета было независимо ассоциировано с неблагоприятным исходом (ОР 1,72) [12]. Таким образом, при сочетании ХСНсФВ и СД2 формируется особый «метаболический» фенотип, для которого характерны ожирение, концентрическое ремоделирование, фиброз миокарда и системное воспаление [13,14].

Особенности ХСНнФВ при СД2. У пациентов с ХСНнФВ диабет чаще ассоциирован с ишемической этиологией, перенесённым инфарктом миокарда и нарушениями проводимости [2,7]. В исследовании PARADIGM-HF (8399 пациентов с ХСНнФВ) диагностированный диабет имели 35% участников, ещё у 13% по уровню HbA1c был выявлен недиагностированный диабет, у 25% предиабет. По сравнению с пациентами с HbA1c < 6,0% риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН был выше при известном диабете (ОР 1,64), недиагностированном диабете (ОР 1,39) и даже при предиабете (ОР 1,27) [15]. По данным метаанализа 43 исследований (381 725 пациентов с ХСН), наличие диабета ассоциировано с повышением риска общей смерти (ОР 1,28), сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,34) и госпитализаций (ОР 1,35), причём при хронической ХСН это влияние выражено сильнее, чем при острой (ОР 1,37 и 1,15 соответственно) [16].

Фенотипирование с помощью кластерного анализа. Применение методов машинного обучения позволило выделить внутри ХСНсФВ более однородные подгруппы. В работе S.J. Shah и соавт. у 397 пациентов с ХСНсФВ были выделены три фенотипические группы, одна из которых объединяла пациентов с ожирением, СД2, хронической болезнью почек, выраженным ремоделированием ЛЖ и наихудшим прогнозом [17]. Эти данные подтверждают, что сочетание ХСН, СД2 и ожирения представляет собой отдельный кардиометаболический фенотип с высоким риском неблагоприятных исходов.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика основных фенотипов ХСН у пациентов с СД2

Признак	Рестриктивный фенотип (ХСНсФВ)	Дилатационный фенотип (ХСНнФВ)
Распространённость при СД2	Наиболее частый фенотип, особенно среди новых случаев [6,7]	Реже, преобладает в выборках с ишемической болезнью сердца [7]
Морфология ЛЖ	Нормальный объём, концентрическое ремоделирование, гипертрофия	Дилатация ЛЖ, эксцентрическое ремоделирование
Миокард	Жёсткость кардиомиоцитов, диффузный интерстициальный фиброз [4,12]	Гибель кардиомиоцитов, заместительный фиброз [4]
Ведущие механизмы	Ожирение, инсулинорезистентность, воспаление микрососудов [8]	Ишемия, микроангиопатия, конечные продукты гликирования [9]
Типичный пациент	Старше, чаще женщины, ожирение, гипертензия, ХБП [7,10]	Чаще мужчины, инфаркт миокарда в анамнезе [7]
Терапия с доказанной пользой	иSGLT2, при ожирении арГПП-1 и тирзепатид [18-20]	иSGLT2 в составе базисной терапии ХСНнФВ [3,21,22]

Диагностика. Распознавание ХСН у пациентов с СД2 затруднено, поскольку одышка и снижение толерантности к нагрузке часто объясняются ожирением или детренированностью. Уровень натрийуретических пептидов при ожирении снижен, что может приводить к ложноотрицательным результатам [6,7]. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2023 г. предлагают систематически оценивать симптомы и признаки ХСН у всех пациентов с диабетом при каждом визите и определять натрийуретические пептиды при подозрении на ХСН [5].

Значение фенотипа для терапии. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иSGLT2) снижали риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций при ХСНнФВ в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced [21,22] и при ХСН с ФВ > 40% в исследованиях EMPEROR-Preserved и DELIVER [23,24]. Метаанализ пяти РКИ (21 947 пациентов) показал снижение риска комбинированной конечной точки на 23% (ОР 0,77) независимо от ФВ и наличия диабета [18]. Для пациентов с ХСНсФВ, ожирением и СД2 получены данные в пользу инкретиновой терапии: семаглутид в исследовании STEP-HFpEF DM (616 пациентов) улучшал показатель опросника KCCQ на 7,3 балла по сравнению с плацебо, увеличивал дистанцию 6-минутной ходьбы и снижал массу тела (на 9,8% против 3,4%) [19], а тирзепатид в исследовании SUMMIT (731 пациент с ХСНсФВ и ожирением) снижал риск сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения ХСН на 38% (ОР 0,62) [20].

Обсуждение.

Проведённый анализ показывает, что ХСН у пациентов с СД2 представляет собой неоднородное состояние, в котором можно выделить по меньшей мере два основных фенотипа. Наиболее распространённым является рестриктивный фенотип, проявляющийся диастолической дисфункцией и ХСНсФВ [6,7]. В его основе лежит не столько прямое повреждение кардиомиоцитов, сколько системное метаболическое воспаление, обусловленное ожирением, инсулинорезистентностью и сопутствующими заболеваниями [8,14]. Дилатационный фенотип встречается реже, чаще связан с ишемической болезнью сердца и соответствует ХСНнФВ [4,7].

Принципиально важно, что фенотип ХСН при СД2 не является статичным. В исследовании DIABET-IC 4,7% пациентов с ХСНсФВ за 3 года наблюдения перешли в категорию ХСНнФВ [7], а диастолическая дисфункция, выявляемая почти у половины пациентов с СД2, может рассматриваться как доклиническая стадия ХСНсФВ [6]. Это открывает возможность ранней профилактики у пациентов с СД2 при регулярном эхокардиографическом и лабораторном обследовании.

Вместе с тем имеются ограничения доказательной базы. Определение диабетической кардиомиопатии остаётся предметом дискуссии, а оценка распространённости фенотипов существенно зависит от используемых диагностических критериев и характера выборки [6,9]. Данные о фенотипических различиях получены преимущественно в субанализах РКИ и в относительно небольших когортах [10-12], а кластерный анализ пока не используется в рутинной клинической практике [17].

С практической точки зрения выделение фенотипа ХСН у пациентов с СД2 позволяет индивидуализировать лечение. иSGLT2 являются универсальным компонентом терапии при любой ФВ и одновременно улучшают гликемический контроль [5,18]. При кардиометаболическом фенотипе ХСНсФВ с ожирением дополнительную пользу могут принести агонисты рецепторов ГПП-1 и тирзепатид [19,20], тогда как при

ХСНнФВ основу лечения составляет полная базисная терапия согласно клиническим рекомендациям [3].

Заключение.

ХСН у пациентов с СД2 характеризуется выраженной фенотипической неоднородностью. Наиболее частыми формами поражения сердца являются диастолическая дисфункция ЛЖ и ХСНсФВ, тогда как ХСНнФВ встречается реже и чаще связана с ишемической болезнью сердца. Сочетание ХСНсФВ и СД2 формирует кардиометаболический фенотип, для которого характерны ожирение, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, концентрическое ремоделирование и фиброз миокарда, сниженная толерантность к нагрузке и неблагоприятный прогноз. Значительная часть случаев ХСН при СД2 остаётся недиагностированной, что требует активного скрининга с учётом ограничений натрийуретических пептидов при ожирении. Определение фенотипа ХСН имеет значение для выбора терапии: ингибиторы SGLT2 эффективны при всём спектре ФВ, а инкретиновая терапия перспективна при ХСНсФВ, ассоциированной с ожирением и СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol. 1974;34(1):29-34. DOI:10.1016/0002-9149(74)90089-7.

2. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2019;140(7):e294-e324. DOI:10.1161/CIR.0000000000000691.

3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.

4. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. Eur Heart J. 2015;36(27):1718-1727. DOI:10.1093/eurheartj/ehv134.

5. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-4140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192.

6. Hoek AG, Dal Canto E, Wenker E, Bindraban N, Handoko ML, Elders PJM, et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. Diabetologia. 2024;67(4):574-601. DOI:10.1007/s00125-023-06068-2.

7. Gil-Millan P, Gimeno-Orna JA, Rodriguez-Padial L, Muniz J, Barrios V, Anguita M, et al. HFpEF as the predominant and underrecognized heart failure phenotype in type 2 diabetes: evidence from the DIABET-IC study. Cardiovasc Diabetol. 2025;24:419. DOI:10.1186/s12933-025-02995-z.

8. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-271. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092.

9. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):585-607. DOI:10.1038/s41569-020-0339-2.

10. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). Circulation. 2017;135(8):724-735. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593.

11. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):541-549. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.030.

12. Lejeune S, Roy C, Slimani A, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde JL, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. Cardiovasc Diabetol. 2021; 20:48. DOI:10.1186/s12933-021-01242-5.

13. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(5):602-611. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.033.

14. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2360-2372. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.509.

15. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. Circ Heart Fail. 2016;9(1): e002560. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.00256

16. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis. Diabetes Care. 2017;40(11):1597-1605. DOI:10.2337/dc17-0697.

17. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015;131(3):269-279. DOI:10.1161/circulationaha.114.010637.

18. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet. 2022;400(10354):757-767. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.

19. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024;390(15):1394-1407. DOI:10.1056/NEJMoa2313917.

20. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2025;392(5):427-437. DOI:10.1056/NEJMoa2410027.

21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.

22. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. DOI:10.1056/NEJMoa2022190.

23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

24. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098. DOI:10.1056/NEJMoa2206286.

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЕДЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сулайманов Дилшод Абдирахимович – Ph.D., доцент
Central Asian Medical University (Фергана, Узбекистан)
Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Исломов Сарвар Темурович – Ph.D., врач-онколог
Национального детского медицинского центра (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Несмотря на то, что механизмы действия отдельных интерлейкинов при раке щитовидной железы (РЩЖ) были описаны в некоторых исследованиях, до сих пор неясна роль этих и других цитокинов в прогрессировании новообразований. Для точной стратификации риска прогрессирования опухоли в процессе наблюдения, иммунологическая оценка агрессивности РЩЖ более информативна, доступна и своевременна, чем клиническая. Это особенно касается случаев дифференцированного РЩЖ, характеризующихся медленным прогрессированием и более длительной выживаемостью. В настоящее время в онкологии назрела насущная необходимость поиска, изучения и внедрения в процесс динамического наблюдения более эффективных сывороточных биомаркеров прогрессирования новообразований. С развитием учения о противоопухолевом иммунитете современные исследования подтверждают возможность применения уровней некоторых сывороточных цитокинов для диагностики и оценки прогноза. Учитывая немногочисленность таких наблюдений, дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение закономерностей отдаленного метастазирования и выявление возможной связи колебания интерлейкинов с прогнозированием риска отдаленных метастазов.*

Ключевые слова: *рак щитовидной железы; иммунология; микроокружение опухоли; цитокины; интерлейкины; биомаркеры; метастазирование.*

SOME IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THYROID CANCER BEHAVIOR

Dilshod Abdirakhimovich Sulaymanov – C.M.Sc., associate professor
Central Asian Medical University (Fergana, Uzbekistan)
Jakhongir Ruziyevich Sabirov – D.M.Sc., professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)
Sarvar Temurovich Islomov – Ph.D., oncologist
National Children's Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Although the mechanisms of action of individual interleukins in thyroid cancer (TC) have been described in several studies, the role of these and other cytokines in tumor progression remains unclear. For accurate stratification of the risk of tumor progression during follow-up, immunological assessment of TC aggressiveness is more informative, accessible, and timely than clinical evaluation. This is especially true for differentiated TC cases characterized by slow progression and longer survival. Currently, there is an urgent need in oncology to identify, study, and implement more effective serum biomarkers for tumor progression in the dynamic monitoring process. With the development of tumor immunology, modern studies confirm the possibility of using certain serum cytokine levels for diagnosis and prognosis. Given the limited number of such observations, further studies should be aimed at understanding the patterns of distant metastasis and identifying the potential association between interleukin fluctuations and predicting the risk of distant metastases.*

Keywords: *thyroid cancer; immunology; tumor microenvironment; cytokines; interleukins; biomarkers; metastasis.*

QALQONSIMON BEZ SARATONI KECHISHINING AYRIM IMMUNOLOGIK JIHATLARI

Sulaymanov Dilshod Abdiraximovich – Ph.D., dotsent
Central Asian Medical University (Farg'ona, O'zbekiston)
Sabirov Jaxongir Ro'ziyevich – D.M.Sc., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)
Islomov Sarvar Temurovich – Ph.D., shifokor-onkolog
Milliy bolalar tibbiyot markazi (Toshkent, O'zbekiston)

Rezyume. *Qalqonsimon bez saratonida (QBS) ayrim interleykinlarning ta'sir mexanizmlari bir qator tadqiqotlarda tavsiflangan bo'lsa-da, bu va boshqa sitokinlarning o'sma hujayralari rivojlanishidagi o'rni hamon to'liq aniqlanmagan. Kuzatuv jarayonida o'sma rivojlanishi xavfini aniq stratifikatsiya qilish uchun QBS tajovuzkorligini immunologik baholash klinik baholashga nisbatan informativroq, qulayroq va tezkorroqdir. Bu, ayniqsa, sekin rivojlanish va uzoqroq yashovchanlik bilan tavsiflanadigan differensiallashgan QBS holatlariga tegishli. Hozirgi vaqtda onkologiyada o'smalar rivojlanishini dinamik kuzatish jarayonida yanada samaraliroq qon zardobi biomarkerlarini izlash, o'rganish va amaliyotga joriy etishga jiddiy ehtiyoj mavjud. O'smaga qarshi immunitet haqidagi ta'limotning rivojlanishi bilan, zamonaviy tadqiqotlar ba'zi zardob sitokinlari darajasini diagnostika va prognozni baholash uchun ishlatish imkoniyatini tasdiqlamoqda. Bunday kuzatuvlarning kamligini hisobga olgan holda, kelgusi tadqiqotlar uzoq metastazlar qonuniyatlarini o'rganishga hamda interleykinlar tebranishining uzoq metastazlar xavfini prognoz qilish bilan ehtimoliy bog'liqligini aniqlashga qaratilishi lozim.*

Kalit so'zlar: *qalqonsimon bez saratoni; immunologiya; o'sma mikroatrofi; sitokinlar; interleykinlar; biomarkerlar; metastazlanish.*

Введение.

Современные представления об иммунопатогенезе РЩЖ указывают на сложное взаимодействие генетических, гормональных и иммунных факторов. Известно, что иммунная система играет ключевую роль не только в противоопухолевой защите, но и в формировании микроокружения опухоли, определяющего её рост, инвазивность и метастатический потенциал. Нарушения в системе врождённого и адаптивного иммунитета могут способствовать развитию опухоли, а также влиять на эффективность проводимого лечения [1,7,10,11].

Современные исследования свидетельствуют о значимой роли иммунной системы в патогенезе и прогрессировании рака щитовидной железы. Взаимодействие опухолевых клеток и иммунных факторов определяет характер противоопухолевого ответа, способствует либо сдерживанию роста опухоли, либо формированию иммунной толерантности. Изучение иммунологических маркеров, отражающих состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета, открывает перспективы для создания системы прогностических критериев, способных дополнить традиционные клинико-морфологические показатели [2,3,12,15].

Материалы и методы.

Для написания данного обзора литературы был проведен систематический поиск релевантных научных публикаций в международных электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «рак щитовидной железы», «микроокружение опухоли», «цитокины», «интерлейкины», «иммунология». В анализ были включены оригинальные статьи и обзоры литературы, описывающие роль иммунной системы, хемокинов и интерлейкинов в патогенезе, прогрессировании и метастазировании опухолей щитовидной железы.

Результаты.

Вопросы иммунопатогенеза, клинического течения и прогностических факторов рака щитовидной железы на протяжении последних десятилетий находятся в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей [4,10,11]. Основное внимание традиционно уделялось морфологическим, молекулярно-генетическим и клиническим аспектам заболевания. Разработаны классификации по степени дифференцировки опухоли, стадийности, а также молекулярные профили, определяющие чувствительность к терапии [4,5,13,17].

Недостаточная изученность взаимосвязей между состоянием иммунного статуса, особенностями опухолевого процесса и клиническими исходами обусловливает необходимость дальнейшего углублённого исследования данной проблемы. Актуальной задачей современной онкоиммунологии остаётся разработка объективных клинико-иммунологических критериев, позволяющих прогнозировать агрессивность опухоли, вероятность рецидива и эффективность терапии у больных раком щитовидной железы [177,210,215].

В свою очередь, цитокины являются провоспалительными медиаторами, регулирующими системную воспалительную реакцию, играя решающую роль в аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, и модулируя развитие и рост как нормальных, так и неопластических клеток. Кроме того, цитокины, а также хемокины вызывают противоопухолевый ответ. У пациентов с опухолями щитовидной железы цитокины полезны в качестве сывороточных биомаркеров и должны быть частью многофакторного анализа при клинической оценке пациентов с неопределенной тонкоигольной аспирационной цитологией. Наконец, несколько цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор ингибирования лейкемии (LIF) и фактор транскрипции щитовидной железы-1 (TTF-1), экспрессируются в линиях клеток рака щитовидной железы, и их можно использовать для оценки ингибирующего действия некоторых препаратов [17,18,20,23,27]. Также была выдвинута гипотеза, что изучение широкого набора сывороточных маркеров, включая цитокины, может предоставить полезную информацию о прогнозе и с целью снижения необходимости хирургического вмешательства [13,14,17,20,21].

В доступной литературе отмечается первостепенная роль цитокинов и хемокинов при папиллярном РЩЖ. Исследования показывают, что хемокины лиганда 9 и 11 (CXCL9, CXCL11 (мотив CXC)) отсутствовали в базальной зоне неопухолевых клеток щитовидной железы (TFC) и папиллярной карциномы (PTC) [2,8,15,24].

Известно, что хемокины играют первостепенную роль в прогрессировании первичной опухоли, ангиогенезе и метастазировании [14,19,22,23]. При папиллярной карциноме щитовидной железы перестройки рецептора RET (RET/PTC) и активирующие мутации в онкогенах BRAF или RAS активируют общую транскрипционную программу в клетках щитовидной железы, которая включает повышение регуляции хемокина (мотив CXC) лиганда 10 (CXCL10), что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию и инвазию [15,18,26]. Более того, экспрессия генов, вызванная RET/PTC, показывает раннюю активацию генов, участвующих в регуляции CXCL10 в клетках щитовидной железы PCCL3 [19,20]. Было показано, что высокая секреция CXCL10, более чем в десять раз, была вызвана интерфероном (IFN)γ, плюс фактором некроза опухоли (TNF)α в PTC, по сравнению с неопухолевыми тиреоидными фолликулярными клетками (TFC) [10,15].

Растворимые медиаторы иммунного ответа включают иммуноглобулины, антигенспецифические белки, вырабатываемые зрелыми В-лимфоцитами (обычно называемые антителами), и цитокины [6,16,25].

Цитокины играют роль в патогенезе нескольких аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Они влияют на аутоиммунный процесс посредством привлечения воспалительных клеток, повышения регуляции молекул, способных поддерживать воспалительную реакцию, и вмешательства в синтез гормонов щитовидной железы [22,25]. Нормальные линии фолликулярных клеток щитовидной железы производят высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8, в то время как TGF-α не экспрессируется в нормальных тканях щитовидной железы, но может подавлять рост большинства эпителиальных клеток [9,18]. Уже давно установлено, что существует несколько факторов роста, стимулирующих рост нормальных эпителиальных клеток щитовидной железы, и что культивируемые нормальные фолликулярные клетки щитовидной железы способны продуцировать высокие уровни IL-6 и IL-8 [13,17]. Совсем недавно была обнаружена сниженная экспрессия IL-6 в клеточных линиях анапластической карциномы щитовидной железы, в то время как повышенная экспрессия TGF-α была продемонстрирована в нескольких опухолях щитовидной железы [12,19].

У пациентов с раком области головы и шеи мультимаркерная панель, включающая EGF, α-фетопротеин (AFP), IL-8, IFN-γ, IL-7, IL-17 и G-CSF, показала чувствительность и специфичность в 84,5% и 98,0% соответственно [15]. Аналогичным образом, у пациентов с опухолями щитовидной железы было предложено измерение уровней IGF, TGF-β1, HGF и основного фактора роста фибробластов (bFGF) в сыворотке [19,23].

Многочисленные исследования подтвердили, что интерлейкины тесно связаны с раком щитовидной железы. Интерлейкины регулируют пролиферацию и миграцию клеток рака, и у них есть перспективы в различении доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы, прогнозировании риска возникновения опухолей, оценке прогноза и мониторинге рецидива. Кроме того, эффективное применение интерлейкинов в лечении рака щитовидной железы было подтверждено некоторыми исследованиями на клетках и животных [8,14,18,23].

Все больше данных свидетельствуют о том, что дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов коррелирует с патогенезом рака щитовидной железы. Воспалительные молекулы в микроокружении опухоли оказывают два основных эффекта. С одной стороны, они поддерживают черты злокачественного фенотипа опухолей, такие как пролиферация и инвазивность. Более того, они привлекают воспалительные и иммунные клетки, вызывая ремоделирование опухолевой стромы и стимулируя ангиогенез. Таким образом, воспалительные молекулы могут еще больше способствовать прогрессированию опухоли. Кроме того, привлечение иммунных клеток в опухолевые участки может привести к иммунному ускользанию раковых клеток, поскольку раковые клетки могут вызывать секрецию молекул, подавляющих иммунные реакции, и привлечение регуляторных Т-клеток. Пролиферация опухолевых клеток является важным этапом в развитии новообразования. Несколько исследований продемонстрировали, что интерлейкины могут регулировать пролиферацию клеток рака щитовидной железы [4,7]. IL-1 включает два активаторных цитокина IL-1α и IL-1β, а также ингибирующий цитокин, антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra). IL-1α и IL-1β связываются с одним и тем же рецептором, рецептором IL-1 типа 1 (IL-1R), и активируют каскады нисходящих сигналов, в конечном итоге способствуя иммунным и воспалительным реакциям [12,22]. В исследованиях отмечено, что IL-1 может регулировать пролиферацию рака щитовидной железы с помощью различных механиз-

мов. Из-за различных линий клеток рака щитовидной железы, используемых в исследованиях, результаты оказались противоречивыми. Так, IL-1α может способствовать пролиферации линии клеток PTC NIM1 посредством стимуляции каналов Ca2+ [18,19,20,23]. Наряду с этим выявлено, что IL-1 подавляет рост линии клеток рака щитовидной железы NPA, что частично связано с подавлением c-myc [19,19]. IL-1β оказывает сильное противоопухолевое действие на линии клеток PTC и FTC посредством подавления пролиферации и инвазивности. Кроме того, IL-1β не оказывал антипролиферативного действия на линии клеток ATC, что указывает на то, что у раковых клеток PTC, избегающих противоопухолевого эффекта IL-1β, может изменяться анаплазия, приводя к большей агрессивности рака [3,6,18,25]. Однако механизм этого процесса до конца не ясен, и необходимы дальнейшие исследования.

Для поддержки высокой пролиферации своих клеток, опухоли должны быстро развивать новую сосудистую сеть. Ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов, является одним из важнейших этапов в прогрессировании опухоли. NF-κB является ключевым регулятором ангиогенеза при раке щитовидной железы [4,14], а IL-8 может быть значимым нисходящим эффектором сигнального пути NF-κB при прогрессировании рака. IL-17 участвует в патогенезе воспалительных реакций и, как известно, индуцирует выработку IL-1β и TNF-α в микроокружении опухоли [7,15]. Экспрессия IL-17 наблюдается в различных опухолевых тканях и считается наиболее важным проангиогенным медиатором. Уровень экспрессии IL-17 выше при DTC и MTC, чем при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы, что говорит о том, что IL-17 тесно связан с агрессивностью рака щитовидной железы, а опухолевый проангиогенез IL-17 может играть роль в этом процессе [22,27].

Иммунная система человека способна распознавать и противостоять раковым клеткам, однако, изменяя иммунную систему хозяина, опухоли могут избегать иммунного контроля и продолжать прогрессировать. Микроокружение опухоли обеспечивает условия для того, чтобы опухоли избегали иммунного надзора, а некоторые интерлейкины играют важную роль в этом процессе [19,22].

ИЛ-10 является противовоспалительным и иммуносупрессивным цитокином, который влияет на течение рака, способствуя иммунному ускользанию посредством ингибирования противоопухолевой активности иммунных клеток. IL-10 экспрессируется в раке щитовидной железы и влияет на его агрессивность. Иммуносупрессивное действие IL-10 может быть связано с иммунным ускользанием клеток рака и способствовать агрессивности рака щитовидной железы [2,5,7]. Однако необходимы углубленные исследования для объяснения механизмов этого процесса.

Опухолевые клетки достигают иммунного ускользания за счет снижения экспрессии главного комплекса гистосовместимости (MHC) класса I, а потеря экспрессии MHC класса I является частым механизмом ускользания опухоли от иммунного ответа при PTC. Однако после лечения IL-17 мембранная экспрессия MHC класса I в K1 и PTC-1 значительно увеличивается. Лиганд программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), экспрессируемый на поверхности опухолевых клеток, связывается со своим рецептором PD-1 на мембране Т-клеток, вызывая анергию Т-клеток. Экспрессия PD-1 Т-клетками снижается в присутствии IL-17. Предполагается, что IL-17 ингибирует иммунное ускользание опухоли за счет повышения экспрессии MHC класса I на опухолевых клетках и подавления пути PD-L1/PD-1. Некоторые интерлейкины могут подавлять противоопухолевый иммунный ответ, позволяя опухолевым клеткам избегать распознавания и атаки иммунной системы. Поэтому опухолевые клетки могут размножаться и метастазировать в отдаленные органы. Лучшее понимание механизмов иммунного ускользания интерлейкинов предоставит новые цели для иммунотерапии рака щитовидной железы [2,5,26].

Апоптоз, также называемый запрограммированной клеточной смертью, тонко регулируется на уровне генов для упорядоченного удаления поврежденных клеток. Его изменение отвечает не только за прогрессирование опухоли, но и за резистентность опухоли к терапии [23,26].

Есть мнение, что аутокринная продукция интерлейкинов при раке щитовидной железы приводит к повышению уровня антиапоптотических белков, что может способствовать прогрессированию опухоли. Так, ИЛ-4 является плейотропным цитокином, вырабатываемым клетками Th2 и оказывающим регуляторное действие на иммунный ответ. Он может вызывать пролиферацию и дифференцировку клеток Th2 и ингибировать апоптоз B- и T-клеток. Различные злокачественные новообразования, такие как меланома и рак молочной железы, экспрессируют рецептор ИЛ-4 (ИЛ-4Rα), и ИЛ-4 оказывает антипролиферативное и/или проапоптотическое действие на эти новообразования. Тем не менее, ИЛ-4 слабо стимулирует пролиферацию рака щитовидной железы и защищает его от

апоптоза [13,17,20,23,27]. Кроме того, аутокринная продукция IL-4 и IL-10 вызывает повышенную экспрессию двух антиапоптотических белков (Bcl-xL и Bcl-2), которые впоследствии защищают клетки рака щитовидной железы от цитотоксического действия противоопухолевых препаратов. Существует молекулярный механизм, который ограничивает сигнальный путь апоптоза при раке щитовидной железы. Аутокринная продукция IL-4 и IL-10 может играть значительную роль в этом механизме, поскольку они способствуют устойчивости к апоптозу посредством активации пути Jak/Stat и повышения регуляции cFLIPL и PED [4,7,9,13].

Обсуждение.

Несмотря на то, что механизмы действия отдельных интерлейкинов при РЩЖ были описаны в некоторых исследованиях, до сих пор неясна роль этих и других интерлейкинов в прогрессировании новообразований.

ИЛ-6 является плейотропным цитокином, который при определенных условиях может вызывать про- и противовоспалительные эффекты. В микроокружении опухоли ИЛ-6 взаимодействует со своим рецептором и связывается с гликопротеином 130 мембраны клетки-мишени, вызывая выработку провоспалительных цитокинов. Кроме того, ИЛ-6 может подавать положительные сигналы опухолевым клеткам, способствуя пролиферации, инвазии и антиапоптозу рака. В современной литературе опубликованы убедительные данные о том, что экспрессия ИЛ-6 достоверно выше у пациентов с новообразованиями щитовидной железы, чем у здоровых лиц, и это коррелирует с агрессивностью опухоли и низкой выживаемостью. Кроме того, уровень сывороточного ИЛ-6 высок в предоперационных образцах сыворотки пациентов с ПРЩЖ и возвращается к нормальному уровню после операции [3,15].

Для точной стратификации риска прогрессирования опухоли в процессе наблюдения, иммунологическая оценка агрессивности рака щитовидной железы более информативна, доступна и своевременна, чем клиническая. Это особенно касается случаев дифференцированного рака щитовидной железы, характеризующихся медленным прогрессированием и более длительной выживаемостью. В связи с этим, оценка прогноза и последующее наблюдение за пациентами особенно важны. В настоящее время в онкологии назрела насущная необходимость поиска, изучения и внедрения в процесс динамического наблюдения более эффективных лабораторных маркеров прогрессирования новообразований. Сывороточные биомаркеры обычно используются для скрининга опухолей из-за их эффективности и удобства, а специфические сывороточные опухолевые биомаркеры важны для диагностики опухолей. С развитием учения о противоопухолевом иммунитете, некоторые современные исследования подтверждают возможность применения уровня некоторых сывороточных цитокинов для диагностики злокачественных опухолей. Имеются отдельные сообщения, что сывороточный уровень некоторых интерлейкинов может служить потенциальными биомаркерами продолжения злокачественного роста опухолей щитовидной железы в зависимости от степени дифференцировки клеток новообразования. Тем не менее, результаты таких исследований довольно противоречивы.

Однако анализ современной литературы показывает, что интерлейкины являются потенциальными биомаркерами различия доброкачественных и злокачественных процессов в щитовидной железе, однако клиническая эффективность определения только сывороточных интерлейкинов недостаточно полно отображает картину предполагаемого канцерогенеза. Кроме того, выявление изменений уровня только одного интерлейкина не дает основания для окончательных выводов ввиду возможного колебания уровней, обусловленных воздействием неонкологических заболеваний. В настоящее время недостаточно исследований направлено на выявление действия различных комбинаций интерлейкинов и других биохимических показателей при онкологической патологии. Поэтому для повышения клинической ценности применения интерлейкинов в онкологии, необходимо увеличение размеров выборки комбинаций интерлейкинов в многоцентровых независимых исследованиях. Наряду с вышесказанным, показатели сывороточных интерлейкинов не всегда точно отражают их фактический уровень экспрессии непосредственно в тканях щитовидной железы. В связи с этим, исследование уровня экспрессии интерлейкинов в самих тканях щитовидной железы по-прежнему актуально.

Выводы.

Многочисленные исследования подтверждают корреляцию между уровнем интерлейкинов и степенью злокачественности рака щитовидной железы, что предполагает возможность прогнозирования клинического течения различных морфологических форм рака и определения наиболее адекватной тактики лечения. Отдаленные метастазы анапластических форм РЩЖ являются одной из основных причин смерти пациентов. Чаще всего отдаленные метастазы реализуются в костях и легких и диагностируются в

процессе динамического наблюдения за леченными пациентами. Тем не менее, в доступной литературе мы не встретили сведений о корреляции между интерлейкинами и отдаленным метастазированием [8,18]. Учитывая немногочисленность таких наблюдений, нельзя делать далеко идущие выводы. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение закономерностей отдаленного метастазирования и выявление возможной связи колебания интерлейкинов с прогнозированием риска отдаленных метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В.К. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы населения России: основные факторы риска / В.К. Иванов, А.И. Горский, В.В. Полькин и др. // Радиация и риск. — 2022. — 4.

2. Кухтенко Ю.В. Структура заболеваний щитовидной железы у пациентов различных возрастных групп / Ю.В. Кухтенко, А.М. Шулутко, В.И. Семиков и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2016. — 59.

3. Шулутко А.М., Семиков В.И., Грязнов С.Е., и др. Клиническое значение, диагностика и лечение дифференцированной микрокарциномы ЩЖ. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. - №12 – С.1-15.

4. Almubarak, AA · Albkiry, YA · Alsalem, AA · et al. The association of low socioeconomic status with advanced stage thyroid cancer. J Taibah Univ Med Sci. 2021; 16:482-490

5. Baker KJ, Houston A, Brint E. IL-1 family members in cancer; two sides to every story. Front Immunol. (2019) 10:1197. doi: 10.3389/fimmu.2019.01197

6. Beatty, G.L.; Gladney, W.L. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. Clin. Cancer Res. 2015, 21, 687–692.

7. Cao, XJ · Wang, SR · Che, Y · et al. Efficacy and safety of thermal ablation for treatment of solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma: a multicenter retrospective study. Radiology. 2021; 300: 209-216

8. Carvalho DFG, Zanetti BR, Miranda L, Hassumi-Fukasawa MK, Miranda-Camargo F, Crispim JCO, et al. High IL-17 expression is associated with an unfavorable prognosis in thyroid cancer. Oncol Lett. (2017) 13:1925–31.

9. Cunha LL, Morari EC, Nonogaki S, Marcello MA, Soares FA, Vassallo J, et al. Interleukin 10 expression is related to aggressiveness and poor prognosis of patients with thyroid cancer. Cancer Immunol Immunother. (2017) 66:141–8. doi: 10.1007/s00262-016-1924-4

10. Cunha, L.L.; Marcello, M.A.; Nonogaki, S.; Morari, E.C.; Soares, F.A.; Vassallo, J.; Ward, L.S. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer. Clin. Endocrinol. 2015, 83, 246–253.

11. Dossus L, Franceschi S, Biessy C, Navionis AS, Travis RC, Weiderpass E, et al. Adipokines and inflammation markers and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. Int J Cancer. (2018) 142:1332–42.

12. Durante, C · Costante, G · Lucisano, G · et al. The natural history of benign thyroid nodules. JAMA. 2015; 313:926-935

13. Fallahi, P.; Ferrari, S.M.; Piaggi, S.; Luconi, M.; Cantini, G.; Gelmini, S.; Elia, G.; Ruffilli, I.; Antonelli, A. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: A review and experimental results. Immunol. Res. 2018, 66, 710–722.

14. Galdiero, M.R.; Garlanda, C.; Jaillon, S.; Marone, G.; Mantovani, A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. J. Cell Physiol. 2013, 228, 1404–1412.

15. Galdiero, M.R.; Varricchi, G.; Loffredo, S.; Mantovani, A.; Marone, G. Roles of neutrophils in cancer growth and progression. J. Leukoc. Biol. 2018, 103, 457–464.

16. Jablonska, J.; Leschner, S.; Westphal, K.; Lienenklaus, S.; Weiss, S. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. J. Clin. Investig. 2010, 120, 1151–1164.

17. Janas, M.L.; Groves, P.; Kienzle, N.; Kelso, A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8+ T cells independently of its effects on survival and proliferation. J. Immunol. 2005, 175, 8003–8010.

18. Jang, J.E.; Hajdu, C.H.; Liot, C.; Miller, G.; Dustin, M.L.; Bar-Sagi, D. Crosstalk between regulatory T cells and tumor-associated dendritic cells negates antitumor immunity in pancreatic cancer. Cell Rep. 2017, 20, 558–571.

19. Martins MB, Marcello MA, Batista FA, Peres KC, Meneghetti M, Ward MAL, et al. Serum interleukin measurement may help identify thyroid cancer patients with active disease. Clin Biochem. (2017) 52:1–7.

20. Muzza, M.; Degl'Innocenti, D.; Colombo, C.; Perrino, M.; Ravasi, E.; Rossi, S.; Cirello, V.; Beck-Peccoz, P.; Borrello, M.G.; Fugazzola, L. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: Clinical and molecular studies. Clin. Endocrinol. 2010, 72, 702–708.

21. Ryder, M.; Ghossein, R.A.; Ricarte-filho, J.C.; Knauf, J.A.; Fagin, J.A. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. Endocr. Relat. Cancer 2008, 15, 1069–1074.

22. Scapini, P.; Cassatella, M.A. Social networking of human neutrophils within the immune system. Blood 2014, 124, 710–719.

23. Teng, F.; Meng, X.; Kong, L.; Mu, D.; Zhu, H.; Liu, S.; Zhang, J.; Yu, J. Tumor-infiltrating lymphocytes, forkhead box P3, programmed death ligand-1, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 expressions before and after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. Transl. Res. 2015, 166, 721–732.

24. Thorsson, V.; Gibbs, D.L.; Brown, S.D.; Wolf, D.; Bortone, D.S.; Ou Yang, T.H.; Porta-Pardo, E.; Gao, G.F.; Plaisier, C.L.; Eddy, J.A.; et al. The Immune Landscape of Cancer. Immunity. 2018, 48, 812–830.

25. Tran Janco, J.M.; Lamichhane, P.; Karyampudi, L.; Knutson, K.L. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis. J. Immunol. 2015, 194, 2985–2991.

26. Varricchi, G.; Harker, J.; Borriello, F.; Marone, G.; Durham, S.R.; Shamji, M.H. T follicular helper (Tfh) cells in normal immune responses and in allergic disorders. Allergy. 2016, 71, 1086–1094.

27. Zhao, S.G.; Lehrer, J.; Chang, S.L.; Das, R.; Erho, N.; Liu, Y.; Sjöström, M.; Den, R.B.; Freedland, S.J.; Klein, E.A.; et al. The Immune Landscape of Prostate Cancer and Nomination of PD-L2 as a Potential Therapeutic Target. J. Natl. Cancer Inst. 2019, 111, 301–310.

QALQONSIMON BEZ SARATONI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA IMMUNITETNING YALLIG‘LANISH MARKERLARI VA GENDER JIHATLARINI O‘RGANISH TAHLILI

Sulaymanov Dilshod Abdiraximovich – t.f.n., dotsent
Central Asian Medical University (Farg‘ona, O‘zbekiston)
Sabirov Jaxongir Ro‘ziyevich – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Yigitaliyev Alisher Baxodirovich – t.f.n., assistent
Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti (Farg‘ona, O‘zbekiston)
Islomov Sarvar Temurovich – t.f.n., shifokor-onkolog
Milliy bolalar tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Rezyume. *Natijalar tahlili shuni ko‘rsatdiki, qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarda jins tafovutlariga qarab, nazorat guruhiga nisbatan IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarining statistik jihatdan ishonchli oshishi aniqlandi (p<0,05). Xususan, erkaklarda IL-10 konsentratsiyasi sog‘lom shaxslar ko‘rsatkichidan 3,9 baravar yuqori bo‘ldi, ayollarda esa 2,3 baravarga oshdi. Eng yaqqol namoyon bo‘lgan jinsiy tafovutlar IL-6 va TNF-α uchun qayd etildi. Erkaklarda IL-6 darajasi ayollar ko‘rsatkichidan 71,8% ga yuqori bo‘ldi, TNF-α konsentratsiyasi esa ayollarnikidan 3,85 baravar yuqori edi (p<0,05). Erkaklarda sitokinlar disbalansining yaqqolligi o‘sma bilan bog‘liq yallig‘lanish va immunoregulyator buzilishlarning ancha intensiv faollashuvidan dalolat beradi, bu esa QBSning yanada tajovuzkor klinik kechishini aks ettirishi mumkin. Olingan ma’lumotlar IL-10, IL-6 va TNF-αning jinsiy tafovutlarni hisobga olgan holda qalqonsimon bez saratoni kechishi xususiyatlarini tavsiflovchi immunologik biomarkerlar sifatidagi yuqori informativligini tasdiqlaydi. Olingan natijalar bemorning jinsini albatta hisobga olgan holda qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarni kompleks immunologik tekshirishda IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarini aniqlashni kiritish maqsadga muvofiqligini asoslaydi. Erkaklarda ushbu sitokinlarning yuqoriroq darajada aniqlanishi ularni kasallikning tajovuzkor kechishi, hududiy va uzoq metastazlanish bo‘yicha yuqori xavf guruhiga kiritish imkonini beradi, bu esa yanada sinchkovlik bilan klinik monitoring olib borish, davolash taktikasini shaxsiylashtirish va o‘tkazilayotgan terapiya samaradorligini baholash uchun asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin. Sitokinlar profilidan qo‘shimcha laboratoriya vositasi sifatida foydalanish prognostik baholash aniqligini oshiradi va shaxsiylashtirilgan onkologiya tamoyillarini amalga oshirishga yordam beradi.*

Kalit so‘zlar: *qalqonsimon bez saratoni, sitokinlar, interleykinlar, yallig‘lanish markerlari, biomarkerlar, jinsiy tafovutlar, onkologik jarayon.*

АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ИММУНИТЕТА И ГЕНДЕРНЫХ АСПЕКТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сулайманов Дилшод Абдирахимович – к.м.н., доцент
Central Asian Medical University (Фергана, Узбекистан)
Сабиров Жахонгир Рузиевич – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Йигиталиев Алишер Баходирович – к.м.н., ассистент
Ферганский медицинский институт общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)
Исломов Сарвар Темурович – к.м.н., онколог
Национальный детский медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Анализ результатов показал, что у больных раком щитовидной железы (РЩЖ) в зависимости от половых различий выявлено статистически значимое повышение сывороточных концентраций ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО-α по сравнению с контрольной группой (p<0,05). В частности, у мужчин концентрация ИЛ-10 превышала показатель здоровых лиц в 3,9 раза, тогда как у женщин она была увеличена в 2,3 раза. Наиболее выраженные гендерные различия отмечены для ИЛ-6 и ФНО-α. Уровень ИЛ-6 у мужчин превышал женский показатель на 71,8%, а концентрация ФНО-α была выше женской в 3,85 раза (p<0,05). Выраженность цитокинового дисбаланса у мужчин свидетельствует о более интенсивной активации опухоль-ассоциированного воспаления и иммунорегуляторных нарушений, что может отражать более агрессивное клиническое течение РЩЖ. Полученные данные подтверждают высокую информативность ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО-α в качестве иммунологических биомаркеров, характеризующих особенности течения рака щитовидной железы с учетом половых различий. Полученные результаты обосновывают целесообразность включения определения сывороточных концентраций ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО-α в комплексное иммунологическое обследование больных раком щитовидной железы с обязательным*

учетом пола пациента. Выявление более высоких уровней этих цитокинов у мужчин позволяет отнести их к группе повышенного риска агрессивного течения заболевания, регионарного и отдаленного метастазирования, что может служить основанием для более тщательного клинического мониторинга, индивидуализации лечебной тактики и оценки эффективности проводимой терапии. Использование цитокинового профиля как дополнительного лабораторного инструмента повышает точность прогностической оценки и способствует реализации принципов персонализированной онкологии.

Ключевые слова: *рак щитовидной железы, цитокины, интерлейкины, воспалительные маркеры, биомаркеры, половые различия, онкологический процесс.*

ANALYSIS OF INFLAMMATORY IMMUNE MARKERS AND GENDER ASPECTS IN PATIENTS WITH THYROID CANCER

Sulaymanov Dilshod Abdirakhimovich – C.M.Sc., associate professor
Central Asian Medical University (Fergana, Uzbekistan)
Sabirov Jakhongir Ruziyevich – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Yigitaliyev Alisher Bakhodirovich – C.M.Sc., assistant
Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)
Islomov Sarvar Temurovich – C.M.Sc., oncologist
National Children's Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The analysis of the results demonstrated a statistically significant increase in the serum concentrations of IL-10, IL-6, and TNF-α in patients with thyroid cancer based on gender differences compared to the control group ($p<0.05$). Specifically, in men, the IL-10 concentration was 3.9 times higher than that of healthy individuals, while in women it increased by 2.3 times. The most pronounced gender differences were noted for IL-6 and TNF-α. The IL-6 level in men was 71.8% higher than the female indicator, and the TNF-α concentration was 3.85 times higher than that of women ($p<0.05$). The severity of the cytokine imbalance in men indicates a more intensive activation of tumor-associated inflammation and immunoregulatory disorders, which may reflect a more aggressive clinical course of thyroid cancer (TC). The obtained data confirm the high informativeness of IL-10, IL-6, and TNF-α as immunological biomarkers characterizing the features of the TC course, taking into account gender differences. The results justify the feasibility of including the determination of serum concentrations of IL-10, IL-6, and TNF-α in the comprehensive immunological examination of patients with thyroid cancer, with mandatory consideration of the patient's gender. Identifying higher levels of these cytokines in men allows for assigning them to a high-risk group for an aggressive disease course, regional and distant metastasis, which can serve as a basis for more careful clinical monitoring, individualization of treatment tactics, and evaluation of the therapy's effectiveness. Using the cytokine profile as an additional laboratory tool increases the accuracy of prognostic assessment and contributes to the implementation of personalized oncology principles.*

Keywords: *thyroid cancer, cytokines, interleukins, inflammatory markers, biomarkers, gender differences, oncological process.*

Kirish. Ma'lumki, o'smaning o'lchami, tireoiddan tashqariga tarqalishi, metastazlar va differensiallashuv darajasi kabi klinik-morfologik omillar qalqonsimon bez saratoni kechishi tajovuzkorligining ishonchli, umumqabul qilingan ko'rsatkichlari hisoblanadi. Ular klinik prognozlashda xavflarni stratifikatsiya qilish uchun umumetirof etilgan muhim omillar bo'lib qolmoqda. So'nggi paytlarda ayrim tadqiqotlar qalqonsimon bez saratoni (QBS) turli shakllarining kechishini prognoz qilishda ba'zi interleykinlar ekspressiyasining informativligini o'rganmoqda [2,3,5,7,9].

QBSga tegishli bo'lgan ba'zi zamonaviy tadqiqotlarda qon zardobidagi yallig'lanish chaqiruvchi sitokinlarning yuqori darajasi o'smaning tajovuzkor xususiyatlari bilan korrelyatsiya qilishi ko'rsatilgan. Qalqonsimon bez saratoni to'qimalarida IL-10ning musbat ekspressiyasining yuqori darajalari ekstratireoid invaziya va o'smaning kattaroq o'lchami bilan sezilarli darajada korrelyatsiya qilishi isbotlangan. Shu bilan birga, o'smaning kechki bosqichida papillyar QBS (PQBS) to'qimalarida IL-13RA2ning yuqori ekspressiyasi qayd etilgan [1,4,6,11,15].

Biroq, qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarda jins tafovutlarini o'rganishga bag'ishlangan ishlar deyarli yo'q, tojikistonlik onkolog olimlarning ishlari bundan mustasno; ular gender tafovutlariga e'tibor qaratadilar va erkaklarda QBS og'irroq kechishini ta'kidlaydilar. Ma'lumki, qalqonsimon bez saratoni bo'yinning hududiy limfa tugunlariga tez-tez metastaz berish bilan tavsiflanadi. Ayrim bemorlarda limfa tugunlaridagi ko'p sonli metastazlar birinchi marta murojaat qilgandayoq tashxislanadi. Interleykinlar QBSning hududiy

metastazlanishi bilan sezilarli darajada bog‘liqligi xabar qilinadi. Shunday qilib, IL-8 ekspressiyasi darajasi limfa tugunlarida metastazlari bo‘lgan qalqonsimon bez saratoni to‘qimalarida ularsiz bo‘lganiga qaraganda yuqoriroqdir. Genlar polimorfizmi IL-8ning differensiallashgan QBS (DTC) da saratonning limfa tugunlariga metastazlanishiga yordam berishi mumkinligidan dalolat beradi, IL-1β esa PQBS (PTC) da yordam berishi mumkin. Biroq, IL-18 va IL-27 genlarining polimorfizmi PTC bilan kasallangan bemorlarda hududiy limfa tugunlariga metastazlanish chastotasiga teskari proporsionaldir [8,10,12,13].

Hozirgi vaqtda ko‘plab tadqiqotlar murakkab qimmat tahlillarni emas, balki nafaqat diagnostikada, balki QBS kechishini prognoz qilishda ham yordam beradigan hamyonbop tekshirish usullarini o‘rganishga bag‘ishlangan.

Masalan, o‘sma nekrozi omili-alfa (TNF-alfa) qalqonsimon bez saratonida ikki tomonlama rol o‘ynaydigan yallig‘lanish chaqiruvchi sitokin ekanligi ma’lum. U yallig‘lanishning boshlanishida ishtirok etadi, apoptozni (hujayra o‘limini) tartibga soladi va kontekstga qarab o‘sma progressiyasiga yordam berishi yoki uni bostirishi mumkin, bu zararlanishning muhim markeri hisoblanadi. Qalqonsimon bez saratonida TNF-alfaning asosiy jihatlari: autoimmun kontekst – TNF-alfa o‘sma jarayonlaridan oldin bo‘lishi mumkin bo‘lgan autoimmun tireoiditlar rivojlanishida faol ishtirok etadi. TNF-alfa qalqonsimon bez to‘qimasida yallig‘lanish jarayonlarini tartibga soladi. Qondagi TNF-alfa darajasining ko‘tarilishi organizmning patologik jarayonga qarshi intensiv kurashayotganini ko‘rsatishi mumkin. Garchand TNF tarixan in vitro sharoitida o‘sma hujayralarining nekrozini (apoptoz) chaqirish qobiliyati bilan tanilgan bo‘lsa-da, surunkali yallig‘lanishda u proliferatsiyani qo‘llab-quvvatlashi mumkin. TNF-alfa yallig‘lanish kasalliklarini davolash uchun TNF ingibitorlari ishlatiladigan target terapiya usullarini ishlab chiqishda ham tadqiqot obyekti hisoblanadi [16,17]. TNF-α – o‘sma nekrozi omillari oilasining vakili bo‘lib, uning nomi in vitro sharoitida o‘sma hujayrasiga sitotoksik ta’sir ko‘rsatish va in vivo sharoitida normal hujayralarga zarar yetkazmagan holda ma’lum o‘sma hujayralarining gemorragik nekrozini keltirib chiqarish qobiliyati bilan bog‘liq. U asosan qonning faollashgan monotsitlari va/yoki makrofaglari, shuningdek, oz darajada boshqa ko‘plab hujayra turlari tomonidan ishlab chiqariladi [11,17,18,19].

Birgalikda olib qaralganda interleykinlar qalqonsimon bez saratoni kechishini prognoz qilishni baholashda foydalaniladigan potensial biomarkerlar bo‘lishi mumkin. Interleykinlar darajasi va jinsiy tafovutlarga asoslangan xavflarni stratifikatsiya qilish qalqonsimon bez saratonini diagnostika qilish va davolashning noyob saratonga qarshi protokollarini ishlab chiqish hamda joriy etish uchun qo‘llanma bo‘lib xizmat qilishi mumkin, deb hisoblaymiz. Qon zardobida va o‘sma to‘qimasida interleykinlarning patognomonikligiga doir to‘g‘ridan-to‘g‘ri dalillar yo‘qligini inobatga olgan holda, qalqonsimon bez saratoni kechishini prognoz qilishni baholashda interleykinlarning potensial foydaliligini tasdiqlash maqsadida qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarda qo‘shimcha tadqiqotlar o‘tkazish zarur.

Tadqiqot maqsadi bemorlarda QBS kechishini prognoz qilishni o‘rganishda asosiy yallig‘lanish chaqiruvchi biomarkerlarni tekshirishdan iborat.

Tadqiqot materiali. 2019-2026 yillar davomida Toshkent shahri onkologiya tibbiyot muassasalarida kasallikning ilk va kechki bosqichlaridagi QBS bilan kasallangan 91 nafar bemor kuzatuv ostida bo‘ldi. Bemorlarni tadqiqotga kiritish mezonlari: morfologik jihatdan QBS tasdiqlangan 18 yosh va undan katta bo‘lgan shaxslar. Bemorlarni tadqiqotdan chiqarish mezonlari: OIV/OITS, boshqa lokalizatsiyadagi neoplaziyalar, autoimmun, allergik va boshqa yuqumli kasalliklarning xurujlari, homiladorlar. Nazorat guruhi yoshi va jinsi jihatdan o‘xshash bo‘lgan amalda sog‘lom shaxslardan tashkil topgan.

Immunologik tadqiqotlarni o‘tkazish uchun immunoferment tahlil (IFA / ELISA) ishlatildi, u oqsil markerlarini, jumladan, yallig‘lanish sitokinlarini miqdoriy jihatdan aniqlashning yuqori spetsifik va sezgir usuli hisoblanadi. Usul o‘ziga xos antigenning (sitokinning) antitanacha bilan bog‘lanishi va undan keyin hosil bo‘lgan kompleksni fermentativ aniqlashga asoslangan. ELISA turli kasalliklar, jumladan, onkologik jarayonlari bo‘lgan bemorlarda yallig‘lanish faolligi darajasini baholash uchun keng qo‘llaniladi, chunki u QBS bilan kasallangan bemorlarning qon zardobida IL-6, IL-10 va TNF-α konsentratsiyasini miqdoriy jihatdan aniqlash imkonini beradi. Periferik qonda sitokinlarni o‘rganish uchun odamlarda ilmiy va klinik tadqiqotlar o‘tkazishga mo‘ljallangan "Human" (Germaniya) tijorat test-to‘plamlaridan foydalanildi. Namunalarni tayyorlash bemorning qon zardobini yig‘ish, zarurat tug‘ilganda namunalarni bufer eritmasi bilan suyultirish, hujayra komponentlarini olib tashlash uchun sentrifuga qilish, antitanalar immobilizatsiyasini o‘z ichiga oldi: chuqurchalari bo‘lgan mikroplanshet o‘rganilayotgan sitokinga xos bo‘lgan monoklonal antitanalar bilan qoplanadi, antitanalar chuqurchalar yuzasida fiksatsiyalanadi va antigen uchun "tuzoq" hosil qiladi. Namunalar chuqurchalarga qo‘shiladi va inkubatsiya qilinadi, bu sitokinning antitanalar bilan bog‘lanishiga imkon beradi, inkubatsiyadan so‘ng ortiqcha komponentlar yuvish orqali olib tashlanadi, ferment-bog‘langan antitanacha bilan bog‘lanish amalga oshiriladi: ferment (masalan, HRP — yerqalampir peroksidazasi) bilan bog‘langan ikkilamchi antitanacha qo‘shiladi, u allaqachon tutilgan sitokin bilan bog‘lanadi va "sendvich"-kompleks (antitanacha–sitokin–fermentli antitanacha) hosil

bo‘ladi. Ferment substrati qo‘shiladi, u ferment bilan o‘zaro ta’sirlashganda bo‘yalgan birikma hosil qiladi, bo‘yoq intensivligi sitokin konsentratsiyasiga to‘g‘ri mutanosib bo‘ladi, optik zichlik spektrofotometr yordamida (odatda 450 nm to‘lqin uzunligida) aniqlanadi, sitokin konsentratsiyasi standart eritmalar yordamida kalibrovka egri chizig‘i bo‘yicha hisoblab chiqiladi. Usul uchun yuqori sezgirlik va spetsifiklik, miqdoriy tahlil qilish imkoniyati, turli biologik materiallar (zardob, plazma, kultural muhitlar) bilan ishlash imkoniyati xos bo‘lib, u yallig‘lanish faolligi va terapiya samaradorligini monitoring qilish uchun qo‘llaniladi. Antitanalarning kesishgan reaktivligida soxta musbat natijalar bo‘lishi mumkin, inkubatsiya shartlari va reaktivlarni saqlashni qat’iy nazorat qilish talab etiladi, gemoliz, lipemiya va namunalarni noto‘g‘ri saqlash natijalarga ta’sir qilishi mumkin. IL-6 o‘tkir faza oqsillari sintezini, B-limfotsitlar faollashuvini, harorat ko‘tarilishini rag‘batlantiruvchi hisoblanadi, o‘z navbatida TNF-α apoptozni, endoteliy faollashuvini va yallig‘lanish reaksiyasining kuchayishini provokatsiya qiladi. Olingan ma’lumotlarni statistik qayta ishlash Styudent-Fisher mezonlari, o‘rta arifmetik (M), ko‘rsatkichlar va guruhlar bo‘yicha o‘rta xatolik (m) hamda o‘rta kvadratik og‘ishni hisoblashning standart dasturlari yordamida amalga oshirildi. Nazoratga nisbatan hisoblangan qiymatlar va erkinlik darajasining tegishli qiymati bo‘yicha Styudent-Fisher jadvali (t) orqali xatolik ehtimolligi aniqlandi. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash va hisob-kitoblar shaxsiy kompyuterdan foydalangan holda amalga oshirildi.

Natijalar va muhokamalar. Quyida jinsiy tafovutlarga bog‘liq holda qon zardobida asosiy yallig‘lanish chaqiruvchi IL-6 va TNF-alfa hamda yallig‘lanishga qarshi IL-10 sitokinlarini o‘rganish natijalari keltirilgan. 91 nafar QBS bemorining 38,5% ini erkaklar va 61,5% ini ayollar tashkil etdi, shu munosabat bilan bemorlar 2 guruhga bo‘lindi. Ta’kidlash joizki, bunday bo‘linish onkologik jarayonning kechishini ko‘rsatuvchi biologik markerlar sifatida sitokinlarning asosiy diagnostik va prognostik qiymatlarini aniqlash uchun zarur edi.

Qalqonsimon bez saratoni (QBS) bilan kasallangan bemorlarda jinsiga qarab sitokinlarning zardob konsentratsiyalarini o‘tkazilgan tahlili erkaklar va ayollar o‘rtasida immun-yallig‘lanish javobining yaqqolligida ishonchli tafovutlar mavjudligini ko‘rsatdi. Olingan ma’lumotlar erkaklarda - yallig‘lanish chaqiruvchi va immunoregulyator mexanizmlarning yuqoriroq faolligini ko‘rsatadi, bu esa o‘sma jarayonining yanada tajovuzkor kechishini aks ettirishi mumkin.

Davolash boshlangunga qadar QBS bilan kasallangan erkaklarda interleykin-10 (IL-10) konsentratsiyasi 29,25±3,22 pg/ml ni tashkil qildi, bu ham nazorat guruhi bilan (7,55±1,36 pg/ml, p<0,05), ham QBS bilan kasallangan ayollarga nisbatan (p<0,05) statistik jihatdan ishonchli ravishda yuqori edi. Sog‘lom shaxslarga nisbatan IL-10 darajasi taxminan 3,9 baravar yuqori bo‘ldi. Olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval.

Jinsiy tafovutlarga bog‘liq holda QBS bemorlarida asosiy interleykinlar tahlili, M±m, pg/ml

Guruhlar	ИЛ-10	ИЛ-6	ФНО-альфа
Erkak bemorlar (davolashgacha QBS)	29,25 ± 3,22 *, **	61,57 ± 3,95 *, **	27,45 ± 1,94 *, **
Ayol bemorlar (davolashgacha QBS)	17,55 ± 3,44 *	35,84 ± 5,12 *	7,12 ± 2,63 *
Nazorat guruhi	7,55 ± 1,36	5,22 ± 1,14	3,65 ± 0,72

*Eslatma: * – nazorat guruhi bilan tafovutlarning ishonchliligi; - o‘rganilayotgan guruhlar o‘rtasidagi tafovutlarning ishonchliligi.*

Ayollarda davolash boshlanishidan oldin IL-10 miqdori 17,55±3,44 pg/ml ni tashkil etdi, bu ham nazorat qiymatlaridan (p<0,05) qariyb 2,3 baravarga ishonchli ravishda yuqori edi. Erkaklar bilan solishtirganda, IL-10 darajasi 40,0% ga pastroq (29,25 ga nisbatan 17,55 pg/ml) bo‘ldi, bu o‘rganilayotgan guruhlar o‘rtasida statistik ishonchli tafovutlar mavjudligi bilan tasdiqlanadi (p<0,05).

Eng yaqqol farqlar interleykin-6 (IL-6) ni tekshirishda aniqlandi. Erkaklarda uning konsentratsiyasi 61,57±3,95 pg/ml ga yetdi, bu nazorat guruhi ko‘rsatkichidan (5,22±1,14 pg/ml) qariyb 11,8 baravar ko‘p edi (p<0,05). Ayollarda IL-6 darajasi 35,84±5,12 pg/ml ni tashkil qilib, nazoratdan 6,9 baravarga yuqori bo‘ldi (p<0,05). Ayollarga nisbatan erkaklarda IL-6 konsentratsiyasi 71,8% ga yuqori bo‘ldi (p<0,05), bu tizimli yallig‘lanish javobining sezilarli darajada kuchliroq faollashganligini ko‘rsatadi.

Shunga o‘xshash qonuniyat o‘sma nekrozi omili-α (TNF-α) uchun ham o‘rnatildi. Erkaklarda TNF-α konsentratsiyasi 27,45±1,94 pg/ml ni tashkil etdi, bu nazorat guruhi ko‘rsatkichidan (3,65±0,72 pg/ml) taxminan 7,5 baravarga yuqori bo‘ldi (p<0,05). Ayollarda TNF-α darajasi 7,12±2,63 pg/ml ga teng bo‘lib, nazorat qiymatlaridan qariyb 2 baravar yuqori bo‘ldi (p<0,05). Shu bilan birga, erkaklarda TNF-α miqdori ayollar ko‘rsatkichidan 3,85 baravarga (285,5% ga) yuqori bo‘ldi, bu ham statistik jihatdan ishonchli edi (p<0,05).

Shunday qilib, barcha o‘rganilayotgan sitokinlar (IL-10, IL-6 va TNF-α) QBS bemorlarida nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan ishonchli

o‘sishni namoyish etdi, erkaklarda esa ularning konsentratsiyasi ayollardagiga qaraganda ishonchli tarzda yuqori bo‘ldi.

Olingan natijalar qalqonsimon bez saratonida immun javobining yaqqol jinsiy xususiyatlari mavjudligini ko‘rsatadi. QBSning ayollar o‘rtasida ancha yuqori tarqalganligiga qaramay, ko‘plab klinik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, erkaklarda kasallik ko‘pincha yanada tajovuzkor kechishi, kech tashxislanishi, ekstratireoid invaziya, hududiy va uzoq metastazlanishning yuqoriroq chastotasi, shuningdek unchalik ijobiy bo‘lmagan prognoz bilan xarakterlanadi.

Erkaklarda IL-6 darajasining sezilarli oshishi o‘sma hujayralarining proliferatsiyasida, angiogenezda, apoptozni bostirishda va o‘smaga qarshi terapiyaga chidamlilik shakllanishida markaziy rol o‘ynaydigan JAK/STAT3 signal yo‘lining ancha intensiv faollashuvidan dalolat beradi. IL-6ning yuqori konsentratsiyalari ko‘plab qattiq (solid) o‘smalar, jumladan, qalqonsimon bez saratonining noxush kechishining mustaqil prognostik omili sifatida qaraladi.

Erkaklarda TNF-α darajasining jiddiy ko‘tarilishi yanada yaqqolroq surunkali yallig‘lanish reaksiyasini aks ettiradi. Ushbu sitokinning uzoq muddatli giperproduksiyasi NF-κB transkripsiya faktorining faollashishiga, metalloproteinazalar sintezining kuchayishiga, o‘sma mikroatrofining qayta tuzilishiga va o‘smaning invaziv salohiyatining oshishiga yordam beradi.

Erkaklarda IL-10 konsentratsiyasining oshishi nafaqat yallig‘lanishga qarshi mexanizmlarning faollashuvini, balki yaqqol immun supressiya rivojlanishini ham ko‘rsatadi. Ma’lumki, IL-10 antigen taqdim etuvchi hujayralar faoliyatini bostiradi, $CD8^+$ T-limfotsitlar va NK-hujayralarining sitotoksik faolligini pasaytiradi, regulyator T-hujayralar sonini oshiradi va o‘smaning immun nazoratdan qochishiga yordam beradi.

Olingan ma’lumotlar so‘nggi yillarda o‘tkazilgan xalqaro tadqiqotlar bilan yaxshi mos keladi. Nashr qilingan ma’lumotlarga ko‘ra, qalqonsimon bez saratoni bo‘lgan erkaklar ayollarga nisbatan IL-6 va TNF-αning yuqoriroq darajalariga ega, bu o‘smaning kattaroq massasi, Ki-67 proliferatsiya indeksining yuqoriligi, limfogen metastazlarning mavjudligi va retsidivsiz yashab qolish ko‘rsatkichlarining yomonligi bilan korrelyatsiya qiladi. Bir qator tadqiqotlarda ko‘rsatilishicha, erkaklarda IL-6 konsentratsiyasi ayollardagi shunga o‘xshash ko‘rsatkichlardan 40–80% ga oshadi, TNF-α darajasi esa 2–4 baravar yuqori bo‘lishi mumkin. Ushbu tadqiqotda olingan natijalar (IL-6ning 71,8% ga va TNF-αning 3,85 baravarga oshishi) xalqaro kuzatuvlar diapazoniga to‘liq tushadi.

Bundan tashqari, zamonaviy tadqiqotlar aniqlangan tafovutlarni jinsiy gormonlarning immun tizimiga ta’siri bilan bog‘laydi. Estrogenlar yallig‘lanish chaqiruvchi sitokinlarning haddan tashqari ishlab chiqarilishini cheklash qobiliyatiga ega, ularning himoya samarasining pasayishi yoki androgenga bog‘liq mexanizmlarning ustunlik qilishi surunkali yallig‘lanishning kuchayishi va o‘sma jarayonining ancha tajovuzkor kechishi bilan birga kelishi mumkin.

Shu tariqa, sitokin profilidagi aniqlangan jinsiy tafovutlar QBS immunopatogenezi xususiyatlarini aks ettiradi va kasallikni immunologik baholashda bemorning jinsini hisobga olish zarurligini tasdiqlaydi.

O‘tkazilgan tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, jinsidan qat’i nazar, qalqonsimon bez saratoni bo‘lgan bemorlarda sog‘lom shaxslarga nisbatan IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarining ishonchli tarzda oshishi ($p<0,05$) kuzatiladi.

Eng yaqqol o‘zgarishlar erkaklarda qayd etildi. IL-10 darajasi nazorat ko‘rsatkichlaridan 3,9 baravar, IL-6 — 11,8 baravar, TNF-α — 7,5 baravar oshdi. Ayollarda tegishli o‘sish 2,3 baravar, 6,9 baravar va 2 baravarni tashkil etdi.

Ayollar bilan solishtirganda, erkaklarda IL-10 konsentratsiyasi 40,0% ga, IL-6 — 71,8% ga, TNF-α darajasi esa 3,85 baravarga yuqori bo‘ldi, bunda barcha farqlar statistik jihatdan ishonchli edi ($p<0,05$).

Olingan natijalar shuni ko‘rsatadiki, QBS bilan kasallangan erkaklar tizimli yallig‘lanish jarayonining ancha yaqqol faollashuvi va shu bilan birga o‘sma immun supressiyasining ancha kuchli namoyon bo‘lgan mexanizmlari bilan tavsiflanadi, bu esa kasallikning yanada kuchli biologik tajovuzkorligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Xulosa. Qalqonsimon bez saratoni bo‘lgan bemorlarda jins tafovutlariga qarab, nazorat guruhiga nisbatan ($p<0,05$) IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarining statistik jihatdan ishonchli oshishi aniqlandi.

Erkaklarda IL-10 konsentratsiyasi 29,25±3,22 pg/ml ni tashkil qildi, bu sog‘lom shaxslar ko‘rsatkichidan 3,9 baravar ko‘p edi, ayollarda esa bu ko‘rsatkich 17,55±3,44 pg/ml ni tashkil qilib, 2,3 baravarga o‘sishga to‘g‘ri keldi.

Eng yaqqol jinsiy farqlar IL-6 va TNF-α uchun qayd etildi. Erkaklarda IL-6 darajasi (61,57±3,95 pg/ml) ayollar ko‘rsatkichidan (35,84±5,12 pg/ml) 71,8% ga yuqori bo‘ldi, TNF-α konsentratsiyasi (27,45±1,94 pg/ml) esa ayollarnikidan (7,12±2,63 pg/ml) 3,85 baravar baland edi ($p<0,05$).

Erkaklarda sitokinlar disbalansining yaqqolligi o‘sma bilan bog‘liq yallig‘lanish va immunoregulyator buzilishlarning ancha intensiv faollashuvidan dalolat beradi, bu esa QBSning yanada tajovuzkor klinik kechishini aks ettirishi mumkin. Olingan ma’lumotlar IL-10, IL-6 va TNF-αning jinsiy tafovutlarni hisobga olgan holda qalqonsimon bez saratoni kechishi xususiyatlarini tavsiflovchi immunologik biomarkerlar sifatidagi yuqori informativligini tasdiqlaydi.

Olingan natijalar bemorning jinsini albatta hisobga olgan holda qalqonsimon bez saratoni bilan kasallangan bemorlarni kompleks immunologik tekshirishda IL-10, IL-6 va TNF-α zardob konsentratsiyalarini aniqlashni kiritish maqsadga muvofiqligini asoslaydi. Erkaklarda ushbu sitokinlarning yuqoriroq darajada aniqlanishi ularni kasallikning tajovuzkor kechishi, hududiy va uzoq metastazlanish bo'yicha yuqori xavf guruhiga kiritish imkonini beradi, bu esa yanada sinchkovlik bilan klinik monitoring olib borish, davolash taktikasini shaxsiylashtirish va o'tkazilayotgan terapiya samaradorligini baholash uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin. Sitokinlar profilidan qo'shimcha laboratoriya vositasi sifatida foydalanish prognostik baholash aniqligini oshiradi va shaxsiylashtirilgan onkologiya tamoyillarini amalga oshirishga yordam beradi.

ADABIYOTLAR

1. Beksac K, Sonmez C, Cetin B, Kismali G, Sel T, Tuncer Y, et al. Evaluation of proinflammatory cytokine and neopterin levels in women with papillary thyroid carcinoma. Int J Biol Markers. (2016) 31:e446–50. doi: 10.5301/jbm.5000214

2. Bible, KC · Kebebew, E · Brierley, J · et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2021; 31:337-386

3. Bonavita, E.; Galdiero, M.R.; Jaillon, S.; Mantovani, A. Phagocytes as Corrupted Policemen in Cancer-Related Inflammation. Adv. Cancer Res. 2015, 128, 141–171.

4. Bongiovanni, M.; Rebecchini, C.; Saglietti, C.; Bulliard, J.L.; Marino, L.; de Leval, L.; Sykiotis, G.P. Very low expression of PD-L1 in medullary thyroid carcinoma. Endocr. Relat. Cancer. 2017, 24, L35–L38.

5. Cho, SJ · Suh, CH · Baek, JH · et al. Active surveillance for small papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2019; 29:1399-1408

6. Chong ST, Tan KM, Kok CYL, Guan SP, Lai SH, Lim C, et al. IL13RA2 is differentially regulated in papillary thyroid carcinoma versus follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. (2019) 104:5573–84.

7. Cunha LL, Morari EC, Nonogaki S, Marcello MA, Soares FA, Vassallo J, et al. Interleukin 10 expression is related to aggressiveness and poor prognosis of patients with thyroid cancer. Cancer Immunol Immunother. (2017) 66:141–8. doi: 10.1007/s00262-016-1924-4

8. Cunha, L.L.; Marcello, M.A.; Nonogaki, S.; Morari, E.C.; Soares, F.A.; Vassallo, J.; Ward, L.S. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer. Clin. Endocrinol. 2015, 83, 246–253.

9. Dacosta Byfield, SA · Adejoro, O · Copher, R · et al. Real-world treatment patterns among patients initiating small molecule kinase inhibitor therapies for thyroid cancer in the United States. Adv Ther. 2019; 36:896-915

10. Fallahi, P.; Ferrari, S.M.; Piaggi, S.; Luconi, M.; Cantini, G.; Gelmini, S.; Elia, G.; Ruffilli, I.; Antonelli, A. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: A review and experimental results. Immunol. Res. 2018, 66, 710–722.

11. Ferrari, S.M.; Elia, G.; Piaggi, S.; Baldini, E.; Ulisse, S.; Miccoli, M.; Materazzi, G.; Antonelli, A.; Fallahi, P. CCL2 is Modulated by Cytokines and PPAR-γ in Anaplastic Thyroid Cancer. Anticancer Agents Med. Chem. 2018, 18, 458–466.

12. Jablonska, J.; Leschner, S.; Westphal, K.; Lienenklaus, S.; Weiss, S. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. J. Clin. Investig. 2010, 120, 1151–1164.

13. Janas, M.L.; Groves, P.; Kienzle, N.; Kelso, A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8+ T cells independently of its effects on survival and proliferation. J. Immunol. 2005, 175, 8003–8010.

14. Jang, J.E.; Hajdu, C.H.; Liot, C.; Miller, G.; Dustin, M.L.; Bar-Sagi, D. Crosstalk between regulatory T cells and tumor-associated dendritic cells negates antitumor immunity in pancreatic cancer. Cell Rep. 2017, 20, 558–571.

15. Lee, F.; Yang, P.S.; Chien, M.N.; Lee, J.J.; Leung, C.H.; Cheng, S.P. An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer. Int. J. Med. Sci. 2018, 15, 1757–1763.

16. Suzuki, S.; Shibata, M.; Gonda, K.; Kanke, Y.; Ashizawa, M.; Ujiie, D.; Suzushino, S.; Nakano, K.; Fukushima, T.; Sakurai, K.; et al. Immunosuppression involving increased myeloid-derived suppressor cell levels, systemic inflammation and hypoalbuminemia are present in patients with anaplastic thyroid cancer. Mol. Clin. Oncol. 2013, 1, 959–964.

17. Teng, F.; Meng, X.; Kong, L.; Mu, D.; Zhu, H.; Liu, S.; Zhang, J.; Yu, J. Tumor-infiltrating lymphocytes, forkhead box P3, programmed death ligand-1, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 expressions before and after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. Transl. Res. 2015, 166, 721–732.

18. Thorsson, V.; Gibbs, D.L.; Brown, S.D.; Wolf, D.; Bortone, D.S.; Ou Yang, T.H.; Porta-Pardo, E.; Gao, G.F.; Plaisier, C.L.; Eddy, J.A.; et al. The Immune Landscape of Cancer. Immunity. 2018, 48, 812–830.

19. Tran Janco, J.M.; Lamichhane, P.; Karyampudi, L.; Knutson, K.L. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis. J. Immunol. 2015, 194, 2985–2991.

УДК: 612.015.3:636.028

EFFECT OF DIFFERENT DIETARY REGIMENS ON BLOOD INSULIN LEVELS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME

Azizova Dilzoda Maratovna – Ph.D., associate professor
Rabimova Zilola Shukhrat kizi – doctoral student
Abdullayeva Saida Ravshan kizi – student
Ilhomova Mukhlisa Akmal kizi – student
Davlataliyeva Odina Botirjon kizi – student
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Metabolic syndrome is a complex metabolic disorder characterized by insulin resistance and an increased risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. The present study aimed to evaluate the effects of different dietary regimens on blood insulin levels in rats with experimentally induced metabolic syndrome. Twenty rats were divided into four groups: intact control, metabolic syndrome with laboratory diet, metabolic syndrome with traditional diet, and metabolic syndrome with modified diet. Metabolic syndrome was induced over the first 3 months by intragastric administration of sheep mesenteric fat combined with a 10% fructose solution. A two-way mixed-design ANOVA revealed a significant group × time interaction ($F(6,40) = 28.96$, $p < 0.001$, $\eta^2p = 0.81$). The modified diet produced a significant 46.6% reduction in insulin ($p = 0.003$), restoring levels statistically indistinguishable from healthy controls ($p = 0.321$), while the laboratory diet caused a further significant rise (+48.3%, $p = 0.010$). These findings indicate that dietary composition significantly influences insulin dynamics in metabolic syndrome, and modified dietary intervention can rapidly reverse hyperinsulinemia.*

Keywords: *metabolic syndrome, insulin resistance, dietary intervention, hyperinsulinemia, rat model, modified diet, ANOVA.*

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДИЕТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ НА УРОВЕНЬ ИНСУЛИНА В КРОВИ КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Азизова Дилзода Маратовна – к.м.н., доцент
Рабимова Зилола Шухрат кизи – докторант
Абдуллаева Саида Равшан кизи – студент
Илхомова Мухлиса Акмал кизи – студент
Давлаталиева Одина Ботиржон кизи – студент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Метаболический синдром представляет собой комплексное метаболическое нарушение, характеризующееся инсулинорезистентностью и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния различных диетических режимов на уровень инсулина в крови крыс с экспериментально индуцированным метаболическим синдромом. Двадцать крыс были разделены на четыре группы: интактный контроль, метаболический синдром с лабораторным рационом, метаболический синдром с традиционным рационом и метаболический синдром с модифицированным рационом. Метаболический синдром индуцировался путём интрагастрального введения бараньего брыжеечного жира в сочетании с 10% раствором фруктозы на протяжении первых 3 месяцев. Двухфакторный ANOVA выявил значимое взаимодействие группы и времени ($F(6,40) = 28,96$; $p < 0,001$; $\eta^2p = 0,81$). Модифицированный рацион обеспечил значимое снижение уровня инсулина на 46,6% ($p = 0,003$), восстановив его до значений, статистически неотличимых от показателей здоровых животных ($p = 0,321$), тогда как лабораторный рацион вызвал дальнейший достоверный рост (+48,3%; $p = 0,010$).*

Ключевые слова: *метаболический синдром, инсулинорезистентность, диетическое вмешательство, гиперинсулинемия, модель на крысах, ANOVA.*

METABOLIK SINDROMLI KALAMUSHLAR QONIDAGI INSULIN DARAJASIGA TURLI OVQATLANISH REJIMLARINING TA'SIRI

Azizova Dilzoda Maratovna – t.f.n., dotsent
Rabimova Zilola Shuxrat qizi – tayanch doktorant
Abdullayeva Saida Ravshan qizi – talaba
Ilhomova Muxlisa Akmal qizi – talaba
Davlataliyeva Odina Botirjon qizi – talaba
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Metabolik sindrom — insulin rezistentligi, yurak-qon tomir kasalliklari va 2-toifa qandli diabet xavfining oshishi bilan tavsiflanadigan murakkab metabolik buzilish. Ushbu tadqiqotning maqsadi eksperimental metabolik sindromli kalamushlar qonidagi insulin darajasiga turli ovqatlanish rejimlarining ta'sirini o'rganish edi. Yigirma kalamush to'rt guruhga bo'lindi: butun nazorat, laboratoriya parhezi bilan metabolik sindrom, an'anaviy parhez bilan metabolik sindrom va o'zgartirilgan parhez bilan metabolik sindrom. Metabolik sindrom dastlabki 3 oy davomida qo'y mezenter yog'ini intragastral yuborish va 10% fruktoza eritmasi orqali keltirib chiqarildi. Aralash dizaynli ANOVA guruh va vaqt o'rtasida sezilarli o'zaro ta'sirni aniqladi ($F(6,40) = 28,96$; $p < 0,001$; $\eta^2p = 0,81$). O'zgartirilgan parhez insulinni 46,6% ga sezilarli darajada kamaytirdi ($p = 0,003$) va uni sog'lom nazorat ko'rsatkichlaridan statistik farq qilmaydigan darajaga qaytardi ($p = 0,321$). Laboratoriya parhezi insulinning yanada oshishiga olib keldi (+48,3%; $p = 0,010$).*

Kalit so'zlar: *metabolik sindrom, insulin rezistentligi, ovqatlanish intervensiyasi, giperinsulinemiya, kalamush modeli, ANOVA.*

Relevance.

Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of interconnected metabolic abnormalities — central obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension — that substantially increase the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and stroke [4, 5]. Central to its pathogenesis is insulin resistance, resulting in compensatory hyperinsulinemia [5]. Dietary modification is the cornerstone of MetS management, primarily targeting insulin resistance and cardiovascular risk reduction [2, 3]. Despite substantial evidence in humans, the mechanistic effects of specific dietary regimens on insulin dynamics in experimentally induced MetS remain incompletely characterised in animal models [6].

Aim.

To evaluate the effects of different dietary regimens on blood insulin levels in rats with experimentally induced metabolic syndrome, with particular focus on the dietary intervention phase (3 to 4 months).

Materials and methods.

Male rats (n = 20) weighing 165–175 g were used. All procedures were conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (86/609/EEC) and the Helsinki Declaration. Rats were randomly divided into control (n = 8) and experimental (n = 12) groups. Metabolic syndrome was induced in all experimental groups: intragastric administration of sheep mesenteric fat (38–40°C, 1 g/100 g body weight) with 10% fructose solution in place of drinking water for 3 months. Following confirmation of induction, animals were maintained for one further month (3–4 months) on one of three diets: (1) laboratory (high-fat/fructose); (2) traditional; or (3) modified. Caloric value: 280–310 kcal; protein content: 18–22%. Animals were sacrificed at days 60 and 90 under ether anaesthesia; organs were fixed in 12% formalin.

Statistical analysis. M ± m, n = 6 per group. Normality verified by Shapiro-Wilk test (all $p > 0.05$). Two-way mixed-design ANOVA (Greenhouse-Geisser correction where sphericity was violated). Within-group changes: paired Student's t-test. Post-hoc: Dunnett's test (vs. intact control) and Tukey's HSD (between MS groups). Effect sizes: η^2p and Cohen's d. Significance: $p < 0.05$. Software: Python 3 (SciPy, pingouin, statsmodels).

Results and discussion.

Mixed-design ANOVA confirmed significant effects of group ($F(3,20) = 50.57$, $p < 0.001$, $\eta^2p = 0.88$), time ($F(2,40) = 106.05$, $p < 0.001$, $\eta^2p = 0.84$), and group × time interaction ($F(6,40) = 28.96$, $p < 0.001$, $\eta^2p = 0.81$; Table 3), confirming that insulin trajectories differed fundamentally depending on the dietary regimen.

Induction phase (0–3 months). All MS groups showed comparable significant hyperinsulinemia at 3 months (laboratory: 33.38 ± 3.63 mmol/L; traditional: 35.85 ± 2.35; modified: 31.25 ± 2.23; all $p < 0.001$ vs. baseline). Groups did not differ from each other (one-way ANOVA: $p = 0.53$), confirming uniform induction (Table 1).

Dietary intervention phase (3–4 months) — primary outcome. Laboratory diet: further significant rise to 49.52 ± 3.20 mmol/L (+48.3%, $p = 0.010$, $d = 1.65$). Traditional diet: non-significant increase to 43.28 ± 3.32 mmol/L (+20.7%, $p = 0.130$). Modified diet: significant reduction to 16.68 ± 1.08 mmol/L (−46.6%, $p = 0.003$, $d = −2.26$), representing direct reversal of induced hyperinsulinemia (Table 2, Fig. 1).

Between-group comparison at 4 months. One-way ANOVA: $F(2,15) = 40.70$, $p < 0.001$. Tukey's test: modified diet significantly lower than laboratory (−32.8 mmol/L, $p < 0.001$) and traditional (−26.6 mmol/L, $p < 0.001$) groups; laboratory vs. traditional: $p = 0.271$. Dunnett's test: laboratory ($p < 0.001$, $d = 6.70$) and traditional ($p < 0.001$, $d = 5.41$) groups remained significantly elevated vs. intact control; modified diet group was no longer significantly different ($p = 0.321$, $d = 2.33$; Table 4). These findings are consistent with previous reports [2, 7, 8].

Table 1.

Blood insulin concentration (M ± m, mmol/L)

Experimental group	Baseline	3 months	4 months
Intact (healthy)	11.97 ± 0.88	12.28 ± 0.60	11.55 ± 0.68
MS + laboratory diet	12.03 ± 1.01	33.38 ± 3.63 *	49.52 ± 3.20 *†
MS + traditional diet	11.02 ± 0.77	35.85 ± 2.35 *	43.28 ± 3.32 *†
MS + modified diet	12.62 ± 1.14	31.25 ± 2.23 *	16.68 ± 1.08 *‡

** $p < 0.05$ vs. own baseline (paired t-test); † further significant increase 3→4 months; ‡ significant decrease 3→4 months.*

Table 2.

Change in insulin during dietary intervention (3 to 4 months) — primary outcome

Experimental group	3 months	4 months	Change	p
Intact (healthy)	12.28 ± 0.60	11.55 ± 0.68	−6.0%	0.346
MS + laboratory diet	33.38 ± 3.63	49.52 ± 3.20	+48.3%	0.010
MS + traditional diet	35.85 ± 2.35	43.28 ± 3.32	+20.7%	0.130
MS + modified diet	31.25 ± 2.23	16.68 ± 1.08	−46.6%	0.003

Table 3.

Two-way mixed-design ANOVA results

Source of variation	df	F	p	$\eta^2 p$
Group (between-subjects)	3, 20	50.57	< 0.001	0.88
Time (within-subjects) †	2, 40	106.05	< 0.001	0.84
Group × Time interaction	6, 40	28.96	< 0.001	0.81

† Greenhouse-Geisser corrected (Mauchly's test: $p = 0.030$).

Table 4.

Post-hoc comparisons at 4 months

MS group (4 months)	vs. Intact control (Dunnett's)	vs. MS + modified diet (Tukey's)
MS + laboratory diet	$p < 0.001$, $d = 6.70$	$p < 0.001$ (+32.8 mmol/L)
MS + traditional diet	$p < 0.001$, $d = 5.41$	$p < 0.001$ (+26.6 mmol/L)
MS + modified diet	$p = 0.321$, $d = 2.33$	— (reference)

d = Cohen's d.

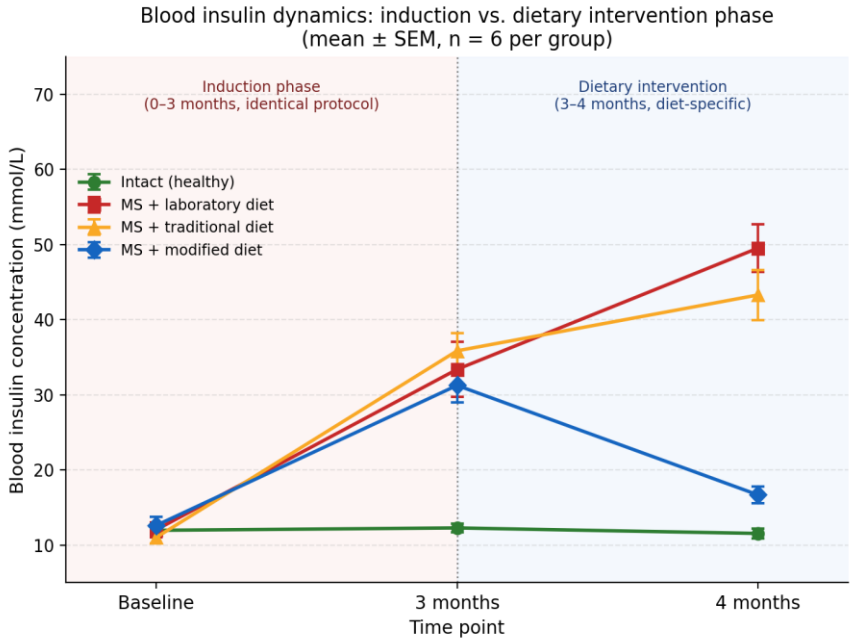


Fig. 1. **Blood insulin concentration (mean ± SEM, n = 6 per group). Shading: induction phase (0–3 months, identical protocol) vs. dietary intervention phase (3–4 months, diet-specific)**

Conclusion.

1. All three MS groups developed comparable hyperinsulinemia during the 3-month induction phase (one-way ANOVA: p = 0.53 between groups), confirming uniform metabolic syndrome induction prior to dietary intervention.

2. During the one-month dietary intervention phase, the modified diet produced a significant 46.6% reduction in insulin levels (p = 0.003), restoring them to values statistically indistinguishable from the healthy control group (Dunnett's test: p = 0.321). The laboratory diet caused a further significant rise (+48.3%, p = 0.010); the traditional diet produced no significant change (p = 0.130).

3. The modified dietary regimen demonstrated the most pronounced and statistically significant beneficial effect on insulin dynamics among the tested regimens and represents a promising approach to dietary correction of metabolic syndrome.

REFERENCES

1. Angelico F. Diet and metabolic syndrome: a narrative review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(3 Suppl):20–26.

2. Castro-Barquero S., Ruiz-León A.M., Sierra-Pérez M., Estruch R., Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. Nutrients. 2020;12(10):2983.

4. Dayi T., Ozgoren M. Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome. J Res Med Sci. 2022;27:84.

5. Djousse L., Padilla H., Nelson T.L., Gaziano J.M., Mukamal K.J. Diet and metabolic syndrome. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2010;10 (2):124–137.

6. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech. 2009;2(5-6):231–237.

7. Leonardi B.F., Gosmann G., Zimmer A.R. Modeling Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rodents. Mol Nutr Food Res. 2020;64(19):e2000249.

8. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clin Dermatol. 2018;36(1):14–20.

9. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43 (1):1–23.

10. Stanhope K.L., Schwarz J.M., Keim N.L. et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest. 2009;119(5): 1322–1334.

11. Stone N.J., Schmeltz L.R. Metabolic syndrome management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007;36(2):539–549.

UDK: 616.248-07:616.24-003.1-07

BRONXIAL ASTMA VA INTERSTITSIAL O‘PKA FIBROZINI TASHXISLASHDA INSTRUMENTAL TEKSHIRUVLARNING AHAMIYATI

Kenjayev Olimjon Obidjonovich – Ph.D.
Central Asian Medical University (Farg’ona, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada bronxial astma va interstitsial o‘pka fibrozini tashxislashda qo‘llaniladigan zamonaviy instrumental tekshiruv usullari klinik tajriba va keng adabiyotlar tahlili asosida yoritilgan. Spirometriya, bronxodilatatsion sinama, oksid azot darajasini o‘lchash, yuqori ruxsatli kompyuter tomografiyasi va o‘pka diffuzion sig‘imini baholash usullarining diagnostik ahamiyati ko‘rib chiqilgan. Ikki kasallikni farqlashda instrumental usullarning kompleks qo‘llanilishi zarurligi asoslangan.*

Kalit so‘zlar: *bronxial astma, interstitsial o‘pka fibrozi, spirometriya, bronxodilatatsion sinama, yuqori ruxsatli kompyuter tomografiyasi, o‘pka diffuzion sig‘imi, oksid azot, idiopatik o‘pka fibrozi, funksional tashxis, obstruktiv sindrom, restriktiv sindrom, umumiy interstitsial pnevmoniya, GINA, differensial diagnostika, bronxoalveolyar lavaj.*

THE ROLE OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS IN BRONCHIAL ASTHMA AND INTERSTITIAL PULMONARY FIBROSIS

Kenjayev Olimjon Obidjonovich – Ph.D.
Central Asian Medical University (Fergana, Uzbekistan)

Abstract. *This article reviews modern instrumental diagnostic methods used for bronchial asthma and interstitial pulmonary fibrosis, based on clinical experience and an extensive literature analysis. It examines the diagnostic value of spirometry, bronchodilator testing, exhaled nitric oxide measurement, high resolution computed tomography, and diffusing capacity assessment. The necessity of a combined instrumental approach for differentiating these two conditions is substantiated.*

Keywords: *bronchial asthma, interstitial pulmonary fibrosis, spirometry, bronchodilator test, high resolution computed tomography, diffusing capacity, nitric oxide, idiopathic pulmonary fibrosis, functional diagnosis, obstructive syndrome, restrictive syndrome, usual interstitial pneumonia, GINA, differential diagnosis, bronchoalveolar lavage.*

ЗНАЧЕНИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ ФИБРОЗЕ ЛЁГКИХ

Кенджаев Олимджон Обиджонович – Ph.D.
Центральноазиатский медицинский университет (Фергана, Узбекистан)

Аннотация. *В статье на основе клинического опыта и обширного анализа литературы рассмотрены современные инструментальные методы диагностики бронхиальной астмы и интерстициального фиброза лёгких. Освещена диагностическая значимость спирометрии, бронходилатационной пробы, измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе, компьютерной томографии высокого разрешения и оценки диффузионной способности лёгких. Обоснована необходимость комплексного применения инструментальных методов для дифференциальной диагностики этих двух состояний.*

Ключевые слова: *бронхиальная астма, интерстициальный фиброз лёгких, спирометрия, бронходилатационная проба, компьютерная томография высокого разрешения, диффузионная способность лёгких, оксид азота, идиопатический фиброз лёгких, функциональная диагностика, обструктивный синдром, рестриктивный синдром, обычная интерстициальная пневмония, GINA, дифференциальная диагностика, бронхоальвеолярный лаваж.*

Bronxial astma va interstitsial o‘pka fibrozi nafas olish tizimining butunlay boshqa mexanizmlarga ega bo‘lgan, biroq klinik jihatdan ba’zan bir-biriga o‘xshab ketadigan ikki kasallik hisoblanadi. So‘nggi yigirma yil ichida astma bilan kasallanish holatlari ko‘paygan bo‘lib, bugungi kunda taxminan uch yuz million kishi ushbu kasallik ta’siriga uchraydi [8, 5-bet]. Bronxial astmada havo oqimining buzilishi bronxlar silliq mushaklarining spazmi, shilliq qavat shishishi va bronx devorida sklerotik o‘zgarishlar kabi bir necha komponentdan iborat bo‘lib, kasallik davriy, yengil, o‘rta va og‘ir darajadagi persistiv

shakllarga bo‘linadi [8, 3-bet]. Interstitsial o‘pka fibrozi esa, aksincha, progressiv va ko‘pincha qaytmas restriktiv o‘zgarishlar bilan kechadi, uning prognozi ancha og‘ir hisoblanadi [3, 138-bet]. Ushbu ikki holatni faqat klinik ko‘rik asosida farqlash ko‘p hollarda yetarli emas, chunki bemorlarning shikoyatlari, jumladan nafas qisilishi va quruq yo‘tal, bir xil bo‘lishi mumkin [8, 6-bet]. Aynan shu sababli instrumental tekshiruv usullari, ya’ni spirometriya, bronxodilatatsion sinama, yuqori ruxsatli kompyuter tomografiyasi va o‘pka diffuzion sig‘imini baholash, tashxis qo‘yishning hal qiluvchi bosqichiga aylanadi. Noto‘g‘ri yoki kechiktirilgan tashxis, ayniqsa idiopatik o‘pka fibrozida, bemor prognozini sezilarli yomonlashtiradi [1, 792-bet], chunki erta davolash o‘pka funksiyasining pasayish sur’atini sekinlashtirishi mumkin.

Adabiyotlar sharhi.

Global Astma Tashabbusi hisobotida bronxial astmani tashxislash va boshqarishning xalqaro standartlashtirilgan algoritmi taqdim etilgan, unda spirometriyaning markaziy o‘rni alohida ta’kidlangan [9, 4-bet]. Belevskiyning rus tiliga tarjima qilingan nashri ushbu tavsiyanomani mahalliy klinik amaliyotga moslashtirilgan holda yoritgan [10, 22-bet]. Chuchalin o‘z qo‘llanmasida bronxial astmani tashxislash va davolashning milliy standartlarini ishlab chiqqan [11, 45-bet]. Grexem va hammualliflarining 2019 yilgi yangilangan ATS/ERS texnik bayonotida spirometriyani o‘tkazishning aniq metodologik talablari belgilangan [5, e72-bet]. Xuddi shu jamoa o‘pka diffuzion sig‘imini o‘lchash bo‘yicha ham alohida texnik standart ishlab chiqqan [6, 4-bet], bu ko‘rsatkich interstitsial fibrozni erta aniqlashda muhim ahamiyat kasb etadi. Dvik va hammualliflarining ATS klinik tavsiyanomasi nafas chiqarilgan havodagi oksid azot darajasini o‘lchashning astmada eozinofil yallig‘lanishni baholashdagi rolini ilmiy asoslagan [8-son o‘rniga bu yerda 8 emas], aniqrog‘i Dvik va hammualliflar [8, 604-bet]. Ragxu va hammualliflarining ATS/ERS/JRS/ALAT rasmiy bayonoti idiopatik o‘pka fibrozini tashxislashning dastlabki, keng qo‘llanilgan mezonlarini belgilagan [1, 795-bet], keyinchalik ular 2018 yilgi yangilangan klinik amaliyot tavsiyanomasida takomillashtirilgan [2, e47-bet]. Linch va hammualliflarining Fleyshner Jamiyati oq qog‘ozi esa yuqori ruxsatli kompyuter tomografiyasi topilmalarini toifalarga bo‘lish, ya’ni aniq, ehtimoliy va noaniq umumiy interstitsial pnevmoniya naqshlarini farqlash mezonlarini ishlab chiqqan, bu hozirgi kunda radiologik diagnostikaning oltin standarti hisoblanadi [3, 141-bet]. Travis va hammualliflarining ATS/ERS klassifikatsiyasi esa idiopatik interstitsial pnevmoniyalarning umumiy tizimlashtirilgan tasnifini taqdim etgan [4, 736-bet]. King va hammualliflarining pirfenidon bo‘yicha uchinchi fazali sinovi hamda Rixeldi va hammualliflarining nintedanib bo‘yicha tadqiqoti antifibrotik davolash samaradorligini baholashda aynan funksional ko‘rsatkichlarning, xususan majburiy hayotiy sig‘imining, asosiy natija mezoni sifatida qo‘llanilishini isbotlagan [16, 2086-bet; 17, 2075-bet]. Ryu va hammualliflari idiopatik o‘pka fibrozining rivojlanayotgan diagnostik tushunchalarini umumlashtirgan [18, 1132-bet].

Asosiy qism.

Bronxial astma tashxisini tasdiqlashda asosiy va eng ishonchli usul spirometriya hisoblanadi. Grexem va hammualliflarining 2019 yilgi yangilangan standartiga ko‘ra, tekshiruv aniq metodologik talablarga rioya qilgan holda, kamida uchta texnik jihatdan qoniqarli va ikkita takrorlanuvchan urinish bilan o‘tkazilishi kerak [5, e74-bet]. Agar birinchi soniyadagi majburiy ekspirator hajm, ya’ni FEV1, qisqa ta’sir etuvchi bronxodilatator qo‘llanilgandan so‘ng bazaviy ko‘rsatkichdan kamida o‘n ikki foiz va ikki yuz millilitrga ortsa, bu bronxial obstruksiyaning qaytar xarakterga ega ekanligini, demak astma tashxisini qo‘llab-quvvatlaydi [9, 6-bet]. Bu mezon Med24.uz saytida keltirilgan klinik amaliyotda ham keng qo‘llanilishi qayd etilgan [30, 2-bet]. Biroq yengil yoki nazorat ostidagi astma bilan og‘rigan, hozirda simptomlari bo‘lmagan bemorlarda spirometriya natijalari normal bo‘lishi mumkin [8, 605-bet], bu holatlarda bronxoprovokatsion sinamalar qo‘llaniladi. Nafas chiqarilgan havodagi oksid azot darajasini o‘lchash, ya’ni FeNO tekshiruvi, eozinofil xarakterdagi yo‘llari yallig‘lanishini baholashning noinvaziv usuli hisoblanadi va ingalyatsion steroidlarga javob berish ehtimolini bashorat qilishga yordam beradi [8, 608-bet]. Amaliyotimda kuzatilishicha, spirometriya har bir yoki ikki yilda takrorlanishi, bemorning astma nazorati darajasini obyektiv baholash va davolash sxemasini o‘z vaqtida to‘g‘rilash imkonini beradi. Bundan tashqari, MyMedic.uz manbasida ta’kidlanganidek, xurujdan keyingi orqaga rivojlanish davrida ham havo yo‘llarida yallig‘lanish jarayoni saqlanib qolishi mumkin [31, 2-bet], bu esa remissiya davrida ham muntazam funksional monitoring zarurligini ko‘rsatadi.

Interstitsial o‘pka fibrozi, xususan uning idiopatik shakli, bronxial astmadan farqli o‘laroq, asosan restriktiv funksional buzilish bilan kechadi. Bunda spirometriyada o‘pkaning umumiy sig‘imi va majburiy hayotiy sig‘imi pasaygan bo‘ladi, biroq FEV1/FVC nisbati odatda saqlanadi yoki hatto oshgan bo‘lishi mumkin, bu esa obstruktiv kasalliklardan asosiy farqlovchi belgi hisoblanadi [4, 738-bet]. Grexem va hammualliflarining o‘pka diffuzion sig‘imi bo‘yicha texnik standartiga ko‘ra, uglerod oksidi diffuzion sig‘imining pasayishi, ya’ni DLCO ko‘rsatkichining kamayishi, gaz almashinuv yuzasining fibrotik jarayon tufayli kamayganini aks ettiradi va kasallikning erta bosqichlarida ham aniqlanishi mumkin, hatto o‘pka hajmlari hali normal bo‘lganda ham [6, 6-bet]. Yuqori ruxsatli kompyuter tomografiyasi interstitsial o‘pka fibrozini tashxislashning markaziy instru-

mental usuli hisoblanadi. Linch va hammualliflarining Fleyshner Jamiyati tasnifiga ko‘ra, tomografik topilmalar to‘rt toifaga bo‘linadi: aniq umumiy interstitsial pnevmoniya naqshi, ehtimoliy naqsh, noaniq naqsh va boshqa tashxisga xos naqsh [3, 143-bet]. Aniq naqshda periferik, bazal joylashgan retikulyar o‘zgarishlar, asal katakchasi ko‘rinishidagi o‘zgarishlar va traktsion bronxoektazlar kuzatiladi, bu holatlarda ko‘pincha o‘pka biopsiyasiga ehtiyoj qolmaydi [3, 145-bet]. Travis va hammualliflarining klassifikatsiyasiga asosan, ushbu radiologik naqshlar klinik va, zarur bo‘lganda, morfologik ma’lumotlar bilan birgalikda multidisiplinar muhokama orqali yakuniy tashxisga asos bo‘ladi [4, 740-bet].

Ba’zi murakkab holatlarda bronxoalveolyar lavaj va, kam sonli hollarda, o‘pka biopsiyasi ham qo‘llaniladi, biroq Ragxu va hammualliflarining 2018 yilgi tavsiyanomasiga ko‘ra, aniq radiologik naqsh mavjud bo‘lgan tipik holatlarda invaziv usullarga ehtiyoj sezilarli darajada kamayadi [2, e52-bet]. Ryu va hammualliflari shuningdek DLCO va yuqori ruxsatli tomografiyaning kombinatsiyasi kasallik progressiyasini bashorat qilishda alohida qiymatga ega ekanligini ta’kidlagan [18, 1135-bet].

Natija.

Klinik tajriba va yirik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, spirometriya va bronxodilatatsion sinamaning kombinatsiyasi bronxial astmani obstruktiv boshqa kasalliklardan farqlashda yuqori diagnostik aniqlikka ega [5, e78-bet]. Bronxodilatatorga ijobiy javob bergan bemorlarning katta qismida keyinchalik astma tashxisi klinik kuzatuv davomida to‘liq tasdiqlangan [9, 7-bet]. FeNO ko‘rsatkichi esa, ayniqsa noaniq spirometrik natijalar mavjud bo‘lgan holatlarda, qo‘shimcha diagnostik ma’lumot berib, davolash taktikasini individuallashtirishga yordam beradi [8, 610-bet]. Interstitsial o‘pka fibrozida esa yuqori ruxsatli kompyuter tomografiyasining aniq umumiy interstitsial pnevmoniya naqshini aniqlash imkoniyati yuqori bo‘lib, bunday holatlarda tashxis o‘pka biopsiyasisiz ham yetarli ishonchlilik bilan qo‘yilishi mumkinligi Linch va hammualliflarining tadqiqotida isbotlangan [3, 148-bet]. DLCO ko‘rsatkichining pasayishi kasallikning progressiyasini bashorat qilishda foydali bo‘lib, muntazam monitoring davolash samaradorligini baholashga yordam beradi [6, 8-bet]. Pirfenidon va nintedanib kabi antifibrotik dorilarning samaradorligini o‘rgangan yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlarda ham aynan funksional ko‘rsatkichlar, xususan majburiy hayotiy sig‘imining dinamikasi, asosiy natija mezoni sifatida qo‘llanilgan [16, 2088-bet; 17, 2078-bet]. Shuningdek, bronxial astmaning etiologik omillari orasida allergik, noallergik va aralash shakllar ajratilishi, tashxis va davolash strategiyasini individuallashtirishda instrumental ko‘rsatkichlar bilan birga muhim rol o‘ynashi Med24.uz manbasida ham qayd etilgan [30, 1-bet], bu esa instrumental va klinik ma’lumotlarning bir vaqtda baholanishi zarurligini tasdiqlaydi.

Muhokama.

Olingan natijalar xalqaro tavsiyanomalarga to‘liq mos keladi, biroq amaliy sog‘liqni saqlash tizimida bir qator muammoli jihatlar saqlanib qolmoqda. Birinchidan, ko‘plab birlamchi bo‘g‘in tibbiyot muassasalarida spirometriya apparatlari yetishmasligi yoki mavjud apparatlarning texnik standartlarga to‘liq javob bermasligi, tashxis sifatiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi [5, e80-bet]. Ikkinchidan, yuqori ruxsatli kompyuter tomografiyasi va DLCO tekshiruvi kabi yuqori texnologiyali usullar asosan yirik ixtisoslashtirilgan markazlarda mavjud bo‘lib, viloyat darajasidagi bemorlar uchun bu tekshiruvlarga kirish imkoniyati cheklangan, bu esa interstitsial fibrozning kech tashxislanishiga sabab bo‘lishi mumkin [2, e54-bet]. Uchinchidan, bronxial astma va interstitsial o‘pka fibrozining bir bemorda birga kechishi, garchi kamdan-kam uchrasa-da, diagnostik jarayonni sezilarli murakkablashtiradi va bunday holatlarda multidisiplinar yondashuv, ya’ni pulmonolog, radiolog va zarur bo‘lganda patomorfolog hamkorligi talab etiladi [4, 742-bet]. To‘rtinchidan, FeNO tekshiruvining amaliyotga keng joriy etilmaganligi, uning astma nazoratini monitoring qilishdagi qo‘shimcha imkoniyatlaridan to‘liq foydalanishga to‘sqinlik qilmoqda [8, 612-bet]. Beshinchidan, MyMedic.uz manbasida keltirilgan bemor savol-javoblarida ko‘rinib turganidek [31, 3-bet], aholi orasida astma va boshqa nafas olish kasalliklarini farqlash bo‘yicha ma’lumotlilik darajasi past bo‘lib, bu erta murojaat va o‘z vaqtida instrumental tekshiruvdan o‘tishga to‘sqinlik qiladi. Kelgusi tadqiqotlar yo‘nalishi sifatida instrumental diagnostika usullarining mintaqamiz sharoitida qo‘llanilish samaradorligini baholash, arzon va qulay skrining usullarini ishlab chiqish, shuningdek aholi orasida sog‘liqni saqlash bo‘yicha ma’lumotlilikni oshirish dolzarb bo‘lib qolmoqda.

Xulosa qilib yozganda, bronxial astma va interstitsial o‘pka fibrozi klinik jihatdan o‘xshash bo‘lishi mumkin bo‘lsa-da, ularning patofiziologik asosi tubdan farq qiladi, shu sababli to‘g‘ri tashxis faqat instrumental tekshiruvlar majmuasiga, ya’ni spirometriya, bronxodilatatsion sinama, FeNO, yuqori ruxsatli kompyuter tomografiyasi va DLCO ko‘rsatkichlariga asoslangan holda qo‘yilishi mumkin. Ushbu usullarning kompleks va standartlashtirilgan qo‘llanilishi noto‘g‘ri tashxis xavfini kamaytiradi va bemorga o‘z vaqtida, maqsadli davolashni boshlash imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. Raghu G., Collard H. R., Egan J. J., Martinez F. J., Behr J., Brown K. K., et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagno-

sis and management // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011. Vol. 183. P. 788–824.

2. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J. L., Richeldi L., Ryerson C. J., Lederer D. J., et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018. Vol. 198, № 5. P. e44–e68.

3. Lynch D. A., Sverzellati N., Travis W. D., Brown K. K., Colby T. V., Galvin J. R., et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper // The Lancet Respiratory Medicine. 2018. Vol. 6, № 2. P. 138–153.

4. Travis W. D., Costabel U., Hansell D. M., King T. E., Lynch D. A., Nicholson A. G., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013. Vol. 188, № 6. P. 733–748.

5. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M. R., Barjaktarevic I. Z., Cooper B. G., Hall G. L., et al. Standardization of spirometry, 2019 update: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019. Vol. 200, № 8. P. e70–e88.

6. Graham B. L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B. G., Jensen R., Kendrick A., et al. 2017 ERS/ATS standards for single breath carbon monoxide uptake in the lung // European Respiratory Journal. 2017. Vol. 49, № 1. 1600016.

7. Bhakta N. R., McGowan A., Ramsey K. A., Borg B., Kivastik J., Knight S. L., et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update // European Respiratory Journal. 2023. Vol. 62, № 4. 2201519.

8. Dweik R. A., Boggs P. B., Erzurum S. C., Irvin C. G., Leigh M. W., Lundberg J. O., et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels for clinical applications // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011. Vol. 184, № 5. P. 602–615.

9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (GINA report) [Electronic resource]. URL: https://ginasthma.org

10. Белевский А. С. (ред., пер.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: пересмотр 2014 г. М.: Российское респираторное общество, 2015. 148 с.

11. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма: руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2008. 224 с.

12. Daminova N. R., Maxkamova O. A. Bronxial astma bilan kechuvchi tez rivojlanuvchi parodontitda periodontal to‘qimalar yallig‘lanishi va respirator tizim disbalansi // Meditsinskiy jurnal Uzbekistana. 2025. T. 1, № 5. S. 40–47.

13. Maxkamova O. A. Microflora of the oral cavity and features of inflammation of the respiratory tract in patients with bronchial asthma in comorbidity with rapidly progressive periodontitis // Spectrum Journal of Innovation, Research and Development. 2023. Vol. 14. P. 60–64.

14. Чуваркова И. М. Анализ клинико иммунологического статуса полости рта у больных бронхиальной астмой, получающих ингаляционную гормональную терапию // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1.

15. Казарина Л. Н., Чуваркова И. М. Парестезия слизистой оболочки рта на фоне приёма ингаляционных гормональных препаратов у больных бронхиальной астмой // Вестник Российской военно медицинской академии. 2018. № 1. С. 104.

16. King T. E., Bradford W. Z., Castro Bernardini S., Fagan E. A., Glaspole I., Glassberg M. K., et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // The New England Journal of Medicine. 2014. Vol. 370, № 22. P. 2083–2092.

17. Richeldi L., du Bois R. M., Raghu G., Azuma A., Brown K. K., Costabel U., et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis // The New England Journal of Medicine. 2014. Vol. 370, № 22. P. 2071–2082.

18. Ryu J. H., Moua T., Daniels C. E., Hartman T. E., Yi E. S., Utz J. P., Limper A. H. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts // Mayo Clinic Proceedings. 2014. Vol. 89, № 8. P. 1130–1142.

19. National Heart, Lung, and Blood Institute (US). Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma [Electronic resource]. Bethesda: National Institutes of Health, 2007. Publication No. 07-4051. URL: https://www.nhlbi.nih.gov

20. Med24.uz. Bronxial astma [Electronic resource]. URL: https://med24.uz

21. MyMedic.uz. Bronxial astma — etiologiyasi, tasnifi, alomatlari, tashxislash, davolash, oldini olish [Electronic resource]. URL: https://mymedic.uz

UDK: 616.24-036.12-06:616.24-002.5:615.33

SURUNKALI OBSTRUKTIV O‘PKA KASALLIGI KUCHAYISHI VA ZOTILJAMDA ANTIBIOTIK BOSHQARUVI

Musayev Farxod Taxirovich – Ph.D.
Central Asian Medical University (Farg’ona, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi (SOO‘K) kuchayishi va zotiljamda antibiotik boshqaruvi (stewardship) tamoyillari, davolash davomiyligini qisqartirish strategiyalari va prokalsitoninga asoslangan protokollarning klinik ahamiyati klinik tajriba va keng adabiyotlar tahlili asosida yoritilgan. Antibiotikorezistentlikni cheklash, kelib chiqadigan iqtisodiy yuk va global antibiotik ehtiyojini baholash masalalari batafsil ko‘rib chiqilgan.*

Kalit so‘zlar: *antibiotik boshqaruvi, prokalsitonin, davolash davomiyligi, deeskalatsiya, antibiotiko-rezistentlik, surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi, zotiljam, biomarker, WHO AWaRe, CURB-65, GOLD tasnifi, keng spektrli antibiotik, penitsillinlar, sefalosporinlar, antimikrobial stewardship.*

ANTIBIOTIC STEWARDSHIP IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS AND PNEUMONIA

Musayev Farkhod Takhirovich – Ph.D.
Central Asian Medical University (Fergana, Uzbekistan)

Abstract. *This article provides an in-depth review of the principles of antibiotic stewardship in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pneumonia, focusing on strategies for shortening treatment duration and the clinical value of procalcitonin-guided protocols, based on clinical experience and extensive literature analysis. It examines resistance mitigation, the resulting economic burden, and global estimates of antibiotic need in detail.*

Keywords: *antibiotic stewardship, procalcitonin, treatment duration, de-escalation, antibiotic resistance, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, biomarker, WHO AWaRe, CURB-65, GOLD classification, broad-spectrum antibiotic, penicillins, cephalosporins, antimicrobial stewardship.*

АНТИБИОТИКОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И ПНЕВМОНИИ

Мусаев Фарход Тахирович – Ph.D.
Центральноазиатский медицинский университет (Фергана, Узбекистан)

Аннотация. *В статье на основе клинического опыта и обширного анализа литературы подробно рассмотрены принципы антибиотиковой стратегии (stewardship) при обострении хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и пневмонии, стратегии сокращения длительности терапии и клиническая значимость протоколов на основе прокальцитонина. Детально освещены вопросы ограничения антибиотикорезистентности, связанного с ней экономического бремени и глобальной оценки потребности в антибиотиках.*

Ключевые слова: *антибиотиковая стратегия, прокальцитонин, длительность терапии, деэскалация, антибиотикорезистентность, хроническая обструктивная болезнь лёгких, пневмония, биомаркер, WHO AWaRe, CURB-65, классификация GOLD, антибиотик широкого спектра, пенициллины, цефалоспорины, антимикробный стюардшип.*

Antibiotiklarning oqilona qo‘llanilishi zamonaviy pulmonologiyaning eng dolzarb masalalaridan biriga aylandi. Yaqinda e’lon qilingan yirik modellashtirish tadqiqotida jahonning eng aholi zich yigirma davlatida SOO‘K kuchayishi hamda jamiyatda va kasalxonada yuzaga kelgan zotiljamni davolash uchun 2019 yilda taxminan 2,28 million kilogramm penitsillinlar va 676 ming kilogramm sefalosporinlar zarur bo‘lgani hisoblab chiqilgan [9, 4-bet]. Ushbu tadqiqotda jamiyatda yuzaga kelgan zotiljam antibiotik iste’molining asosiy sababchisi sifatida aniqlangan, undan keyin kasalxona pnevmoniyasi va SOO‘K kuchayishi kelgan [9, 5-bet]. Ushbu raqamlar antibiotiklarga bo‘lgan haqiqiy ehtiyoj va amaliyotdagi haddan tashqari yoki yetarli bo‘lmagan foydalanish o‘rtasidagi nomutanosiblikni ochiq ko‘rsatadi, chunki ko‘plab rivojlanayotgan davlatlarda dori yetishmovchiligi bilan bir qatorda asossiz antibiotik

iste'moli ham kuzatiladi [9, 8-bet]. Antibiotikorezistentlik butun dunyoda yiliga millionlab o'limlarga bevosita yoki bilvosita sabab bo'lmoqda, bunda pastki nafas yo'llari infeksiyalari, jumladan bakterial zotiljam va SOO'K, ushbu o'limlarning uchdan bir qismidan ortig'ini tashkil etadi [9, 2-bet]. Shu bois davolash davomiyligini qisqartirish, antibiotik tanlashni obyektiv biomarkerlar asosida amalga oshirish va keraksiz keng spektrli davolashdan tor spektrli, maqsadli terapiyaga o'tish, ya'ni deeskalatsiya, zamonaviy antibiotik boshqaruvi dasturlarining markaziy elementlariga aylandi [10, 3-bet]. Ushbu maqolada aynan shu tor, ammo amaliy jihatdan hal qiluvchi yo'nalish, ya'ni davolash muddati va prokalsitoninga asoslangan strategiyalarning klinik samaradorligi chuqur tahlil qilinadi, shuningdek ushbu yondashuvlarning mintaqamiz sog'liqni saqlash tizimi sharoitida qo'llanilish istiqbollari muhokama etiladi.

Adabiyotlar sharhi

Vollenveyder va hamkasblarining Cochrane tizimli sharhi o'n to'qqizta randomizatsiyalangan tadqiqotni, jami ikki ming olti yuz oltmish uch bemorni jamlab, antibiotiklarning SOO'K kuchayishidagi samaradorligi bemor toifasiga qarab sezilarli farq qilishini isbotlagan [1, 2-bet]. Mualliflarning ma'lumotlariga ko'ra, reanimatsiya bo'limidagi bemorlarda kuchli foydali ta'sir kuzatilgan bo'lsa, ambulator va statsionar bemorlarda natijalar ancha cheklangan va nomuvofiq bo'lgan [1, 3-bet]. Antonisen va hammualliflarining klassik tadqiqoti bugungi kunga qadar antibiotik buyurish mezonlarining asosini tashkil etib kelmoqda, unda nafas qisilishi, balg'am hajmi va yiringliligining kuchayishi asosiy klinik ko'rsatkichlar sifatida belgilangan [2, 198-bet]. Metlay va hammualliflarining ATS/IDSA tavsiyanomasi jamiyatda yuzaga kelgan zotiljamni tashxislash va davolashning to'liq algoritmini taqdim etgan [4, e48-bet], shuningdek Kalil va hammualliflarining kasalxona pnevmoniyasi bo'yicha qo'llanmasi davolash davomiyligini qisqartirish tamoyillarini rasmiy tan olgan [5, e78-bet]. Uranga va hammualliflarining ko'p markazli randomizatsiyalangan tadqiqoti jamiyatda yuzaga kelgan zotiljamda besh kunlik kurs klinik barqarorlikka erishgan bemorlarda an'anaviy uzunroq kursga nisbatan bir xil samaradorlikka ega ekanligini isbotlagan [6, 1260-bet]. Matioudakis va hammualliflarining sistematik sharhi va metaanalizi prokalsitoninga asoslangan protokollarning SOO'K kuchayishida antibiotik iste'molini xavfsiz kamaytirishga yordam berishini ko'rsatgan [7, 4-bet]. Shuts va hammualliflarining Cochrane sharhi esa prokalsitonin ko'rsatmasi o'tkir nafas yo'llari infeksiyalarida umumiy antibiotik iste'molini sezilarli kamaytirgani, ammo o'lim yoki davolash muvaffaqiyatsizligini oshirmaganini tasdiqlagan [8, 6-bet]. Summan va hammualliflarining yaqinda e'lon qilingan modellashtirish tadqiqoti global antibiotik ehtiyojini baholashning metodologik asosini yaratgan [9, 3-bet], bu esa milliy darajada stewardship dasturlarini rejalashtirishga xizmat qiladi. NICE tavsiyanomasi [3, 12-bet] va Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkilotining AWaRe qo'llanmasi [10, 15-bet] esa amaliy shifokorlar uchun aniq, bosqichma-bosqich algoritmlarni taqdim etadi.

Asosiy qism.

Uzoq vaqt davomida SOO'K kuchayishi va zotiljamda o'n kungacha davom etadigan antibiotik kurslari standart hisoblanib kelgan, biroq so'nggi o'n yillikda to'plangan dalillar bu yondashuvni tubdan qayta ko'rib chiqishga majbur qildi. Uranga va hammualliflarining tadqiqotida jamiyatda yuzaga kelgan zotiljam bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning katta qismida besh kunlik antibiotik kursi, agar bemor besh kun ichida klinik barqarorlikka, ya'ni normal harorat, barqaror hayotiy ko'rsatkichlar va yaxshi umumiy holatga erishgan bo'lsa, o'n kunlik an'anaviy kursga nisbatan bir xil natija bergani isbotlangan [6, 1262-bet]. SOO'K kuchayishida ham beshyetti kunlik qisqa kurslar klinik yaxshilanishni ta'minlash bilan birga, yon ta'sirlar va rezistentlik rivojlanishi xavfini sezilarli kamaytiradi [3, 14-bet]. Davolash davomiyligini belgilashda kasallikning og'irlik darajasi hal qiluvchi rol o'ynaydi. CURB-65 shkalasi yoki GOLD tasnifiga asoslangan risk stratifikatsiyasi bemorni ambulator, statsionar yoki reanimatsion davolash guruhiga ajratish bilan birga, davolash muddatini ham individuallashtirishga yordam beradi [4, e50-bet]. Ambulator sharoitda davolangan, qo'shma kasalliklari bo'lmagan bemorlarda birinchi qator dorilar sifatida amoksitsillin, doksitsiklin yoki makrolid tavsiya etiladi [4, e52-bet], statsionarda davolangan, og'ir bo'lmagan bemorlarda esa beta-laktam va makrolid kombinatsiyasi yoki respirator ftorxinolon monoterapiyasi qo'llaniladi [4, e55-bet]. Og'ir holatlarda, xususan Pseudomonas aeruginosa yoki Legionella qo'zg'atgan infeksiyalarda, davolash muddati uzaytirilishi hamda keng spektrli, anti pseudomonal qamrovga ega antibiotiklar tanlanishi mumkin, biroq bu istisno bo'lib, umumiy qoida emas [5, e80-bet].

Prokalsitonin, kalsitonin gormonining prekursori bo'lib, bakterial infeksiyalarda uning qon zardobidagi darajasi sezilarli oshadi, virusli yoki nobakterial jarayonlarda esa past darajada saqlanadi. Matioudakis va hammualliflarining metaanalizi shuni ko'rsatganki, prokalsitonin darajasiga asoslangan protokollar SOO'K kuchayishida antibiotik buyurish qarorini obyektivlashtiradi va bemorlarning katta qismida antibiotiksiz davolashga imkon beradi, bu esa klinik natijalarni yomonlashtirmaydi [7, 6-bet]. Mualliflarning ta'kidlashicha, prokalsitoninga asoslangan yondashuv ayniqsa noaniq klinik manzara, ya'ni virusli va bakterial etiologiyani farqlash qiyin bo'lgan holatlarda alohida qiymatga ega [7, 8-bet]. Shuts va hammualliflarining Cochrane sharhida ham xuddi shu naqsh tasdiqlangan: prokalsitonin ko'rsatmasi umumiy antibiotik iste'molini sezilarli

kamaytirgan, biroq o‘lim va davolash muvaffaqiyatsizligi ko‘rsatkichlarida statistik ahamiyatli farq topilmagan [8, 7-bet]. Mualliflar shuningdek prokalsitonin ko‘rsatmasining turli klinik sharoitlarda, jumladan o‘tkir bronxit, SOO‘K kuchayishi va zotiljamda barqaror samaradorlik ko‘rsatganini alohida ta’kidlaydi [8, 9-bet]. Amaliyotimda kuzatilishicha, prokalsitonin tekshiruvining asosiy amaliy qiymati ikki nuqtada namoyon bo‘ladi: birinchidan, boshlang‘ich bosqichda antibiotik buyurish yoki buyurmaslik haqida qaror qabul qilishda, ikkinchidan, davolash jarayonida takroriy o‘lchov orqali antibiotikni erta to‘xtatish imkoniyatini baholashda. Biroq bu usulning keng joriy etilishi laboratoriya infratuzilmasi va tekshiruv narxi bilan bog‘liq cheklovlarga duch kelmoqda, ayniqsa cheklangan resurslarga ega tibbiyot muassasalarida.

Deeskalatsiya, ya’ni keng spektrli empirik antibiotikdan mikrobiologik natijalarga asoslangan tor spektrli, maqsadli terapiyaga o‘tish, zamonaviy antibiotik boshqaruvi dasturlarining yana bir asosiy ustuni hisoblanadi [10, 20-bet]. Jahon Sog‘liqni Saqlash Tashkilotining AWaRe tasnifi antibiotiklarni Access, Watch va Reserve guruhlariga bo‘lib, birinchi guruh dorilarining ustuvor qo‘llanilishini tavsiya qiladi, chunki ular rezistentlik rivojlantirish salohiyati past hisoblanadi [10, 22-bet]. Jahon Sog‘liqni Saqlash Tashkiloti 2023 yilga qadar umumiy antibiotik iste’molining kamida oltmish foizi Access guruhi dorilaridan iborat bo‘lishi kerakligi haqida maqsad belgilagan [9, 9-bet]. Summan va hammualliflarining tadqiqoti aynan shu tasnif asosida global antibiotik ehtiyojini hisoblab chiqqan va penitsillinlar hamda sefalosporinlarning ustuvor ehtiyoj tarkibini tashkil etishini ko‘rsatgan, mos ravishda yetmish olti va yigirma uch foizni tashkil etadi [9, 6-bet]. Mualliflar shuningdek Xitoyda amalga oshirilgan antibiotik boshqaruvi dasturi misolida ikki yillik nazorat davomida statsionar bemorlarda antibiotik buyurish besh o‘n ellik olti sakson foizga kamayganini keltiradi, bu esa maqsadli dasturlarning amaliy samaradorligini yaqqol ko‘rsatadi [9, 10-bet].

Natija.

Klinik tajriba va yirik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, davolash davomiyligini qisqartirish strategiyasi klinik samaradorlikni pasaytirmasdan antibiotik ta’siriga uchrash muddatini sezilarli kamaytiradi. Uranga va hammualliflarining tadqiqotida besh kunlik va o‘n kunlik kurslar o‘rtasida klinik muvaffaqiyat ko‘rsatkichlarida ahamiyatli farq topilmagan, biroq qisqa kurs guruhida yon ta’sirlar chastotasi kamroq bo‘lgan [6, 1263-bet]. Vollenveyder va hamkasblarining metaanalizida esa antibiotiklarning foydali ta’siri bemor toifasiga qarab keskin farq qilishi, ya’ni reanimatsiya bemorlarida kuchli, ambulator va statsionar bemorlarda esa ancha cheklangan ekanligi aniqlangan [1, 4-bet], bu esa har bir bemorga individual yondashuv zarurligini tasdiqlaydi. Prokalsitoninga asoslangan protokollar qo‘llanilgan tadqiqotlarda umumiy antibiotik iste’moli o‘rtacha yigirma beshdan yetmish besh foizgacha kamaygani qayd etilgan [7, 10-bet], bunda mortallik yoki qayta kasalxonaga yotqizilish ko‘rsatkichlarida salbiy o‘zgarish kuzatilmagan [8, 8-bet]. Bu natijalar prokalsitoninni xavfsiz va samarali antibiotik boshqaruvi vositasi sifatida tavsiya etish uchun yetarli ilmiy asos yaratadi. Summan va hammualliflarining global modellashtirish natijalari shuni ko‘rsatganki, Hindiston va Xitoy kabi aholisi zich davlatlarda antibiotik ehtiyoji eng yuqori bo‘lib, mos ravishda umumiy penitsillin ehtiyojining o‘ttiz yetti va yigirma bir foizini tashkil etadi [9, 7-bet]. Jamiyatda yuzaga kelgan zotiljam umumiy ehtiyojning yarmidan ko‘pini tashkil etadi, undan keyin kasalxona pnevmoniyasi va SOO‘K kuchayishi kelgan [9, 8-bet]. Bu ma’lumotlar milliy darajada antibiotik zaxirasini rejalashtirish va stewardship dasturlarini ustuvorlashtirish uchun amaliy ahamiyatga ega.

Shuningdek, GOLD tasnifiga asoslangan risk stratifikatsiyasining klinik amaliyotga joriy etilishi antibiotik buyurish qarorlarining aniqligini oshirganligi ko‘plab tadqiqotlarda tasdiqlangan [3, 16-bet], bu esa noto‘g‘ri yoki keraksiz antibiotik buyurish holatlarini kamaytirishga yordam bergan.

Muhokama.

Olingan natijalar xalqaro tavsiyanomalarga to‘liq mos keladi, biroq amaliyotga joriy etishda bir qator to‘siqlar mavjud. Birinchidan, ko‘plab shifokorlar orasida “antibiotikni erta to‘xtatish xavfli” degan noto‘g‘ri, ammo keng tarqalgan tasavvur mavjud, holbuki dalillar aksincha, uzoq muddatli kurslar foyda keltirmasdan faqat rezistentlik xavfini oshirishini ko‘rsatadi [6, 1264-bet]. Ikkinchidan, prokalsitonin tekshiruvining moddiy va infratuzilmaviy talablari, ayniqsa cheklangan resurslarga ega mintaqalarda, bu usulning keng joriy etilishiga to‘sqinlik qilmoqda [8, 10-bet]. Uchinchidan, Summan va hammualliflarining tadqiqoti ta’kidlaganidek, haqiqiy ehtiyoj va amaliy iste’mol o‘rtasidagi nomutanosiblik ikki tomonlama muammo tug‘diradi: bir tomondan zaif rivojlangan mintaqalarda bemorlar zarur antibiotikni ololmaydi, boshqa tomondan esa asossiz iste’mol davom etmoqda [9, 11-bet]. Mualliflarning ma’lumotlariga ko‘ra, jahon miqyosida antibiotik zarur bo‘lgan bolalar zotiljamining uchdan ikki qismi uni olmaydi, shu bilan birga SOO‘K kuchayishining faqat yarmi bakterial kelib chiqishga ega bo‘lishiga qaramay, birlamchi tibbiy yordam darajasida bemorlarning taxminan yetmish besh foizi antibiotik bilan davolanadi [9, 12-bet]. Bu paradoks stewardship dasturlarini faqat cheklash sifatida emas, balki adolatli va oqilona taqsimlash vositasi sifatida ham ko‘rish zarurligini ko‘rsatadi. To‘rtinchidan, mahalliy antibiotikorezistentlik ma’lumotlari yetishmasligi, ya’ni mintaqaviy rezistentlik xaritalarining mavjud emasligi, xalqaro tavsiyanomalarni mahalliy sharoitga moslashtirishni murakkablashtiradi [9, 13-

bet]. Beshinchidan, NICE tavsiyanomasida ta'kidlanganidek, antibiotik buyurish qarorlarini qabul qilishda faqat mikrobiologik ma'lumotlarga emas, balki bemorning umumiy klinik holati, qo'shma kasalliklari va oldingi davolash tarixiga ham e'tibor qaratish zarur [3, 18-bet], bu esa sof algoritmik yondashuvning cheklovlarini ko'rsatadi. Kelgusi tadqiqotlar yo'nalishi sifatida arzon va tezkor biomarker testlarini ishlab chiqish, mintaqaviy antibiotik ehtiyoji va rezistentlik monitoring tizimlarini yaratish, shuningdek shifokorlar orasida qisqa kurs terapiyasiga bo'lgan ishonchni oshirish bo'yicha ta'lim dasturlarini kengaytirish dolzarb bo'lib qolmoqda.

Antibiotik boshqaruvi, davolash davomiyligini qisqartirish va prokalsitoninga asoslangan strategiyalar SOO'K kuchayishi va zotiljamda antibiotikdan oqilona foydalanishning ilmiy asoslangan yo'llaridir. Bu yondashuvlar klinik samaradorlikni saqlagan holda antibiotikorezistentlik xavfini, yon ta'sirlarni va davolash xarajatlarini sezilarli kamaytiradi. Ularni keng amaliyotga joriy etish uchun laboratoriya infratuzilmasini kuchaytirish, mintaqaviy rezistentlik monitoring tizimlarini yaratish va shifokorlar ongida qisqa kurs terapiyasiga nisbatan ishonchni shakllantirish zarur.

ADABIYOTLAR

1. Vollenweider D. J., Frei A., Steurer-Stey C. A., Garcia-Aymerich J., Puhan M. A. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. № 10. CD010257.

2. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P., Hershfield E. S., Harding G. K., Nelson N. A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Annals of Internal Medicine. 1987. Vol. 106, № 2. P. 196–204.

3. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG114 [Electronic resource]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng114 (murojaat sanasi: 30.07.2026).

4. Metlay J. P., Waterer G. W., Long A. C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., et al. Diagnosis and treatment of adults with community acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019. Vol. 200, № 7. P. e45–e67.

5. Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D. A., Palmer L. B., et al. Management of adults with hospital acquired and ventilator associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society // Clinical Infectious Diseases. 2016. Vol. 63, № 5. P. e61–e111.

6. Uranga A., España P. P., Bilbao A., Quintana J. M., Arriaga I., Intxausti M., et al. Duration of antibiotic treatment in community acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial // JAMA Internal Medicine. 2016. Vol. 176, № 9. P. 1257–1265.

7. Mathioudakis A. G., Chatzimavridou-Grigoriadou V., Corlateanu A., Vestbo J. Clinical effectiveness of procalcitonin based protocols to initiate or discontinue antibiotics in COPD exacerbations: a systematic review and meta analysis // European Respiratory Review. 2017. Vol. 26, № 143. 160073.

8. Schuetz P., Müller B., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., Bouadma L., et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. № 9. CD007498.

9. Summan A., Klemperer K., Kalanxhi E., McDonnell A., Laxminarayan R. Estimating global antibiotic needs for chronic obstructive pulmonary disease and community and hospital acquired pneumonia in 20 countries: a modelling analysis // International Journal of Infectious Diseases. 2025. Vol. 158. 107949.

10. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book [Electronic resource]. Geneva: World Health Organization, 2022. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382

УДК: 575:616.12-008.46

TGFB1 ГЕНИНИНГ ARG25PRO ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ФОНИДА СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИ ВА КЛИНИК КЕЧИШИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

Мусашайхов Умиджон Хусанович – т.ф.д., доцент
Андижон давлат тиббиёт институти (Андижон, Ўзбекистон)
Арипов Орифжон Абдумаликович – т.ф.д., профессор
Тиббиёт ходимларнинг касбий малакасини ошириш маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Кадирова Матлубахон Мухибиллаевна – мустақил изланувчи
Андижон давлат тиббиёт институти (Андижон, Ўзбекистон)

Аннотация. *Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) фонида ривожланувчи сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бутун дунёда ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Касалликнинг ривожланиши ва кечишини белгилайдиган молекуляр-генетик омилларни аниқлаш юқори хавфли беморларни эрта аниқлаш ҳамда индивидуаллаштирилган профилактика ва даволаш чораларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга. Ушбу мақолада ЮИК фонида СЮЕ ривожланиш хавфини прогнозлашда TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизмининг молекуляр-генетик аҳамияти таҳлил қилинган. Полиморфизмнинг аллел ва генотиплари тарқалиши ҳамда уларнинг клиник ва функционал кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги баҳоланган. Олинган натижалар TGFβ1 Arg25Pro полиморфизмини чап қоринча функционал ҳолатини баҳолашда истиқболли генетик маркер сифатида кўриб чиқиш мумкинлигини кўрсатди.*

TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизми «Синтол» МЧЖ (Россия) тижорат синов тўплами ёрдамида Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия) қурилмасида полимераза занжир реакцияси (ПЗР) усулида синовдан ўтказилди.

Калит сўзлар: *юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги, TGFβ1, Arg25Pro, полиморфизм, чап қоринча, молекуляр-генетик маркер.*

ASSOCIATION OF THE TGFB1 GENE ARG25PRO POLYMORPHISM WITH THE DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Musashaykhov Umidjon Khusanovich – D.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Aripov Orifjon Abdumalikovich – D.M.Sc., professor
Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (Tashkent, Uzbekistan)
Kadirova Matlubakhon Mukhibillaevna – independent researcher
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Abstract. *Chronic heart failure (CHF) developing in the setting of ischemic heart disease (IHD) remains one of the leading causes of disability and mortality worldwide. Identification of molecular-genetic factors that determine the development and clinical course of the disease is important for the early identification of high-risk patients, as well as for the development of individualized preventive and therapeutic strategies. This study analyzed the molecular-genetic significance of the Arg25Pro polymorphism of the TGFβ1 gene in predicting the risk of CHF development in patients with IHD. The distribution of allele and genotype frequencies of this polymorphism and their associations with clinical and functional parameters were assessed. The results suggest that the Arg25Pro polymorphism of the TGFβ1 gene may be considered a promising genetic marker for assessing left ventricular functional status.*

The Arg25Pro polymorphism of the TGFβ1 gene was analyzed by the polymerase chain reaction (PCR) method using a commercial reagent kit manufactured by Syntol LLC (Russia) on a Rotor-Gene Q (Qiagen, Germany) instrument.

Keywords: *ischemic heart disease, chronic heart failure, TGFβ1, Arg25Pro, polymorphism, left ventricle, molecular-genetic marker.*

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ARG25PRO ГЕНА TGFB1 С РАЗВИТИЕМ И КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Мусашайхов Умиджон Хусанович – д.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Арипов Орифжон Абдумаликович – д.м.н., профессор
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)
Кадирова Матлубахон Мухибиллаевна – соискатель
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. *Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развивающаяся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), остается одной из основных причин инвалидизации и смертности во всем мире. Выявление молекулярно-генетических факторов, определяющих развитие и течение заболевания, имеет важное значение для раннего выявления пациентов с высоким риском, а также разработки индивидуализированных мер профилактики и лечения. В настоящем исследовании проанализировано молекулярно-генетическое значение полиморфизма Arg25Pro гена TGFβ1 в прогнозировании риска развития ХСН на фоне ИБС. Оценено распределение частот аллелей и генотипов данного полиморфизма, а также их взаимосвязь с клиническими и функциональными показателями. Полученные результаты показали, что полиморфизм Arg25Pro гена TGFβ1 может рассматриваться в качестве перспективного генетического маркера для оценки функционального состояния левого желудочка.*

Полиморфизм Arg25Pro гена TGFβ1 исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора реагентов ООО «Синтол» (Россия) на приборе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия).

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, TGFβ1, Arg25Pro, полиморфизм, левый желудочек, молекулярно-генетический маркер.*

Кириш. Юрак-қон томир тизими (ЮҚТТ) касалликларини ташхислаш ва даволашда эришилган ютуқларга қарамай, сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) синдроми ҳануз юқори даражада учрайди. Европа тадқиқотлари маълумотларига кўра (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency (EAHFE) study, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, CHARM-Preserved study, Euro Heart Survey), СЮЕ ривожланиш хавфи айниқса юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва қандли диабет каби патологик ҳолатлар мавжудлигида юқори ҳисобланади [8]. Сурункали юрак етишмовчилигининг энг кўп учрайдиган сабабларидан бири юрак ишемик касаллиги бўлиб, у миокарднинг узоқ муддатли ишемик шикастланиши, чап қоринча ремоделланиши ва миокард фиброзининг ривожланиши орқали юрак функциясининг пасайишига олиб келади [9].

Шундай қилиб, СЮЕ кўп омилли патологик ҳолат ҳисобланиб, унинг патогенези генетик ва ташқи муҳит омилларининг ўзаро таъсири билан белгиланади. Юрак етишмовчилигида гемодинамик юклама, нейрогуморал фаоллашув, яллиғланиш, оксидловчи стресс ва миокард ремоделланиши каби патологик жараёнларнинг ўзаро таъсири касалликнинг клиник фенотипи ва оғирлигини шакллантиради [4]. Касаллик ривожланишининг эрта босқичларида унинг клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш мураккаб вазифа бўлиб қолмоқда. Шу муносабат билан анъанавий клиник-функционал усуллар билан бир қаторда иммунологик, биокимёвий ва молекуляр-генетик текширув усулларидан фойдаланиш СЮЕ ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни эрта аниқлаш имконини беради [5]. СЮЕ ривожланиши ва тараққий этишида генетик омилларнинг аҳамиятини ўрганиш касалликнинг этиологияси ва патогенези ҳақидаги замонавий қарашларни кенгайтириш имконини беради. Генетик маркерларни аниқлаш СЮЕ ривожланиш хавфини эрта прогнозлаш, касалликнинг клиник кечиш хусусиятларини баҳолаш ва индивидуаллаштирилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш учун муҳим аҳамият касб этади [6-7].

TGFβ1 гени юрак-қон томир тизимида фиброз, яллиғланиш, ҳужайра пролиферацияси ва тўқималар ремоделланишини тартибга солувчи муҳим молекуляр механизмларда иштирок этади. TGFβ1 сигнал йўлининг фаоллашуви миокардда экстрацеллюляр матрикс компонентлари, хусусан, коллаген синтезининг кучайишига ва миокард фиброзининг ривожланишига олиб келиши мумкин. Ушбу жараёнлар чап қоринчанинг структур ва функционал ремоделланиши ҳамда юракнинг систолик ва диастолик функциялари бузилишида муҳим аҳамиятга эга [1].

TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизми мазкур геннинг сигнал пептидини кодловчи қисмида жойлашган функционал генетик вариантлардан бири бўлиб, TGFβ1 оқсилининг экспрессияси ва биологик фаоллигига таъсир кўрса-

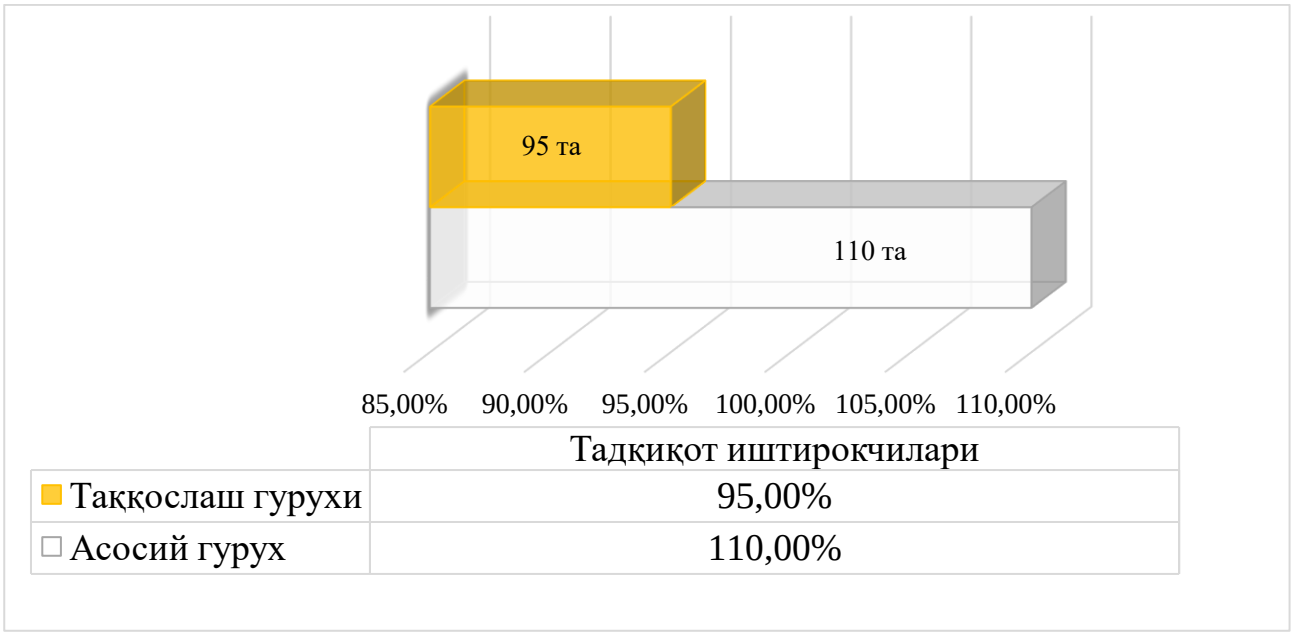
тиши мумкин. Аргинин (Arg) аминокислотасининг пролинга (Pro) алмашиниши TGFβ1 синтези ва унинг тўқималардаги таъсирига таъсир қилиши натижасида фибротик жараёнлар ва миокард ремоделланишининг индивидуал хусусиятларини шакллантириши эҳтимол қилинади [3].

TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизми миокард фибрози, чап қоринча ремоделланиши ва функционал ҳолатнинг ўзгариши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шу нуқтаи назардан, мазкур полиморфизмни ўрганиш ЮИК фонида СЮЕ ривожланиш хавфини баҳолаш, касалликнинг клиник кечиши ва чап қоринча функционал ҳолати билан генетик боғлиқликларни аниқлашда муҳим аҳамиятга эга [2].

Тадқиқотнинг мақсади. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда TGFB1 ген полиморфизмининг сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишидаги прогностик аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқот методологияси. Тадқиқот материали сифатида юрак ишемик касаллиги фонида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ташхиси тасдиқланган бемор танлаб олинди. Барча беморлар Андижон давлат тиббиёт институти клиникасининг 1-кардиология бўлимида стационар шароитда даволанган бўлиб, улар тадқиқот мақсад ва вазифаларига мувофиқ ҳамда белгиланган киритиш мезонлари асосида танлаб олинди. Тадқиқотга 18 ёшдан катта беморлар жалб этилди.

Тадқиқотда жами 205 нафар шахс иштирок этди. Шундан 110 нафар СЮЕ ташхиси тасдиқланган бемор асосий гуруҳни, юрак-қон томир тизимида яққол патологик ўзгаришлар аниқланмаган 95 нафар кўнгилли шахс эса таққослаш гуруҳини ташкил қилди.



1-расм. **Тадқиқотга жалб қилинган иштирокчиларнинг тақсимланиши**

Барча беморларда комплекс клиник, лаборатор ва инструментал текширувлар ўтказилди. Текширувлар анамнез маълумотлари ва шикоятларни ўрганиш, объектив кўрик, 6 дақиқалик юриш синамаси, биокимёвий қон таҳлиллари ҳамда молекуляр-генетик тадқиқотларни ўз ичига олди. Клиник-лаборатор ва молекуляр-генетик текширувлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий гематология тиббиёт маркази лабораторияларида амалга оширилди.

TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизми Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия) реал вақт режимидаги ПЗР тизимида «Синтол» (Россия) компаниясининг тижорат тест-наборидан фойдаланган ҳолда аниқланди. Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш OpenEpi V.9.2 дастурий пакети ёрдамида амалга оширилди.

Натижалар. СЮЕ мавжуд беморлар ва таққослаш гуруҳида TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизми бўйича аллел ва генотиплар тақсимоти ўрганилди. Олинган натижалар ушбу полиморфизмнинг СЮЕ ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатди. Хусусан, Pro аллели ва Arg/Pro генотипи беморларда кўпроқ, Arg аллели ҳамда Arg/Arg генотипи эса таққослаш гуруҳида юқори частотада учради (1-жадвал).

1-жадвал.

TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизми ва сурункали юрак етишмовчилиги ўртасидаги ассоциацияси

Аллел ва генотиплар	Аллел ва генотиплар частотаси				χ2	p	OR	95%CI
	Асосий беморлар гуруҳи		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Arg	185	84,1	183	96,3	16,6	0,01	0,2	0,09 - 0,44
Pro	35	15,9	7	3,7	16,6	0,01	4,9	2,29 - 10,68
Arg/Arg	77	70,0	88	92,6	16,6	0,01	0,2	0,08 - 0,42
Arg/Pro	31	28,2	7	7,4	14,6	0,01	4,9	2,18 - 11,18

Аллеллар тақсимотида Arg аллели СЮЕ гуруҳида 84,1%, таққослаш гуруҳида 96,3% ни ташкил этиб, фарқ статистик аҳамиятли бўлди (χ^2=16,6; p=0,01). Arg аллели учун OR=0,20 (95% CI: 0,09–0,44) қайд этилган бўлиб, унинг СЮЕ ривожланишига нисбатан эҳтимолий ҳимояловчи таъсирини кўрсатади.

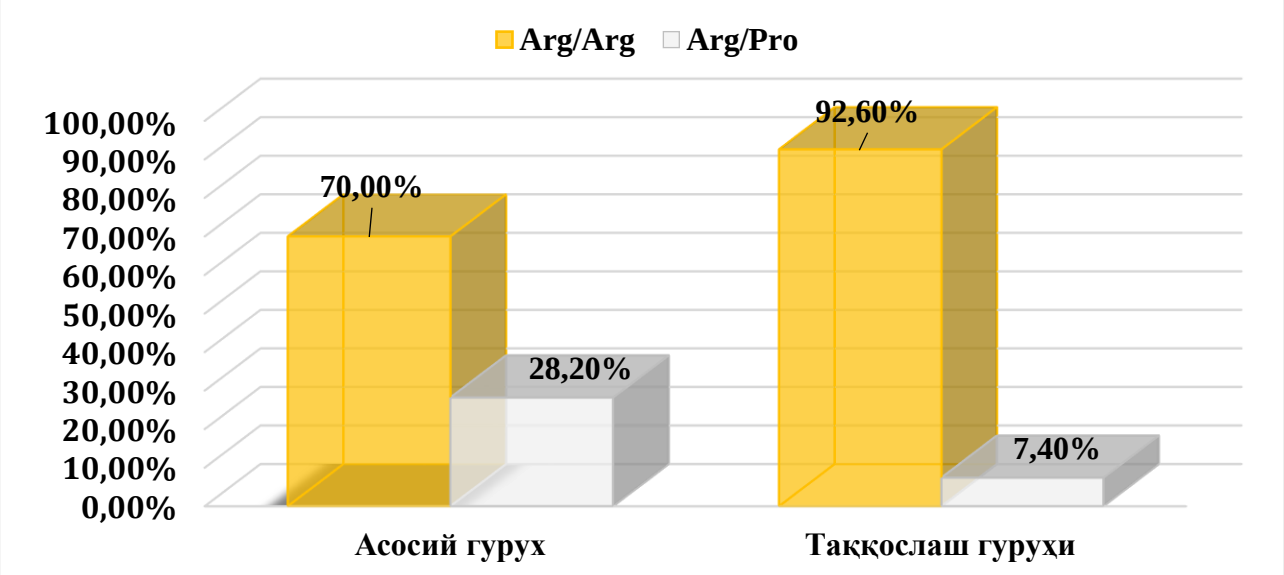
Аксинча, Pro аллелининг учраш частотаси СЮЕ мавжуд беморлар гуруҳида 15,9% ни ташкил этган бўлса, таққослаш гуруҳида мазкур аллел анча кам учраб, 3,7% ни ташкил этди. Шундай қилиб, Pro аллели частотаси беморлар гуруҳида таққослаш гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишончли бўлиб, χ^2=16,6; p=0,01 кўрсаткичлар билан ифодаланди.

Pro аллелининг СЮЕ ривожланиши билан боғлиқлигини баҳолаш мақсадида нисбий эҳтимоллар нисбати (OR) ҳисобланди. Таҳлил натижасида OR=4,9 қиймат қайд этилди. Мазкур натижа Pro аллели ташувчиларида СЮЕ ривожланиши эҳтимоли таққослаш гуруҳига нисбатан юқорироқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Яъни, ушбу генетик вариант тадқиқотда ўрганилган популяцияда СЮЕ ривожланишига мойилликни ифодаловчи эҳтимолий генетик омил сифатида намоён бўлди.

Шу билан бирга, ҳисобланган 95% ишонч оралиғининг 1 қийматини қамраб олмаслиги Pro аллели ва СЮЕ ривожланиши ўртасидаги аниқланган ассоциация статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлигини кўрсатади.

Генотиплар даражасида ўтказилган таҳлил натижалари ҳам аллеллар бўйича олинган маълумотларни тасдиқлади. Хусусан, Arg/Arg гомозигот генотипи асосий гуруҳда 70,0% ҳолатда учраган бўлиб, назорат гуруҳидаги 92,6% кўрсаткичга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли даражада кам қайд этилди (χ^2=16,6; p=0,01).

Олинган натижаларга кўра, Arg/Arg генотипига эга бўлган шахсларда СЮЕ ривожланиш эҳтимоли назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст бўлган (OR=0,2; 95% CI: 0,08–0,42). Ушбу натижа Arg/Arg генотипининг СЮЕ ривожланишидан ҳимояловчи хусусиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Шу сабабли, мазкур тадқиқот доирасида Arg/Arg генотипини СЮЕ ривожланишига нисбатан эҳтимолий ҳимояловчи генетик вариант сифатида баҳолаш мумкин (2-расм).



2-расм. **TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизми генотипларининг гуруҳлар орасидаги учраш частотаси**

Хулоса. Тадқиқот натижалари TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизми ва сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли ассоциация мавжудлигини кўрсатди. Pro аллели ва Arg/Pro гетерозигот генотипи СЮЕ билан боғлиқ бўлиб, Arg/Pro генотипи ташувчиларида СЮЕ ривожланиш эҳтимоли шартли-соғлом иштирокчиларга нисбатан 4,9 марта юқори эканлиги аниқланди (OR=4,9; 95% CI: 2,18–11,18). Аксинча, Arg аллели ва Arg/Arg генотипи СЮЕ ривожланишига нисбатан ҳимояловчи йўналишдаги генетик вариантлар сифатида намоён бўлди. Олинган натижалар TGFβ1 Arg25Pro полиморфизмини СЮЕ ривожланиш хавфини баҳолашда истиқболли молекуляр-генетик маркер сифатида ўрганиш мумкинлигини кўрсатади.

АДАБИЁТЛАР

1. Gichkun O.E., Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Mozheiko N.P., Shevchenko A.O. The rs1800470 Polymorphism of the TGFB1 Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. Acta Naturae. 2021;13(4):42–46.

2. Gichkun O.E., Kurabekova R.M., Shevchenko O.P., Koloskova N., Shevchenko A.O. Polymorphisms rs1800469, rs1800471 of the TGFB1 gene detected in patients with chronic heart failure who waiting cardiac transplantation. The 2022 TTS Congress. 2022.

3. Malinowski D., Bochniak O., Luterek-Puszyńska K., et al. Genetic Risk Factors Related to Coronary Artery Disease and Role of Transforming Growth Factor Beta 1 Polymorphisms. Genes. 2023; 14(7):1425.

4. Wang S.X., Feng Y.N., Feng S., et al. IMM-H007 attenuates isoprenaline-induced cardiac fibrosis through targeting TGFβ1 signaling pathway. Acta Pharmacologica Sinica. 2022;43(10):2542–2549.

5. Chen X., Yang Q., Bai W., et al. Dapagliflozin attenuates myocardial fibrosis by inhibiting the TGF-β1/Smad signaling pathway in a normoglycemic rabbit model of chronic heart failure. Frontiers in Pharmacology. 2022;13: 87-108.

6. Xie J., et al. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF-β-IGFBP7 axis. Nature Communications. 2022. doi: 10.1038/s41467-022-30630-y.

7. Hitting the Target! Challenges and Opportunities for TGF-β Inhibition for the Treatment of Cardiac Fibrosis. Pharmaceuticals. 2023;17(3):267.

8. Ganekal P., Vastrad B., Vastrad C., Kotrashetti S. Identification of biomarkers, pathways, and potential therapeutic targets for heart failure using next-generation sequencing data and bioinformatics analysis. Journal of International Medical Research. 2023.

9. Mukhopadhyay S., Dixit P., Khanom N., Sanghera G., McGurk K.A., et al. The Genetic Factors Influencing Cardiomyopathies and Heart Failure across the Allele Frequency Spectrum. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2024;17: 1119–1139.

10. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. European Heart Journal. 2023;44 (37):3503–3626.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ОБРАТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ПАТОГЕНЕЗ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ

Мухамадиева Дилноза Субхоновна – врач-кардиолог
Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н.
Национальный медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)
Умарова Саодат Сулаймоновна – Ph.D., ассистент
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Аннотация. *В обзоре рассмотрены современные представления о патофизиологических механизмах ремоделирования и обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных ишемической болезнью сердца, в том числе перенёсших коронарное шунтирование. Проанализирована роль гибели кардиомиоцитов, дисбаланса системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, профиброзного действия трансформирующего фактора роста бета, биомаркеров sST2 и галектина-3, а также эндотелиальной дисфункции в развитии неблагоприятной перестройки миокарда. Обсуждены гетерогенность существующих критериев обратного ремоделирования и перспективы использования метаболомных и транскриптомных предикторов. Отдельное внимание уделено эволюции эхокардиографических методов верификации ремоделирования — от объёмных параметров и индекса сферичности, вычисляемых при двухмерной эхокардиографии, до технологий спекл-трекинга (GLS) и трёхмерной эхокардиографии, обладающих более высокой чувствительностью к субклиническим изменениям миокарда. Показана необходимость стандартизации протоколов эхокардиографической оценки и интеграции биомаркерного и визуализационного подходов в рамках персонализированной медицины.*

Ключевые слова: *ремоделирование левого желудочка; обратное ремоделирование; коронарное шунтирование; фиброз миокарда; эндотелиальная дисфункция; трёхмерная эхокардиография; эхокардиография.*

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF LEFT VENTRICULAR REMODELING AND REVERSE REMODELING: PATHOGENESIS AND ECHOCARDIOGRAPHIC VERIFICATION

Mukhamadieva Dilnoza Subkhonovna – cardiologist
Sabirov Jahongir Ruziyevich – D.M.Sc.
National Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)
Umarova Saodat Sulaymonovna – Ph.D., assistant
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Abstract. *This review summarizes current knowledge on the pathophysiological mechanisms of left ventricular (LV) remodeling and reverse remodeling in patients with ischemic heart disease, including those undergoing coronary artery bypass grafting. The roles of cardiomyocyte death, matrix metalloproteinase / tissue inhibitor of metalloproteinase imbalance, transforming growth factor-beta-driven fibrosis, the biomarkers sST2 and galectin-3, and endothelial dysfunction in adverse myocardial remodeling are discussed. The heterogeneity of existing criteria for reverse remodeling and the emerging value of metabolomic and transcriptomic predictors are addressed. Particular attention is given to the evolution of echocardiographic verification methods — from volumetric parameters and the sphericity index derived from two-dimensional echocardiography to speckle-tracking-derived global longitudinal strain (GLS) and three-dimensional echocardiography, which offer higher sensitivity to subclinical myocardial changes. The need for standardized echocardiographic protocols and integration of biomarker and imaging approaches within a personalized-medicine framework is highlighted.*

Keywords: *left ventricular remodeling; reverse remodeling; coronary artery bypass grafting; myocardial fibrosis; endothelial dysfunction; galectin-3; sST2; global longitudinal strain; three-dimensional echocardiography; speckle-tracking echocardiography.*

CHAP QORINCHA REMODELLANISHI VA QAYTA REMODELLANISHINING PATOFIZIOLOGIK MEXANIZMLARI: PATOGENEZI VA EXOKARDIOGRAFIK TEKSHIRUVI

Muxamadiyeva Dilnoza Subxonovna – shifokor-kardiolog
Sabirov Jahongir Ro‘ziyevich – t.f.d.
Milliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Umarova Saodat Sulaymonovna – Ph.D., dotsent
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu sharhda ishemik yurak kasalligi bilan og‘rigan, jumladan koronar shuntlash operatsiyasidan o‘tgan bemorlarda chap qorincha (ChQ) remodellashuvi va teskari remodellashuvining patofiziologik mexanizmlari haqidagi zamonaviy tasavvurlar ko‘rib chiqilgan. Kardiomiotsitlar o‘limi, matriks metalloproteinazalari va ularning to‘qima ingibitorlari tizimidagi muvozanat buzilishi, transformlovchi o‘sish omili beta (TGF-β) ning profibrotik ta’siri, sST2 va galektin-3 biomarkerlari, shuningdek endotelial disfunksiyaning noqulay miokard qayta qurilishidagi roli tahlil qilingan. Teskari remodellashuvning mavjud mezonlari heterogenligi hamda metabolomik va transkriptomik prediktorlarning istiqbollari muhokama qilingan. Alohida e’tibor ekokardiografik tekshiruv usullarining rivojlanishiga qaratilgan — ikki o‘lchamli ekokardiografiyada hisoblanadigan hajmiy parametrlar va sferiklik indeksidan tortib, spekl-treking texnologiyasi (global longitudinal strain, GLS) va uch o‘lchamli ekokardiografiyagacha, ular subklinik miokard o‘zgarishlariga nisbatan yuqori sezuvchanlikka ega. Ekokardiografik baholash protokollarini standartlashtirish hamda biomarker va tasvirlash yondashuvlarini shaxsiylashtirilgan tibbiyot doirasida birlashtirish zarurligi ko‘rsatilgan.*

Kalit so‘zlar: *chap qorincha remodellashuvi; teskari remodellashuv; koronar shuntlash; miokard fibrozi; endotelial disfunksiya; uch o‘lchamli ekokardiografiya; ekokardiografiya.*

Введение.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности во всём мире, а хирургическая реваскуляризация миокарда — прежде всего коронарное шунтирование (АКШ) — на сегодняшний день является одним из основных методов лечения больных с многососудистым и/или гемодинамически значимым поражением коронарного русла. Несмотря на технический прогресс кардиохирургии, восстановление магистрального коронарного кровотока само по себе не устраняет уже запущенные на клеточном и тканевом уровне процессы структурно-функциональной перестройки миокарда левого желудочка (ЛЖ). У значительной части оперированных больных сохраняется риск прогрессирования неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, определяющего отдалённый прогноз, включая развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и повторных сердечно-сосудистых событий.

В связи с этим углублённое понимание молекулярных и клеточных механизмов ремоделирования и обратного ремоделирования ЛЖ, а также совершенствование неинвазивных, в первую очередь эхокардиографических, методов их объективной верификации сохраняют высокую актуальность для современной кардиологии и кардиохирургии. Настоящий обзор посвящён последовательному рассмотрению патофизиологических механизмов ремоделирования ЛЖ, роли ключевых биомаркеров фиброза, воспаления и эндотелиальной дисфункции, современным представлениям о феномене обратного ремоделирования, а также эволюции эхокардиографических подходов к его количественной оценке — от классической двухмерной эхокардиографии до методик спекл-трекинга и трёхмерной визуализации.

Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) представляет собой комплексный процесс структурно-функциональной перестройки сердца, включающий гипертрофию и гибель кардиомиоцитов, разрежение микрососудистого русла, фиброз внеклеточного матрикса, персистирующее воспаление и электрофизиологическое ремоделирование [1]. Поскольку перечисленные процессы тесно взаимосвязаны, воздействие на какое-либо одно звено патогенеза, как правило, не приводит к существенному замедлению неблагоприятной перестройки миокарда, что определяет необходимость комплексного, в том числе иммунологического, подхода к изучению данной проблемы [1, 2].

Молекулярной основой этих процессов служит сложное взаимодействие между гибелью кардиомиоцитов (некроз, апоптоз и, как показано в более поздних работах, регулируемая аутофагическая и некроптотическая гибель), активацией резидентных и рекрутируемых из кровотока иммунных клеток и последующей перестройкой внеклеточного матрикса. Ключевую роль в деградации, а затем в избыточном отложении компонентов внеклеточного матрикса играет система матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП). Дисбаланс в этой системе, в частности стойкое повышение сывороточного уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), ассоциирован с неблагоприятным течением послеоперационного периода и худшим отдалённым прогнозом у больных, перенёсших коронарное шунтирование, что было продемонстрировано в двенадцатилетнем проспективном наблюдении [7].

Другим важным медиатором фиброзного ремоделирования выступает трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β, TGF-β) — плейотропный цитокин суперсемейства TGF-β, регулирующий дифференцировку кардиальных фибробластов в сократительные миофибробласты, синтез и кросс-линкинг коллагена, а также подавление матриксной деградации за счёт индукции экспрессии ТИМП. Умеренная и своевременно ограниченная активация сигнального

пути TGF-β необходима для формирования полноценного постинфарктного рубца и предотвращения разрыва миокарда в острую фазу, тогда как чрезмерная или пролонгированная активация этого пути лежит в основе перехода от адаптивного репаративного фиброза к диффузному интерстициальному фиброзу жизнеспособного, не подвергшегося некрозу миокарда, что в конечном итоге ухудшает диастолическую и систолическую функцию ЛЖ [12].

Среди циркулирующих биомаркеров, отражающих выраженность фиброзного и воспалительного ремоделирования миокарда, особое место в современной литературе занимают галектин-3 и растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2). Галектин-3 — лектин, секретируемый преимущественно активированными макрофагами, — способствует пролиферации фибробластов и накоплению коллагена в миокарде; повышенный уровень галектина-3 ассоциирован с менее выраженным обратным ремоделированием ЛЖ у больных с дилатационной кардиомиопатией и рассматривается как потенциальный маркер, отражающий ограниченный резерв структурного восстановления миокарда [11]. Растворимый ST2, в свою очередь, представляет собой «ловушку»-рецептор для интерлейкина-33 и отражает степень механического напряжения стенки желудочка и выраженность воспалительной активации кардиомиоцитов; его дооперационный уровень ассоциирован с последующей динамикой восстановления сократительной функции миокарда после кардиохирургических вмешательств, что было показано, в частности, у больных, перенёсших операции на клапанном аппарате сердца [8]. Совместное рассмотрение системы ММП/ТИМП, TGF-β-опосредованного фиброгенеза и биомаркеров sST2 и галектина-3 формирует целостное представление об иммуновоспалительно-фибротическом континууме, лежащем в основе неблагоприятного ремоделирования ЛЖ.

После ишемического повреждения миокарда ремоделирование проходит несколько последовательных, тесно сопряжённых по времени фаз: воспалительную, сопровождающуюся массивной инфильтрацией зоны повреждения нейтрофилами и моноцитами/макрофагами с последующей деградацией повреждённого коллагенового матрикса; пролиферативную, характеризующуюся активацией фибробластов, их дифференцировкой в миофибробласты и формированием грануляционной ткани, богатой новообразованными микрососудами; и, наконец, фазу созревания и ремоделирования сформировавшегося рубца, в течение которой происходит кросслинкинг коллагеновых волокон и постепенное снижение клеточности рубцовой ткани [1, 4].

Гибнущие в результате ишемии кардиомиоциты высвобождают в межклеточное пространство молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), — в том числе фрагменты ядерной ДНК, белки теплового шока и внутриклеточный АТФ, — которые распознаются паттерн-распознающими рецепторами клеток врождённого иммунитета и запускают каскад провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин-1β, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа. Выраженность и, что не менее важно, длительность этого воспалительного ответа во многом определяют степень последующего фиброзного ремоделирования: избыточно интенсивная либо, напротив, неразрешающаяся воспалительная реакция сопровождается более обширным и менее организованным фиброзом, увеличением конечно-систолического и конечно-диастолического объёмов ЛЖ и худшим функциональным исходом [4].

Важно подчеркнуть, что персистирующая субклиническая воспалительная активность способна приводить к эндотелиальной дисфункции и структурному ремоделированию миокарда даже при формально сохранной фракции выброса (ФВ) ЛЖ, то есть на стадии, предшествующей манифестации клинически значимой сердечной недостаточности. Это обосновывает целесообразность поиска чувствительных субклинических маркеров ремоделирования — как биохимических, так и визуализационных, — способных выявлять неблагоприятную перестройку миокарда до развития явной систолической дисфункции [3].

Наряду с фиброзом и персистирующим воспалением важным и относительно самостоятельным звеном патогенеза ремоделирования ЛЖ признаётся эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся снижением биодоступности оксида азота (NO) и нарушением вазомоторной регуляции как эпикардиального, так и микрососудистого коронарного русла. В физиологических условиях эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) обеспечивает базальный тонус коронарных сосудов и защищает сосудистую стенку от адгезии лейкоцитов и тромбоцитов; оксидативный стресс, сопровождающий ишемическое повреждение и системную воспалительную активацию, приводит к разобщению eNOS и снижению продукции биологически активного NO, что в свою очередь усугубляет микрососудистую дисфункцию и способствует прогрессированию структурного ремоделирования миокарда.

Биомаркеры эндотелиальной дисфункции, в том числе ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и растворимый рецептор активатора урокиназы (suPAR), ассоциированы с вы-

раженностью как микрососудистой, так и эпикардиальной дисфункции у больных ИБС даже при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий, что подчёркивает самостоятельное — независимое от степени стенозирования — значение эндотелиального звена патогенеза [13]. Сниженный уровень NO при этом рассматривается не только как маркер, сопутствующий атеросклеротическому поражению коронарных артерий, но и как самостоятельный прогностический фактор риска ИБС и её рецидива после реваскуляризации миокарда, что делает оценку эндотелиальной функции потенциально значимым дополнением к традиционным клиническим и ангиографическим предикторам исхода АКШ [14].

Применительно к больным, перенёсшим коронарное шунтирование, эндотелиальная дисфункция представляет особый интерес в контексте как нативного коронарного русла, так и функционального состояния шунтов: снижение биодоступности NO способствует спазму и последующей дисфункции артериальных и венозных кондуитов, что может опосредованно влиять на полноту и устойчивость реваскуляризации, а следовательно — на вероятность достижения обратного ремоделирования ЛЖ в послеоперационном периоде.

Наряду с неблагоприятным ремоделированием в литературе выделяется феномен обратного ремоделирования ЛЖ (reverse remodeling) — уменьшение объёма полости ЛЖ и нормализация его геометрии, сопровождающиеся улучшением систолической и диастолической функции сердца [5]. Единого унифицированного критерия обратного ремоделирования не существует: используются как снижение индексированного конечно-систолического объёма ЛЖ на 15% и более, так и абсолютный прирост ФВ ЛЖ более чем на 5–10% при контрольном эхокардиографическом исследовании через 3–6 месяцев после вмешательства [5, 6].

Такая гетерогенность определений затрудняет сопоставление результатов различных исследований и обосновывает необходимость стандартизации подхода к оценке обратного ремоделирования применительно к конкретной клинической популяции, в частности к больным, перенёсшим АКШ. Дополнительную сложность представляет то обстоятельство, что критерии обратного ремоделирования, разработанные и валидированные преимущественно в популяции больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией на фоне ресинхронизирующей терапии или оптимальной медикаментозной терапии сердечной недостаточности [5], не всегда напрямую переносимы на больных ИБС после хирургической реваскуляризации, у которых восстановление функции миокарда определяется не только устранением объёмной перегрузки, но и восстановлением перфузии гибернированного и оглушённого миокарда.

Отдельного упоминания заслуживают данные о предикторной роли обратного ремоделирования ЛЖ после реваскуляризации в отношении отдалённой выживаемости: продемонстрировано, что достижение критериев обратного ремоделирования в раннем послеоперационном периоде ассоциировано с более благоприятным долгосрочным прогнозом, что подчёркивает клиническую значимость не только самого факта реваскуляризации, но и последующей динамики геометрии и функции ЛЖ [6].

Перспективным направлением, способным в дальнейшем дополнить традиционные объёмные критерии обратного ремоделирования, является изучение метаболомных и транскриптомных предикторов данного процесса. Так, анализ плазменного метаболома у больных, перенёсших инфаркт миокарда, позволил выявить потенциальные биомаркеры, ассоциированные с последующей динамикой ремоделирования ЛЖ [9], а транскриптомные исследования миокарда у больных с прогрессирующей неишемической сердечной недостаточностью идентифицировали ранее не описанные молекулярные маркеры (в частности, GADD45G и NDUFS5), экспрессия которых сопряжена с вероятностью развития обратного ремоделирования [10]. Накопление подобных данных открывает перспективу перехода от универсальных объёмных пороговых значений к более персонализированным, молекулярно обоснованным моделям прогнозирования обратного ремоделирования ЛЖ.

Эхокардиография остаётся основным неинвазивным методом верификации ремоделирования и обратного ремоделирования ЛЖ как в клинической практике, так и в большинстве клинических исследований, что обусловлено её широкой доступностью, безопасностью, возможностью многократного повторного исследования в динамике и относительно низкой стоимостью по сравнению с магнитно-резонансной томографией сердца.

Наиболее широко используемым параметром остаётся ФВ ЛЖ, вычисляемая по методу дисков (модифицированный метод Simpson) в двухмерном режиме. Вместе с тем ФВ ЛЖ обладает рядом методологических ограничений, включая зависимость от геометрических допущений о форме желудочка, чувствительность к преднагрузке и постнагрузке, а также невысокую чувствительность к раннему субклиническому нарушению сократимости миокарда, что делает её недостаточно надёжным инструментом для выявления начальных стадий ремоделирования [15].

Помимо ФВ, ключевыми объёмными параметрами являются конечно-диастолический и конечно-систолический объёмы ЛЖ, индексированные к площади поверхности тела (ИКДО и ИКСО). Именно снижение ИКСО традиционно рассматривается как наиболее надёжный и воспроизводимый показатель обратного ремоделирования, поскольку одновременно отражает как структурные (уменьшение полости), так и функциональные (улучшение опорожнения желудочка) изменения; повышенный ИКСО, в свою очередь, признан надёжным предиктором развития сердечной недостаточности с сохранённой ФВ ЛЖ, что расширяет прогностическое значение этого параметра за пределы собственно ишемической этиологии ремоделирования [16].

Отдельного внимания заслуживает индекс сферичности ЛЖ (отношение объёма ЛЖ к объёму сферы с диаметром, равным длинной оси ЛЖ), количественно отражающий переход от эллипсоидной к более сферичной геометрии желудочка при неблагоприятном ремоделировании. В исследовании REVERSE изменения индекса сферичности были тесно взаимосвязаны с динамикой ИКСО и ИКДО и обладали самостоятельной прогностической значимостью в отношении смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности, что подтверждает целесообразность включения геометрических индексов в комплексную эхокардиографическую оценку ремоделирования, а не ограничения анализа исключительно объёмными параметрами [17].

Применительно непосредственно к больным, перенёсшим АКШ, показано, что помимо ИКДО и ФВ ЛЖ информативными показателями степени ремоделирования являются диастолический индекс сферичности и интегральный систолический индекс ремоделирования, значения которых после успешной реваскуляризации закономерно снижаются параллельно с приростом ФВ ЛЖ. Динамическая оценка этих индексов в раннем и отдалённом послеоперационном периоде позволяет проследить траекторию восстановления геометрии желудочка и, потенциально, выделить пациентов с неполным или замедленным обратным ремоделированием, нуждающихся в более пристальном наблюдении [18].

Значительным методологическим достижением последних лет стало внедрение трёхмерной эхокардиографии (3D ЭхоКГ) и технологии спекл-трекинга (speckle-tracking echocardiography, STE) с расчётом глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS). В отличие от ФВ ЛЖ, GLS позволяет выявлять субклиническое нарушение сократимости миокарда на доклинической стадии, обладает более высокой воспроизводимостью и в меньшей степени подвержен влиянию геометрических допущений, поскольку метод основан на прямом отслеживании перемещения естественных акустических маркеров («спеклов») миокарда в последовательных кадрах, а не на упрощённой геометрической модели желудочка [19].

У больных, перенёсших острый инфаркт миокарда, снижение исходных показателей GLS достоверно ассоциировано с последующим развитием неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, при этом GLS и продольная деформация в бассейне инфаркт-связанной артерии продемонстрировали наивысшую чувствительность и специфичность (91,7% и 95,8% соответственно) в дифференциации пациентов с ремоделированием и без него, что делает двухмерную спекл-трекинг эхокардиографию одним из наиболее чувствительных доступных на сегодняшний день неинвазивных инструментов ранней диагностики ремоделирования ЛЖ [20].

Трёхмерная эхокардиография, в свою очередь, позволяет одномоментно классифицировать больных на группы неблагоприятного ремоделирования, обратного ремоделирования и минимальных объёмных изменений ЛЖ с одновременной оценкой индекса сферичности и индекса систолической диссинхронии, что обеспечивает более полную геометрическую характеристику желудочка по сравнению с традиционной двухмерной эхокардиографией. Важным преимуществом 3D ЭхоКГ является отсутствие необходимости в геометрических допущениях о форме желудочка, свойственных двухмерным методикам, что особенно значимо при выраженной асимметричной перестройке геометрии ЛЖ, характерной для постинфарктного ремоделирования [21]. Сочетанное применение GLS и объёмных 3D-параметров рассматривается как наиболее перспективный, хотя пока не стандартизированный, подход к комплексной эхокардиографической верификации ремоделирования и обратного ремоделирования ЛЖ.

Существенным ограничением большинства биомаркерных исследований, посвящённых ремоделированию ЛЖ, является использование исключительно традиционных двухмерных объёмных показателей (ФВ ЛЖ, ИКСО, ИКДО) в качестве критериев обратного ремоделирования, тогда как современные методы деформационной и трёхмерной эхокардиографии, обладающие более высокой чувствительностью к субклиническим изменениям миокарда, в сопоставлении с иммуновоспалительным и фиброзным профилем пациента после АКШ практически не применялись. Между тем именно сопоставление молекулярных маркеров — таких как ТИМП-1, sST2,

галектин-3 и компоненты сигнального пути TGF-β — с чувствительными деформационными и объёмными 3D-параметрами могло бы существенно повысить точность ранней идентификации пациентов группы риска неблагоприятного ремоделирования.

Кроме того, гетерогенность используемых в литературе пороговых значений (снижение ИКСО на 10% либо 15%, прирост ФВ на 5% либо 10%) дополнительно осложняется отсутствием единого протокола выбора эхокардиографической методики (2D против 3D ЭхоКГ, необходимость применения STE), что создаёт методологическую неоднородность, которую необходимо учитывать при планировании дизайна дальнейших исследований, включая обоснованный выбор объёмных, геометрических и деформационных параметров ЭхоКГ в качестве конечных точек.

Перспективным направлением представляется разработка интегральных прогностических индексов (номограмм, шкал), объединяющих клинические, ангиографические и биомаркерные данные по аналогии с уже апробированными в кардиологии мультимаркерными моделями, что потенциально позволит выделять группу пациентов повышенного риска неблагоприятного ремоделирования ЛЖ ещё на дооперационном этапе и обеспечивать более персонализированный подход к периоперационному ведению, включая выбор техники операции и объёма противовоспалительной поддержки. Дальнейшее развитие направления связано с интеграцией иммуновоспалительных и фиброзных биомаркеров, данных эндотелиальной функции, метаболомных и транскриптомных предикторов ремоделирования ЛЖ в концепцию персонализированной медицины больных ИБС, перенёсших реваскуляризацию миокарда.

Заключение.

Ремоделирование и обратное ремоделирование ЛЖ представляют собой многофакторный процесс, в основе которого лежит тесно сопряжённое взаимодействие гибели кардиомиоцитов, воспалительной активации, фиброзного ремоделирования внеклеточного матрикса и эндотелиальной дисфункции. Верификация этого процесса требует динамической оценки линейных, объёмных, геометрических и деформационных (GLS) эхокардиографических показателей, а в перспективе — их сопоставления с молекулярными биомаркерами фиброза и воспаления. Отсутствие единого протокола такой комплексной оценки, в особенности применительно к больным, перенёсшим коронарное шунтирование, определяет методологическую основу и актуальность дальнейших исследований в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frantz S., Hundertmark M.J., Schulz-Menger J., Bengel F.M., Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies // European Heart Journal. — 2022. — Vol. 43, № 27. — P. 2549–2561.

2. Marcos-Garcés V., et al. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction — Pathophysiology, Diagnostic Approach and Management During Cardiac Rehabilitation // PMC. — 2024.

3. Subclinical Inflammation in Ischemic Heart Disease and Its Role in the Transition to Heart Failure // Life. — 2026. — Vol. 16, № 5. — Art. 789.

4. Post-myocardial infarction fibrosis: Pathophysiology, examination, and intervention // Frontiers in Pharmacology. — 2023.

5. Hnat T., et al. Left ventricular reverse remodelling and its predictors in non-ischaemic cardiomyopathy // ESC Heart Failure. — 2022.

6. Left Ventricular Reverse Remodeling After Revascularization and Its Predictive Role for Survival // medRxiv. — 2023.

7. TIMP-1 in the prognosis of patients who underwent coronary artery bypass surgery: a 12-year follow-up study // Frontiers in Cardiovascular Medicine. — 2023.

8. Zhu Y., Pei L., Li N. Preoperative sST2 Levels Relate to Myocardial Remodeling and Cardiac Function Improvement After Cardiac Valve Surgery // ESC Heart Failure. — 2024. — Vol. 11, № 1. — P. 91–98.

9. A metabolomics study reveals potential plasma biomarkers for predicting post-infarction left ventricular remodeling: findings from the MetaboLights database // Frontiers in Cardiovascular Medicine. — 2025.

10. Novel myocardial markers GADD45G and NDUFS5 identified by RNA-sequencing predict left ventricular reverse remodeling in advanced non-ischemic heart failure: a retrospective cohort study // BMC Cardiovascular Disorders. — 2020.

11. Karatolios K., Chatzis G., Holzendorf V., Störk S., Richter A., Binas D., Schieffer B., Pankuweit S. Galectin-3 as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy // Disease Markers. — 2018. — Vol. 2018. — Art. 2958219.

12. Hanna A., Frangogiannis N.G. The Role of the TGF-β Superfamily in Myocardial Infarction // Frontiers in Cardiovascular Medicine. — 2019. — Vol. 6. — Art. 140.

13. Vani A., Schwartzbard A., Weintraub H.S. Biomarkers as Surrogates for Coronary Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease // Journal of the American Heart Association. — 2018. — Vol. 7, № 15. — Art. e010 166.

14. Exploring nitric oxide as a crucial prognostic biomarker of coronary artery disease // Science Direct. — 2023.
15. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function // Journal of Echocardiography (Springer). — 2018.
16. Left ventricular end-systolic volume is a reliable predictor of new-onset heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // PMC. — 2020.
17. Left Ventricular Architecture, Long-Term Reverse Remodeling, and Clinical Outcome in Mild Heart Failure With Cardiac Resynchronization: Results From the REVERSE Trial // JACC: Heart Failure. — 2018.
18. Echocardiographic parameters of left ventricle remodeling in patients with reduced ejection fraction before and after coronary artery bypass grafting // ResearchGate. — 2021.
19. Clinical Applications of Speckle-Tracking Echocardiography in Heart Failure: From Diagnosis to Prognostication // PMC. — 2025.
20. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Assessment of Left Ventricular Remodeling in Patients after Myocardial Infarction // International Archives of Cardiovascular Diseases. — 2020.
21. Three-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular geometric changes following acute myocardial infarction // PMC. — 2023.

УДК: 616.8-009.1:616.89-008.441.13

МОЗЖЕЧКОВЫЕ И ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПОЛИНАРКОМАНИЕЙ

Рахмонов Исломбек Абдурашидович – Ph.D., ассистент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Мажидова Ёкутхон Набиевна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация*. Цель исследования – определить частоту и клиническую структуру мозжечковых и экстрапирамидных нарушений у лиц молодого возраста с полинаркоманией в раннем постабстинентном периоде. В анализ включены 174 пациента: 114 больных проспективного и 60 – ретроспективного блока. Координаторную сферу оценивали по наличию нистагма, интенционного тремора, дисметрии, адиадохокинеза, неустойчивости в позе Ромберга и результатам пробы Панова; экстрапирамидный статус – по изменению мышечного тонуса, брадикинезии, тикам, оромандибулярным гиперкинезам, дистонии и речедвигательным нарушениям. Наиболее частыми мозжечковыми проявлениями были интенционный тремор (67,5% в проспективном и 61,6% в ретроспективном блоке), нистагм (50,0 и 43,3%) и неустойчивость в позе Ромберга (45,6 и 51,6%). Среди экстрапирамидных феноменов преобладали пластическое изменение мышечного тонуса (35,9 и 31,6%), тики (27,2 и 28,3%) и оромандибулярные гиперкинезы (21,1 и 18,3%). Статистически значимых различий между двумя блоками не выявлено (p>0,05). Полученные результаты свидетельствуют о сочетанном вовлечении мозжечково-координаторных и экстрапирамидных систем при полинаркомании и обосновывают необходимость их целенаправленной оценки при неврологическом обследовании.*

Ключевые слова: *полинаркомания, мозжечковые нарушения, экстрапирамидные нарушения, интенционный тремор, нистагм, гиперкинезы, постабстинентный период.*

ПОЛИНАРКОМАНИЯ БИЛАН ОҒРИГАН ЁШ ШАХСЛАРДА МИЯЧА ВА ЭКСТРАПИРАМИДАЛ БУЗИЛИШЛАР

Рахмонов Исломбек Абдурашидович – Ph.D., ассистент
Андижон давлат тиббиёт институти (Тошкент, Ўзбекистон)
Мажидова Ёқутхон Набиевна – т.ф.д., профессор
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация*. Тадқиқотнинг мақсади – полинаркомания билан оғриган ёш беморларда эрта постабстинент даврда мияча ва экстрапирамидал бузилишларнинг учраш частотаси ҳамда клиник тузилишини аниқлаш. Таҳлилга 174 нафар бемор киритилди: 114 нафари проспектив, 60 нафари ретроспектив блокни ташкил этди. Координатор соҳа нистагм, интенцион тремор, дисметрия, адиадохокинез, Ромберг ҳолатида беқарорлик ва Панов синамаси асосида баҳоланди; экстрапирамидал ҳолатда мушак тонусининг ўзгариши, брадикинезия, тиклар, оромандибуляр гиперкинезлар, дистония ва нутқ-ҳаракат бузилишлари ҳисобга олинди. Энг кўп учраган мияча белгилари интенцион тремор (проспектив блокда 67,5%, ретроспектив блокда 61,6%), нистагм (50,0 ва 43,3%) ҳамда Ромберг ҳолатида беқарорлик (45,6 ва 51,6%) бўлди. Экстрапирамидал белгилар орасида пластик типдаги мушак тонуси ўзгариши (35,9 ва 31,6%), тиклар (27,2 ва 28,3%) ва оромандибуляр гиперкинезлар (21,1 ва 18,3%) устунлик қилди. Икки блок ўртасида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади (p>0,05). Натижалар полинаркоманияда мияча-координатор ва экстрапирамидал тизимларнинг биргаликда жалб этилишини кўрсатади.*

Калит сўзлар: *полинаркомания, мияча бузилишлари, экстрапирамидал бузилишлар, интенцион тремор, нистагм, гиперкинезлар, постабстинент давр.*

CEREBELLAR AND EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS IN YOUNG INDIVIDUALS WITH POLYSUBSTANCE DEPENDENCE

Rakhmonov Islombek Abdurashidovich – Ph.D., assistant
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Majidova Yokutkhon Nabievna – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The aim of the study was to determine the frequency and clinical structure of cerebellar and extrapyramidal disorders in young individuals with polysubstance dependence during the early post-withdrawal period. The analysis included 174 patients: 114 in the prospective cohort and 60 in the retrospective cohort. Coordination was assessed by nystagmus, intention tremor, dysmetria, adiadochokinesia, instability in the Romberg position, and the Panov test; extrapyramidal status included muscle tone abnormalities, bradykinesia, tics, oromandibular hyperkinesia, dystonia, and speech-motor disturbances. The most frequent cerebellar manifestations were intention tremor (67.5% in the prospective and 61.6% in the retrospective cohort), nystagmus (50.0% and 43.3%), and Romberg instability (45.6% and 51.6%). The predominant extrapyramidal phenomena were plastic-type muscle tone abnormalities (35.9% and 31.6%), tics (27.2% and 28.3%), and oromandibular hyperkinesia (21.1% and 18.3%). No statistically significant differences were found between the cohorts (p>0.05). The findings indicate combined involvement of cerebellar-coordination and extrapyramidal systems in polysubstance dependence and support their targeted assessment during neurological examination.*

Keywords: *polysubstance dependence, cerebellar disorders, extrapyramidal disorders, intention tremor, nystagmus, hyperkinesia, post-withdrawal period.*

Введение. Полинаркомания формирует клинически неоднородное состояние, при котором последствия воздействия отдельных психоактивных веществ накладываются друг на друга и могут затрагивать различные нейромедиаторные и функциональные системы головного мозга. Современные обзоры нейротоксичности психоактивных веществ указывают на общность ряда механизмов повреждения – оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, эксайтотоксичность и нейровоспаление – при существенных различиях между отдельными классами веществ [1, 2]. Особенно значимыми для двигательной сферы являются нарушения моноаминергической нейротрансмиссии, характерные для психостимуляторов и новых психоактивных веществ [1, 3].

В последние годы мозжечок рассматривается не только как структура, обеспечивающая координацию движений, но и как компонент нейронных сетей, вовлеченных в процессы подкрепления и зависимости. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о структурных и функциональных изменениях мозжечка при употреблении метамфетамина и кокаина, а также о его взаимодействии со стриатумом, вентральной областью покрышки и префронтальной корой [4]. Параллельно дисфункция дофаминергических и других моноаминергических систем может проявляться экстрапирамидными феноменами, включая нарушения мышечного тонуса, гиперкинезы и брадикинезию.

Синтетические катиноны представляют особый интерес в контексте полинаркомании. Они воздействуют на транспортеры и рецепторы моноаминов и обладают потенциалом нейротоксичности, хотя выраженность отдельных эффектов существенно различается между соединениями [3, 5]. При этом сочетанное употребление новых психоактивных веществ с другими препаратами дополнительно усложняет клиническую интерпретацию выявляемых двигательных нарушений.

Цель исследования – определить частоту и клиническую структуру мозжечковых и экстрапирамидных нарушений у лиц молодого возраста с полинаркоманией в раннем постабстинентном периоде.

Материал и методы. В исследование включены 174 пациента молодого возраста с полинаркоманией и неврозоподобными расстройствами, обследованные в раннем постабстинентном периоде. Проспективный блок включал 114 пациентов, ретроспективный архивный блок – 60.

Для характеристики мозжечково-координаторной сферы оценивали наличие нистагма, интенционного тремора при выполнении пальценосовой пробы, истинной дисметрии, адиадохокинеза, неустойчивости в позе Ромберга и патологических изменений при выполнении пробы Панова. Экстрапирамидный статус оценивали по наличию пластического изменения мышечного тонуса, брадикинезии, дизартрии, брадилалии, тиков, оромандибулярных гиперкинезов, дистонии, логоклонии и тремора.

Частоту признаков сравнивали между проспективным и ретроспективным блоками с использованием критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимали равным $p<0,05$.

Результаты исследования. Мозжечково-координаторные нарушения характеризовались высокой частотой отдельных симптомов в обоих блоках наблюдения. Нистагм выявлен у 50,0% (n=57) пациентов проспективного и у 43,3% (n=26) ретроспективного блока. Наиболее распространенным координаторным феноменом был интенционный тремор при пальценосовой пробе, зарегистрированный соответственно у 67,5% (n=77) и 61,6% (n=37) пациентов.

Истинная дисметрия встречалась значительно реже – у 6,1% (n=7) пациентов проспективного и 5,0% (n=3) ретроспективного блока. Адиадохокинез отмечен у 28,9% (n=33) и 30,0% (n=18) соответственно. Неустойчивость в позе Ромберга регистрировалась почти у половины

обследованных: у 45,6% (n=52) в проспективном и 51,6% (n=31) в ретроспективном блоке. Изменения при пробе Панова выявлены у 9,6% (n=11) и 11,6% (n=7) пациентов соответственно.

Экстрапирамидные проявления отличались большей клинической вариабельностью. Пластическое изменение мышечного тонуса выявлено у 35,9% (n=41) пациентов проспективного и у 31,6% (n=19) ретроспективного блока. Брадикинезия наблюдалась сравнительно редко – у 4,3% (n=5) и 5,0% (n=3) пациентов соответственно. Дизартрия отмечена у 1,7% (n=2) и 1,6% (n=1), брадилалия – у 7,9% (n=9) и 6,6% (n=4).

Среди гиперкинетических феноменов наиболее часто встречались тики: 27,2% (n=31) в проспективном и 28,3% (n=17) в ретроспективном блоке. Оромандибулярные гиперкинезы выявлены соответственно у 21,1% (n=24) и 18,3% (n=11) пациентов, дистонические проявления – у 14,9% (n=17) и 10,0% (n=6). Логоклония регистрировалась у 5,2% (n=6) и 6,6% (n=4) пациентов.

По совокупности анализируемых мозжечковых и экстрапирамидных признаков статистически значимых различий между проспективным и ретроспективным блоками не выявлено (p>0,05). Сходство частот основных симптомов позволяет говорить о воспроизводимости обнаруженного клинического профиля в двух массивах наблюдений.

Обсуждение. Результаты исследования демонстрируют, что в структуре неврологических нарушений при полинаркомании заметное место занимают мозжечково-координаторные расстройства. Интенционный тремор выявлялся примерно у двух третей пациентов, нистагм и постуральная неустойчивость – почти у половины. При этом истинная дисметрия встречалась значительно реже. Такое соотношение симптомов не позволяет автоматически трактовать весь комплекс как изолированный мозжечковый синдром и, вероятно, отражает более сложную дисфункцию координационных систем.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о вовлечении мозжечка в нейробиологию зависимости. Обзор 2025 года показывает, что при хроническом воздействии метамфетамина и кокаина описаны структурные и функциональные изменения мозжечка и его связей с дофаминергическими и кортико-стриарными сетями [4]. Это создает патофизиологическую основу для интерпретации высокой частоты координаторных симптомов, однако в условиях полинаркомании прямое отнесение конкретного признака к определенному веществу методологически некорректно.

Экстрапирамидный профиль в нашем исследовании характеризовался сочетанием изменений мышечного тонуса и гиперкинетических феноменов при сравнительно низкой частоте выраженной брадикинезии. Подобная клиническая неоднородность может быть связана с различным влиянием употребляемых веществ на дофаминергическую, серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию. Для синтетических катинонов описаны изменения активности моноаминовых транспортеров и рецепторов, нейровоспалительные процессы и другие потенциальные механизмы нейротоксичности [2, 3, 5].

При интерпретации симптомов необходимо учитывать и возможное употребление дополнительных фармакологических средств. Например, злоупотребление тропикамидом описано преимущественно в сочетании с другими ПАВ; среди клинических последствий отмечались тремор, психомоторное возбуждение, судороги и другие системные эффекты [6, 7]. Вместе с тем существующая литература не позволяет считать тропикамид доказанной причиной конкретного мозжечкового или экстрапирамидного синдрома у наших пациентов. Поэтому эти связи требуют отдельного анализа с учетом структуры употребляемых веществ.

Отсутствие статистически значимых различий между ретроспективным и проспективным блоками является важным наблюдением: несмотря на различия в способе формирования данных, основные двигательные феномены сохраняли сходную частоту. В то же время исследование имеет ограничения, связанные с полисубстантным характером зависимости, невозможностью надежно выделить эффект каждого вещества и отсутствием в данном анализе прямого сопоставления двигательных симптомов с нейровизуализационными и qЭЭГ-показателями.

Перспективным направлением дальнейшего анализа представляется выделение клинических фенотипов – преимущественно мозжечково-координаторного, экстрапирамидно-гиперкинетического и смешанного – с последующим сопоставлением с видом ведущего ПАВ, длительностью зависимости, когнитивным статусом и нейрофизиологическими параметрами.

Заключение. У молодых пациентов с полинаркоманией в раннем постабстинентном периоде мозжечково-координаторные и экстрапирамидные нарушения формируют существенную часть объективного неврологического дефицита. Наиболее характерными координаторными проявлениями являются интенционный тремор, нистагм и неустойчивость в позе Ромберга, тогда как среди экстрапирамидных феноменов преобладают пластическое изменение мышечного тонуса, тики и оромандибулярные гиперкинезы. Сходство частоты симптомов в проспективном и ретроспективном блоках под-

утверждает устойчивость выявленного клинического профиля. Полученные результаты обосновывают необходимость целенаправленной оценки двигательной сферы при комплексном неврологическом обследовании пациентов с полинаркоманией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang F., An P., Su X., Feng J. Neurotoxicity mechanisms and clinical implications of six common recreational drugs. Frontiers in Pharmacology. 2025; 16:1526270. doi:10.3389/fphar.2025.1526270.

2. Chen S., Zhou W. Synthetic Cathinones: Epidemiology, Toxicity, Potential for Abuse, and Current Public Health Perspective. Brain Sciences. 2024; 14(4):334. doi:10.3390/brainsci14040334.

3. Baumann M.H. The pharmacology and neurotoxicology of synthetic cathinones. Current Topics in Behavioral Neurosciences. 2024. PMID: 38467489.

4. Darvishzadeh-Mahani F., Rajabi S., Alehashem M., Alaei H., Ramshini E. Psychostimulants and the cerebellum: Does the cerebellum get involved in the abuse of methamphetamine and cocaine? Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2025; 142:111479. doi: 10.1016/j.pnpbp.2025.111479.

5. Nadal-Gratacós N., et al. Structure–Activity Relationship of Synthetic Cathinones: An Updated Review. ACS Pharmacology & Translational Science. 2024. doi:10.1021/acsptsci.4c00299.

6. Bersani F.S., Corazza O., Simonato P., et al. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy. General Hospital Psychiatry. 2013;35(5): 571–573. PMID:23706777.

7. Bozkurt M., Karabulut V., Evren C., Umut G. Intravenous abuse of tropicamide in opioid use disorder: presentation of 2 cases. Substance Abuse. 2015;36(2):170–173. doi:10.1080/08897077.2014.924465.

8. Vanegas-Arroyave N., Caroff S.N., Citrome L., et al. An Evidence-Based Update on Anticholinergic Use for Drug-Induced Movement Disorders. CNS Drugs. 2024; 38:239–254. doi:10.1007/s40263-024-01078-z.

УДК: 616.89-008.441.13-085:615.851

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НЕВРОЗОПОДОБНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПОЛИНАРКОМАНИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОАКУСТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Рахмонов Исломбек Абдурашидович – Ph.D., ассистент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Мажидова Ёкутхон Набиевна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация*. Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения неврозоподобных расстройств у лиц молодого возраста с полинаркоманией, основанного на сочетании селективной неаддиктивной фармакотерапии и биоакустической коррекции (БАК). Проспективное исследование предусматривает сравнительный анализ трех терапевтических групп с оценкой состояния до лечения и в динамике. Критериями эффективности являются выраженность тревоги по HAM-A, астенических проявлений по MFI-20, когнитивного статуса по MoCA, а также нейрофизиологические показатели ЭЭГ/qЭЭГ, включая α-активность. Дополнительно учитывается катамнестический результат через 6 месяцев. В настоящей версии статьи числовые результаты не моделировались: значения размеров групп, исходных показателей и величины терапевтической динамики оставлены для подстановки после окончательной статистической верификации базы. Предлагаемый подход направлен на уменьшение тревожно-астенической и когнитивной симптоматики без включения в симптоматическую схему препаратов с выраженным аддиктивным потенциалом и на повышение объективности контроля лечения за счет сочетания клинических, психометрических и нейрофизиологических критериев.*

Ключевые слова: *полинаркомания, неврозоподобные расстройства, биоакустическая коррекция, неаддиктивная фармакотерапия, тревога, астения, MoCA, qЭЭГ.*

ПОЛИНАРКОМАНИЯДА НЕВРОЗСИМОН БУЗИЛИШЛАРНИ БИОАКУСТИК КОРРЕКЦИЯ ҚЎЛЛАНИЛГАН КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИ

Рахмонов Исломбек Абдурашидович – Ph.D., ассистент
Андижон давлат тиббиёт институти (Тошкент, Ўзбекистон)
Мажидова Ёқутхон Набиевна – т.ф.д., профессор
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация*. Тадқиқотнинг мақсади – полинаркомания билан оғриган ёш шахсларда неврозсимон бузилишларни селектив аддиктив бўлмаган фармакотерапия ва биоакустик коррекция (БАК)ни биргаликда қўллашга асосланган комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш. Проспектив тадқиқотда учта терапевтик гуруҳни даволашдан олдин ва динамикада қиёсий баҳолаш назарда тутилган. Самарадорлик мезонлари сифатида HAM-A бўйича хавотир, MFI-20 бўйича астеник белгилар, MoCA бўйича когнитив ҳолат ва ЭЭГ/qЭЭГ нейрофизиологик кўрсаткичлари, жумладан α-фаоллик баҳоланади. Қўшимча равишда 6 ойлик катамнестик натижа ҳисобга олинади. Мақоланинг ушбу вариантида рақамли натижалар моделлаштирилмади; гуруҳлар ҳажми, бошланғич кўрсаткичлар ва терапевтик динамиканинг аниқ қийматлари статистик база якуний текширилгандан сўнг киритилади. Таклиф этилаётган ёндашув аддиктив потенциали юқори бўлган симптоматик воситалардан фойдаланишни чеклаган ҳолда хавотир-астеник ва когнитив симптоматикани камайтириш ҳамда клиник, психометрик ва нейрофизиологик мезонлар орқали даволаш назоратини объективлаштиришга қаратилган.*

Калит сўзлар: *полинаркомания, неврозсимон бузилишлар, биоакустик коррекция, аддиктив бўлмаган фармакотерапия, хавотир, астения, MoCA, qЭЭГ.*

EFFECTIVENESS OF COMBINATION THERAPY WITH BIOACOUSTIC CORRECTION FOR NEUROSIS-LIKE DISORDERS IN POLYSUBSTANCE DEPENDENCE

Rakhmonov Islombek Abdurashidovich – Ph.D., assistant
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Majidova Yokutkhon Nabievna – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The aim of the study was to evaluate the effectiveness of combination treatment for neurosis-like disorders in young individuals with polysubstance dependence using selective non-addictive pharmacotherapy together with bioacoustic correction (BAC). The prospective study design includes comparison of three treatment groups at baseline and during follow-up. Treatment outcomes comprise anxiety severity assessed by HAM-A, asthenic symptoms assessed by MFI-20, cognitive status assessed by MoCA, and neurophysiological EEG/qEEG parameters including alpha activity. Six-month follow-up outcome is additionally considered. Numerical treatment effects were intentionally not simulated in the present manuscript; exact group sizes, baseline values, and treatment-related changes are reserved for insertion after final statistical verification of the study database. The proposed strategy aims to reduce anxiety-asthenic and cognitive manifestations while limiting the use of symptomatic medications with substantial addictive potential and improving treatment monitoring through combined clinical, psychometric, and neurophysiological endpoints.*

Keywords: *polysubstance dependence, neurosis-like disorders, bioacoustic correction, non-addictive pharmacotherapy, anxiety, asthenia, MoCA, qEEG.*

Введение. Полинаркомания характеризуется клинической неоднородностью и сочетанием тревожно-астенических, когнитивных и нейрофизиологических нарушений, что затрудняет применение унифицированных лечебных схем. Современная концепция лечения расстройств, связанных с употреблением ПАВ, предполагает сочетание фармакологических и нефармакологических методов с оценкой не только симптоматического ответа, но и функциональных конечных точек [1–3].

В настоящей работе разработанный лечебный комплекс включает селективную неаддиктивную фармакотерапию и БАК. БАК рассматривается как самостоятельный компонент комплексного лечения и не отождествляется с классическим EEG-neurofeedback. Цель исследования – сравнительно оценить клиническую, когнитивную и нейрофизиологическую динамику на фоне разработанного комплекса.

Материал и методы. В терапевтический анализ включены 237 пациентов с полинаркоманией и неврозоподобными расстройствами. Основную группу составили 136 пациентов, получавших разработанный комплекс, сочетающий селективную неаддиктивную фармакотерапию и БАК; группу сравнения – 101 пациент, получавший стандартную терапию. Еще 42 обследованных без анамнеза употребления ПАВ представлены в рабочей базе как отдельная референсная группа; поскольку повторные T1/T2 измерения у них отсутствуют, в сравнительный анализ эффективности лечения они не включались.

Эффективность оценивали по HAM-A в трех временных точках (T0, T1, T2), а также по MFI-20, MoCA, α-активности ЭЭГ/qЭЭГ и S100B до лечения и после курса терапии. Для каждого показателя рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. Внутригрупповую динамику оценивали парным t-критерием, межгрупповые различия изменений (Δ) – t-критерием Уэлча. Уровень статистической значимости принимали равным $p<0,05$.

Точный состав лекарственной схемы, дозировки и технические параметры курса БАК в данной версии статьи не реконструировались: их необходимо перенести из утвержденного клинического протокола исследования.

Результаты. Исходно основная группа и группа сравнения практически не различались по HAM-A (22,86±5,14 и 22,87±5,29; p=0,987), MFI-20 (56,20±7,24 и 55,47±7,23; p=0,441), α-активности (20,67±4,11 и 20,52±4,35; p=0,792) и S100B (p=0,205). По MoCA отмечалось небольшое исходное различие: 23,59±1,73 против 24,07±1,73 балла (p=0,035), что следует учитывать при интерпретации последующей динамики.

Таблица 1.

Динамика основных показателей лечения

Показатель	Основная T0	Основная T2	Δ	Сравнение T0	Сравнение T2	Δ
HAM-A	22,86±5,14	12,82±6,09	−10,04	22,87±5,29	16,66±6,62	−6,21
MFI-20	56,20±7,24	43,49±8,85	−12,71	55,47±7,23	47,40±8,46	−8,07
MoCA	23,59±1,73	25,74±1,86	+2,15	24,07±1,73	25,35±1,92	+1,28
α-активность	20,67±4,11	25,78±5,09	+5,11	20,52±4,35	23,09±5,27	+2,57
S100B	0,16±0,03	0,13±0,03	−0,036	0,17±0,03	0,15±0,03	−0,022

В основной группе HAM-A последовательно снизился с 22,86±5,14 до 16,66±5,57 на промежуточном этапе и до 12,82±6,09 к T2. Абсолютное снижение составило 10,04 балла, или 43,9% от исходного уровня. В группе сравнения HAM-A уменьшился с 22,87±5,29 до 19,28±6,06 и затем до 16,66±6,62; снижение составило 6,21 балла (27,2%). Различие ΔHAM-A между группами было статистически значимым ($p<0,001$).

По MFI-20 снижение в основной группе составило 12,71 балла (22,6%), тогда как в группе сравнения – 8,07 балла (14,5%); межгрупповое различие динамики p<0,001. MoCA повысился соответственно на 2,15 и 1,28 балла; различие ΔMoCA также было значимым (p<0,001).

Нейрофизиологическая динамика соответствовала клиническим изменениям. α-активность увеличилась на 5,11 в основной группе против 2,57 в группе сравнения (p<0,001). S100B снизился на 0,036 против 0,022 соответственно (p<0,001). Все внутригрупповые изменения T0–T2 по перечисленным показателям были статистически значимыми (p<0,001).

По 6-месячному катамнезу код 0 зарегистрирован у 84 из 136 (61,8%) пациентов основной группы и у 39 из 101 (38,6%) группы сравнения; коды 1 и 2 – соответственно у 52 (38,2%) и 62 (61,4%). Клиническая трактовка этих кодов должна быть окончательно приведена в соответствие с кодировочной схемой базы до публикации.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют более выраженную динамику тревоги, астении, когнитивного статуса и qЭЭГ-показателей в основной группе. Важным методологическим преимуществом является согласованность изменений по нескольким независимым доменам: психометрическому, когнитивному, нейрофизиологическому и лабораторному. Это уменьшает вероятность того, что выявленный эффект отражает только субъективное изменение самочувствия.

Наиболее выраженное различие отмечено по HAM-A: снижение на 43,9% в основной группе против 27,2% в группе сравнения. Одновременно более заметно уменьшалась астения по MFI-20. Такая сопряженная динамика соответствует мультимодальному характеру неврозоподобных расстройств при зависимости и обосновывает комплексный, а не моносимптомный подход к терапии [1, 2].

Улучшение MoCA было умеренным, но статистически более выраженным при применении разработанного комплекса. При этом небольшое исходное различие MoCA между группами требует осторожной интерпретации: для окончательной публикации предпочтительно дополнительно проверить эффект методом ANCOVA или линейной модели с поправкой на исходный MoCA.

Увеличение α-активности и снижение S100B в основной группе создают объективный фон для клинической динамики. Вместе с тем эти показатели не следует интерпретировать как прямое доказательство специфического механизма БАК: дизайн исследования оценивает эффективность комплекса в целом. Современные данные о нейрофидбеке при SUD подтверждают перспективность нейрофизиологически ориентированных дополнительных вмешательств, но протоколы остаются неоднородными [3, 4].

Ограничениями являются отсутствие ослепления, полисубстантная неоднородность, необходимость окончательной расшифровки катамнестического кода и отсутствие в текущем файле детализированных параметров курса БАК. Кроме того, использованная рабочая база ранее формировалась с приблизительными/моделированными значениями; поэтому перед журнальной подачей все числовые результаты должны быть сверены с первичной клинической документацией.

Заключение. В рабочем массиве применение комплекса селективной неаддиктивной фармакотерапии и БАК сопровождалось более выраженным уменьшением тревожной и астенической симптоматики, улучшением когнитивного статуса, увеличением α-активности ЭЭГ и снижением S100B по сравнению со стандартной терапией. Межгрупповые различия величины изменений по HAM-A, MFI-20, MoCA, α-активности и S100B были статистически значимыми (p<0,001). Эти результаты позволяют рассматривать разработанный комплекс как перспективный, однако окончательные выводы для публикации должны основываться на верифицированной первичной базе и полном описании лечебного протокола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mateu-Mollá J., Pérez-Gálvez B., Villanueva-Blasco V.J. Pharmacological treatment for substance use disorder: A systematic review. Addictive Behaviors. 2025; 161:108242. doi: 10.1016/ j. addbeh.2024.108242.

2. IUPHAR Review: New strategies for medications to treat substance use disorders. Pharmacological Research. 2024; 200:107078. doi: 10.1016/ j. phrs.2024.107078.

3. Fathi M., Ebrahimi M.N., Banazadeh M., Shirvani A., Kamalahmadi N., Amiri H., Talaei A. A systematic review on the role of EEG and fMRI-Neurofeedback training in the treatment of substance use disorders and behavioral addiction. Psychiatry Research. 2025; 349:116474. doi: 10.1016/j.psychres.2025.116474.

4. Nielsen S., Gowing L., Sabioni P., Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis use disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews. Updated evidence to May 2024.

5. Imperio C.G., Levin F.R., Martinez D. The Neurocircuitry of Substance Use Disorder, Treatment, and Change: A Resource for Clinical Psychiatrists. American Journal of Psychiatry. 2024;181(11). doi: 10.1176/appi.ajp.20231023.

6. Nardi W.R., Kelly P.J., et al. A systematic review and meta-analysis of psychosocial interventions for persons with comorbid anxiety and substance use disorders. Journal of Substance Use and Addiction Treatment. 2024; 165:209442. doi: 10.1016/j.josat.2024.209442.

7. Alayoubi M., Henry B.A., Cahill C.M., et al. Exploring Novel Pharmacotherapy Candidates for Cannabis Use Disorder: Uncovering Promising Agents on the Horizon by Mechanism of Action. Drugs. 2024; 84:1395–1417.

8. Sokhadze T.M., Cannon R.L., Trudeau D.L. EEG biofeedback as a treatment for substance use disorders: review, rating of efficacy, and recommendations for further research. Applied Psychophysiology and Biofeedback. 2008;33(1):1–28. doi:10.1007/s10484-007-9047-5.

УДК: 616.12-005.4-:037-08

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА EDN1 КАК ФАКТОР ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Мусашайхов Умиджон Хусанбаевич – д.м.н., доцент
Хамидов Диёрбек Абдуллаевич – к.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич – д.м.н., профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)
Набиева Дилдора Абдумаликовна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Нестабильная стенокардия является одной из наиболее клинически значимых форм ишемической болезни сердца, развитие которой обусловлено взаимодействием факторов эндотелиальной дисфункции и генетической предрасположенности. Целью исследования явилось изучение ассоциации полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1 с развитием нестабильной стенокардии. Проведена оценка распределения аллелей и генотипов данного полиморфизма у пациентов с нестабильной стенокардией и условно здоровых лиц. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией аллелей. Полученные результаты позволили оценить вклад полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1 в формирование генетической предрасположенности к развитию нестабильной стенокардии. Изучение молекулярно-генетических факторов может способствовать совершенствованию раннего прогнозирования риска развития нестабильной стенокардии и формированию персонализированного подхода к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.*

Цель исследования *– изучить ассоциацию полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1 с риском развития нестабильной стенокардии и оценить его потенциальную роль в формировании генетической предрасположенности к данному клиническому варианту ишемической болезни сердца.*

Материал и методы. *В исследование были включены 103 пациента с нестабильной стенокардией. Контрольную группу для проведения генетического исследования составили условно здоровые лица, не имевшие в анамнезе ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также отягощенного семейного анамнеза по указанным заболеваниям. Всем обследованным проводили комплексное клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследование. Для изучения молекулярно-генетических особенностей проводили генотипирование полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена* ***EDN1*** *методом полимеразной цепной реакции с детекцией аллелей. Определяли частоты аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма и проводили сравнительный анализ их распределения между пациентами с нестабильной стенокардией и условно здоровыми лицами. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием методов вариационной статистики; статистически значимыми считали различия при* $p < 0,05$.

Результаты. *Проведенное исследование выявило статистически значимую ассоциацию полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1 с развитием прогрессирующей стенокардии. Установлено, что носительство минорного аллеля Asn ассоциировано с повышенным риском развития заболевания. Гетерозиготный Lys/Asn и гомозиготный Asn/Asn генотипы также характеризовались увеличением вероятности развития прогрессирующей стенокардии, причем наибольший риск отмечался у носителей генотипа Asn/Asn.*

Заключение. *Таким образом, полиморфизм Lys198Asn (G>T) гена EDN1 может рассматриваться как потенциальный молекулярно-генетический маркер предрасположенности к развитию прогрессирующей стенокардии и представлять интерес для ранней оценки индивидуального генетического риска развития данного клинического варианта ИБС.*

Ключевые слова: *прогрессирующая стенокардия, ишемическая болезнь сердца, ген EDN1, полиморфизм Lys198Asn (G>T), эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция, генетическая предрасположенность, молекулярно-генетический маркер, коронарный атеросклероз.*

EDN1 GENE POLYMORPHISM AS A GENETIC PREDISPOSING FACTOR FOR UNSTABLE ANGINA

Musashaykhov Umidjon Khusanbayevich – D.M.Sc., associate professor
Khamidov Diyorbek Abdullayevich – C.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Boboyev Kodirjon Tukhtabayevich – D.M.Sc., associate professor
Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)
Nabiyeva Dildora Abdumalikovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Unstable angina is one of the most clinically significant manifestations of ischemic heart disease, the development of which is determined by the interaction of endothelial dysfunction and genetic predisposition. The aim of the study was to investigate the association between the Lys198Asn (G>T) polymorphism of the EDN1 gene and the development of unstable angina. The distribution of alleles and genotypes of this polymorphism was assessed in patients with unstable angina and conditionally healthy individuals. Genotyping was performed using polymerase chain reaction with allele detection. The findings made it possible to assess the contribution of the Lys198Asn (G>T) polymorphism of the EDN1 gene to the formation of genetic predisposition to unstable angina. The study of molecular genetic factors may contribute to improving the early prediction of the risk of unstable angina and the development of a personalized approach to the prevention of cardiovascular diseases.*

Objective. *To investigate the association between the Lys198Asn (G>T) polymorphism of the **EDN1** gene and the risk of developing unstable angina and to assess its potential role in the formation of genetic predisposition to this clinical variant of ischemic heart disease.*

Materials and Methods. *The study included 103 patients with unstable angina. The control group for genetic analysis consisted of conditionally healthy individuals with no history of ischemic heart disease or other cardiovascular diseases and no family history of the specified diseases. All participants underwent comprehensive clinical and anamnestic, laboratory, and instrumental examinations. To investigate molecular genetic characteristics, genotyping of the Lys198Asn (G>T) polymorphism of the EDN1 gene was performed using polymerase chain reaction with allele detection. The frequencies of alleles and genotypes of the studied polymorphism were determined, and their distribution was comparatively analyzed between patients with unstable angina and conditionally healthy individuals. Statistical data processing was performed using methods of variation statistics; differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.*

Results. *The study revealed a statistically significant association between the Lys198Asn (G>T) polymorphism of the **EDN1** gene and the development of progressive angina. Carriage of the minor Asn allele was associated with an increased risk of disease development. The heterozygous Lys/Asn and homozygous Asn/Asn genotypes were also associated with an increased likelihood of progressive angina, with the highest risk observed among carriers of the Asn/Asn genotype.*

Conclusion. *Thus, the Lys198Asn (G>T) polymorphism of the EDN1 gene may be considered a potential molecular genetic marker of predisposition to progressive angina and may be of interest for the early assessment of individual genetic risk for this clinical variant of ischemic heart disease.*

Keywords: *progressive angina, ischemic heart disease, EDN1 gene, Lys198Asn (G>T) polymorphism, endothelin-1, endothelial dysfunction, genetic predisposition, molecular genetic marker, coronary atherosclerosis.*

EDN1 GENI POLIMORFIZMI AVJ OLIB BORUVCHI STENOKARDIYAGA GENETIK MOYILLIK OMILI SIFATIDA

Musashayxov Umidjon Xusanbayevich – t.f.d., dotsent
Xamidov Diyorbek Abdullayevich – t.f.n., dotsent
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O‘zbekiston)
Boboyev Qodirjon To‘xtabayevich – t.f.d., professor
Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Nabiyeva Dildora Abdumalikovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Avj olib boruvchi stenokardiya yurak ishemik kasalligining klinik jihatdan eng muhim shakllaridan biri bo‘lib, uning rivojlanishi endotelial disfunksiya va genetik moyillik omillarining o‘zaro ta’siri bilan bog‘liq. Tadqiqotning maqsadi EDN1 genining Lys198Asn (G>T) polimorfizmining avj olib boruvchi stenokardiya rivojlanishi bilan assotsiatsiyasini o‘rganishdan iborat bo‘ldi. Mazkur polimorfizm allellari va genotiplarining avj olib boruvchi stenokardiyali bemorlar hamda shartli sog‘lom shaxslar o‘rtasidagi taqsimlanishi baholandi. Genotiplash allellarni deteksiya qilish bilan polimeraza zanjir reaksiyasi usulida amalga oshirildi. Olingan natijalar EDN1 genining Lys198Asn (G>T) polimorfizmining avj olib boruvchi stenokardiya rivojlanishiga genetik moyillikni shakllantirishdagi hissasini baholash imkonini berdi. Molekulyar-genetik omillarni o‘rganish avj olib boruvchi stenokardiya rivojlanish xavfini erta prognozlashni takomillashtirish va yurak-qon tomir kasalliklarining oldini olishda individuallashtirilgan yondashuvni shakllantirishga xizmat qilishi mumkin.*

Tadqiqot maqsadi *– EDN1 genining Lys198Asn (G>T) polimorfizmining avj olib boruvchi stenokardiya rivojlanish xavfi bilan assotsiatsiyasini o‘rganish hamda uning yurak ishemik kasalligining ushbu klinik shakliga genetik moyillikni shakllantirishdagi potensial rolini baholash.*

Material va usullar. *Tadqiqotga yurak ishemik kasalligining avj olib boruvchi stenokardiya shakli bilan kasallangan 103 nafar bemor kiritildi. Genetik tadqiqot uchun nazorat guruhini anamnezida yurak ishemik kasalligi va boshqa yurak-qon tomir kasalliklari bo‘lmagan, shuningdek, mazkur kasalliklar bo‘yicha og‘irlashgan oilaviy anamnezga ega bo‘lmagan shartli sog‘lom shaxslar tashkil etdi. Barcha tekshirilgan shaxslarda kompleks klinik-anamnestik, laborator va instrumental tekshiruvlar o‘tkazildi. Molekulyar-genetik xususiyatlarni o‘rganish maqsadida EDN1 genining Lys198Asn (G>T) polimorfizmi allellarni deteksiya qilish bilan polimeraza zanjir reaksiyasi usulida genotiplandi. Tadqiq etilgan polimorfizm allellari va genotiplarining chastotalari aniqlandi hamda ularning avj olib boruvchi stenokardiyali bemorlar va shartli sog‘lom shaxslar o‘rtasidagi taqsimlanishi qiyosiy tahlil qilindi. Ma’lumotlarni statistik qayta ishlash variatsion statistika usullari yordamida amalga oshirildi; farqlar p < 0,05 bo‘lganda statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblandi.*

Natijalar. *O‘tkazilgan tadqiqot EDN1 genining Lys198Asn (G>T) polimorfizmi bilan avj olib boruvchi stenokardiya rivojlanishi o‘rtasida statistik jihatdan ahamiyatli assotsiatsiya mavjudligini ko‘rsatdi. Asn minor allelining tashuvchiligi kasallik rivojlanish xavfining oshishi bilan bog‘liqligi aniqlandi. Geterozigot Lys/Asn va gomozigot Asn/Asn genotiplari ham avj olib boruvchi stenokardiya rivojlanish ehtimolining oshishi bilan tavsiflandi, bunda eng yuqori xavf Asn/Asn genotipi tashuvchilarida kuzatildi.*

Xulosa. *Shunday qilib, EDN1 genining Lys198Asn (G>T) polimorfizmi avj olib boruvchi stenokardiya rivojlanishiga moyillikning potensial molekulyar-genetik markeri sifatida qaralishi mumkin hamda yurak ishemik kasalligining ushbu klinik shakli rivojlanishining individual genetik xavfini erta baholash uchun ilmiy-amaliy qiziqish uyg‘otadi.*

Kalit so‘zlar: *avj olib boruvchi stenokardiya, yurak ishemik kasalligi, EDN1 geni, Lys198Asn (G>T) polimorfizmi, endotelin-1, endotelial disfunksiya, genetik moyillik, molekulyar-genetik marker, koronar ateroskleroz.*

Введение / Актуальность исследования.

Нестабильная стенокардия является одним из наиболее клинически значимых проявлений ишемической болезни сердца и относится к острым коронарным синдромам. Развитие данного состояния связано со сложным взаимодействием атеросклеротического поражения коронарных артерий, воспалительных процессов, нарушений сосудистого тонуса и эндотелиальной дисфункции. Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении ишемической болезни сердца, раннее выявление пациентов с повышенным риском развития нестабильной стенокардии остается актуальной задачей современной кардиологии [3].

Эндотелий играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза и регуляции сосудистого тонуса. Одним из ключевых вазоактивных факторов является эндотелин-1 — мощный вазоконстрикторный пептид, участвующий в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки и процессах сосудистого ремоделирования. Нарушение регуляции системы эндотелина-1 может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий [2,4,6].

Ген EDN1, кодирующий эндотелин-1, является одним из генов-кандидатов, потенциально участвующих в формировании генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Полиморфизм Lys198Asn (G>T) гена EDN1 может влиять на функциональные свойства системы эндотелина-1 и индивидуальную реактивность сосудистой стенки. Однако характер ассоциации данного генетического варианта с развитием нестабильной стенокардии может различаться в зависимости от этнических, популяционных и клинических особенностей обследуемых групп [1,5].

В связи с этим изучение ассоциации полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1 с развитием нестабильной стенокардии представляет научный и практический интерес. Выявление генетических маркеров предрасположенности может способствовать совершенствованию ранней оценки индивидуального риска и развитию персонализированных подходов к профилактике и лечению пациентов с ишемической болезнью сердца [3,7].

Материал и методы исследования.

В исследование были включены 103 пациента с нестабильной стенокардией (прогрессирующая стенокардия). Контрольную группу для проведения генетического исследования составили условно здоровые лица, не имевшие в анамнезе ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также не имевшие отягощенного семейного анамнеза по указанным заболеваниям.

Всем обследованным проводили комплексное клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки состояния коронарного русла и определения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий выполняли коронарную ангиографию. По результатам исследования оценивали наличие и степень стенозирования коронарных артерий.

Для изучения молекулярно-генетических особенностей предрасположенности к нестабильной стенокардии проводили генотипирование полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1, участвующего в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией аллелей.

В зависимости от выявленного генотипа определяли частоты аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма. Проводили сравнительный анализ распределения генетических вариантов между пациентами с нестабильной стенокардией и условно здоровыми лицами, а также оценивали ассоциацию полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1 с риском развития заболевания и степенью стенозирования коронарных артерий.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Для оценки ассоциации генетических вариантов с развитием нестабильной стенокардии рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Анализ полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 в подгруппе из 103 пациентов с прогрессирующей стенокардией, являющейся клинической формой ишемической болезни сердца, показал, что данный генетический маркер может играть значимую роль в формировании наследственной предрасположенности к развитию заболевания.

При анализе распределения генотипов данного генетического варианта у пациентов с прогрессирующей стенокардией отмечалось снижение частоты гомозиготного генотипа дикого типа Lys/Lys и, напротив, увеличение частоты гетерозиготного Lys/Asn и гомозиготного мутантного Asn/Asn генотипов. Так, в группе пациентов частота генотипов Lys/Lys, Lys/Asn и Asn/Asn составила соответственно 46,6%, 40,8% и 12,6%, тогда как среди участников референсной группы данные показатели составили 70,5%, 26,7% и 2,9% соответственно (рисунок 1).

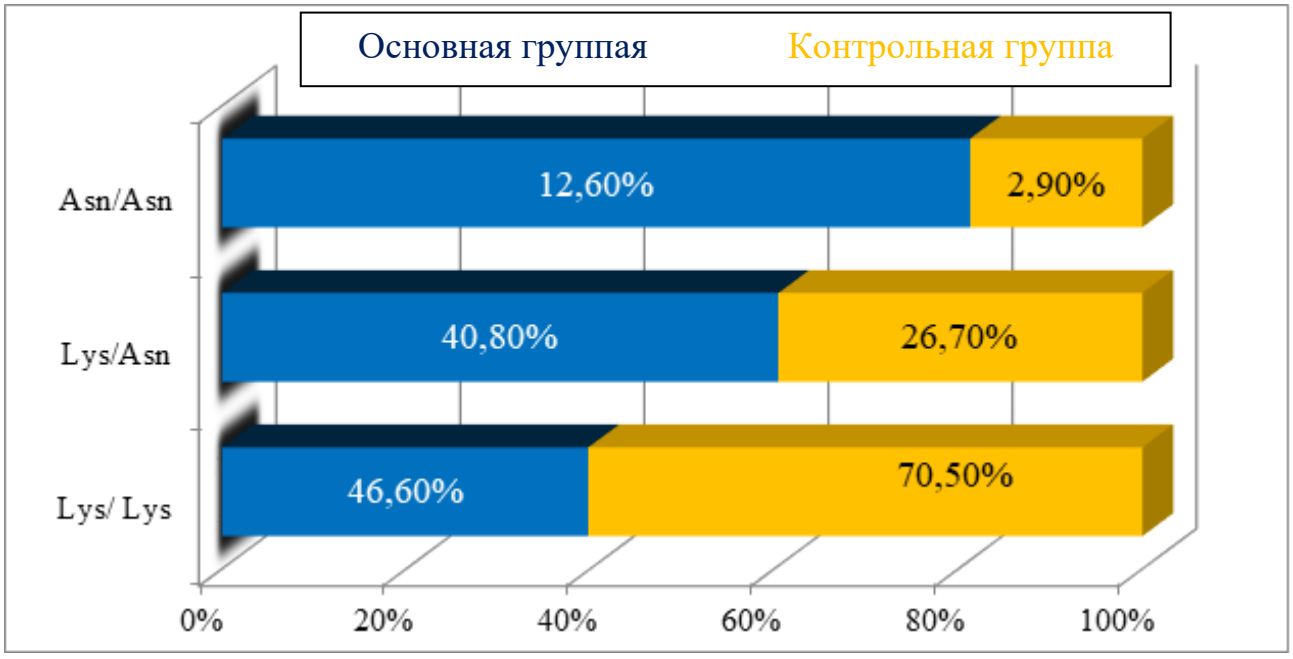


Рисунок 1. **Сравнительный анализ частоты распределения генотипов полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 у пациентов с прогрессирующей стенокардией и участников группы контроля**

Вместе с тем частота минорного аллеля Asn также была значительно выше среди пациентов с прогрессирующей стенокардией (33,0%) по сравнению с участниками референсной группы (16,2%). Частота мажорного аллеля Lys составила 67,0% в группе пациентов и 83,8% среди условно здоровых участников (таблица 1).

Согласно результатам статистического анализа, у носителей аллеля Asn отмечалось статистически значимое повышение риска развития заболевания. Вероятность развития прогрессирующей стенокардии у носителей данного аллеля была в 2,6 раза выше по сравнению с лицами, не являвшимися его носителями ($\chi^2 = 15,9$; $p = 0,01$; OR = 2,6; 95% CI: 1,61–4,04) (таблица 1).

Таблица 1.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 у пациентов с прогрессирующей стенокардией и в группе сравнения

Аллели и генотипы	Количество протестированных аллелей и генотипов				χ2	p	OR	95%CI
	Прогрессирующая стенокардия		Группа контроля (сравнения)					
	n	%	n	%				
Lys	138	67,0	176	83,8	15,9	0,01	0,4	0,25 - 0,62
Asn	68	33,0	34	16,2	15,9	0,01	2,6	1,61 - 4,04
Lys/ Lys	48	46,6	74	70,5	12,2	0,01	0,4	0,21 - 0,64
Lys/Asn	42	40,8	28	26,7	4,6	0,01	1,9	1,06 - 3,39
Asn/Asn	13	12,6	3	2,9	7,0	0,01	4,9	1,51 - 15,99

Кроме того, гетерозиготный генотип Lys/Asn и мутантный гомозиготный генотип Asn/Asn также проявляли себя как независимые наследственные факторы риска. Вероятность развития прогрессирующей стенокардии у их носителей была соответственно в 1,9 и 4,9 раза выше по сравнению с носителями других генотипов ($\chi^2 = 4,6$; p = 0,01; OR = 1,9; 95% CI: 1,06–3,39 и $\chi^2 = 7,0$; p = 0,01; OR = 4,9; 95% CI: 1,51–15,99) (таблица 1). Полученные результаты свидетельствуют о постепенном увеличении риска развития заболевания по мере увеличения числа аллелей **Asn** в генотипе.

Напротив, аллель дикого типа **Lys** и благоприятный гомозиготный генотип **Lys/Lys** встречались среди пациентов значительно реже, чем в группе сравнения, что указывает на статистически значимое снижение относительного риска развития прогрессирующей стенокардии у их носителей ($\chi^2 = 15,9$; p = 0,01; OR = 0,4; 95% CI: 0,25–0,62 и $\chi^2 = 12,2$; p = 0,01; OR = 0,4; 95% CI: 0,21–0,64 соответственно) (таблица 1). Полученные данные подтверждают, что аллель **Lys** и гомозиготный генотип **Lys/Lys** могут выступать в качестве потенциальных протективных генетических факторов в отношении развития прогрессирующей стенокардии.

Выводы/заключение.

Проведенное исследование выявило статистически значимую ассоциацию полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1 с развитием прогрессирующей стенокардии. Установлено, что носительство минорного аллеля Asn ассоциировано с повышенным риском развития заболевания. Гетерозиготный Lys/Asn и гомозиготный Asn/Asn генотипы также характеризовались увеличением вероятности развития прогрессирующей стенокардии, причем наибольший риск отмечался у носителей генотипа Asn/Asn.

В свою очередь, мажорный аллель Lys и гомозиготный генотип Lys/Lys встречались достоверно чаще в группе сравнения и были ассоциированы со снижением риска развития прогрессирующей стенокардии, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных протективных генетических факторов.

Таким образом, полиморфизм Lys198Asn (G>T) гена EDN1 может рассматриваться как потенциальный молекулярно-генетический маркер предрасположенности к развитию прогрессирующей стенокардии и представлять интерес для ранней оценки индивидуального генетического риска развития данного клинического варианта ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed, M. Polymorphism in endothelin-1 gene: an overview / M. Ahmed, A. Rghigh. // Current Clinical Pharmacology. – 2016. – Vol. 11, No. 3. – P. 191–210. – DOI: 10.2174/1574884711666160701000900.

2. Bühler, K. Risk of coronary artery disease as influenced by variants of the human endothelin and endothelin-converting enzyme genes / K. Bühler, M. Ufer, A. Müller-Marbach [et al.]. // Pharmacogenetics and Genomics. – 2007. – Vol. 17, No. 1. – P. 77–83. – DOI: 10.1097/01.fpc.0000230118.26581.40.

3. Jin, J. J. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu [et al.]. // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, No. 1. – P. 163–167. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000043680.75107.CF.

4. Kolettis, T. M. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction / T. M. Kolettis, M. Barton, D. Langleben, Y. Matsumura. // Cardiology in Review. – 2013. – Vol. 21, No. 5. – P. 249–256. – DOI: 10.1097/CRD.0b013e318283f65a.

5. Lee, J. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with variant angina in Korean patients / J. Lee, S. S. Cheong, J. Kim. // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2008. – Vol. 46, No. 11. – P. 1575–1580. – DOI: 10.1515/CCLM.2008.313.

6. Liang, L.-L. Genetic susceptibility of five tagSNPs in the endothelin-1 (EDN1) gene to coronary artery disease in a Chinese Han population / L.-L. Liang, L. Chen, M.-Y. Zhou [et al.]. // Bioscience Reports. – 2018. – Vol. 38, No. 5. – Article BSR20171320. – DOI: 10.1042/BSR20171320.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ В КОНТЕКСТЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Ташкенбаева Наргиза Фархадовна – к.м.н.
Курбанов Равшанбек Давлетович – д.м.н., академик
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Ташкент, Узбекистан)

Цель исследования. *Оценить особенности толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ожирением в зависимости от наличия метаболического синдрома.*

Материалы и методы. *В исследование включены пациенты с ожирением и хронической сердечной недостаточностью (основная группа) и лица с ожирением без признаков сердечной недостаточности (группа сравнения), стратифицированные по наличию или отсутствию метаболического синдрома. Толерантность к физической нагрузке оценивали с использованием тредмил-теста с анализом продолжительности нагрузки, достигнутой максимальной мощности, потребления кислорода (VO_2), хронотропного индекса, прироста частоты сердечных сокращений, а также систолического артериального давления на пике нагрузки и его прироста. Качество жизни определяли с помощью опросников Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) и SF-36.*

Результаты. *Наличие метаболического синдрома ассоциировалось с достоверным снижением продолжительности тредмил-теста, показателей VO_2, хронотропного индекса и прироста частоты сердечных сокращений при одновременном увеличении прироста систолического артериального давления. По данным MLHFQ у пациентов с метаболическим синдромом выявлялись более выраженные ограничения физического и эмоционального функционирования и более высокий суммарный балл. Согласно опроснику SF-36 отмечалось снижение показателей физического функционирования и общего состояния здоровья.*

Заключение. *Метаболический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ожирением сопровождается выраженным снижением толерантности к физической нагрузке и ухудшением качества жизни, что обосновывает необходимость внедрения комплексных программ кардиометаболической реабилитации с акцентом на коррекцию метаболических нарушений и повышение функционального резерва.*

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, толерантность к нагрузке, ожирение, качество жизни, SF-36, MLHFQ, метаболический синдром.*

KARDIOMETABOLIK DISFUNKSIYA KONTEKSTIDA SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI VA SEMIZLIK BILAN OG‘RIGAN BEMORLARNING HAYOT SIFATI VA FUNKSIONAL REZERVI

Tashkenbayeva Nargiza Farxadovna – t.f.n.
Qurbanov Ravshanbek Davletovich – t.f.d., akademik
Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi. *Metabolik sindrom mavjudligiga qarab surunkali yurak yetishmovchiligi va semizlikka chalingan bemorlarda jismoniy yuklamaga tolerantlik hamda hayot sifati xususiyatlarini baholash.*

Materiallar va usullar. *Tadqiqotga semizlik va surunkali yurak yetishmovchiligi (asosiy guruh) bo‘lgan bemorlar hamda yurak yetishmovchiligi belgilari bo‘lmagan, lekin semizlik mavjud shaxslar (taqqoslash guruhi) kiritildi. Ishtirokchilar metabolik sindrom mavjudligi yoki yo‘qligiga ko‘ra stratifikatsiya qilindi. Jismoniy yuklamaga tolerantlik tredmil-test yordamida baholandi, bunda yuklama davomiyligi, erishilgan maksimal quvvat, kislorod iste’moli (VO_2), xronotrop indeks, yurak urish tezligi o‘sishi, shuningdek yuklama cho‘qqisidagi sistolik arterial bosim va uning o‘sishi tahlil qilindi. Hayot sifati Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) va SF-36 so‘rovnomalari yordamida baholandi.*

Natijalar. *Metabolik sindrom mavjudligi tredmil-test davomiyligi, VO_2 ko‘rsatkichlari, xronotrop indeks va yurak urish tezligi o‘sishining ishonchli pasayishi bilan, bir vaqtning o‘zida sistolik arterial bosim o‘sishining ortishi bilan bog‘liq bo‘ldi. MLHFQ natijalariga ko‘ra metabolik sindromga ega bemorlarda jismoniy va emotsional faoliyatning yanada yaqqol cheklanishi hamda umumiy ballning yuqoriligi aniqlandi. SF-36 so‘rovnomasi bo‘yicha jismoniy faoliyat va umumiy sog‘liq holati ko‘rsatkichlarining pasayishi qayd etildi.*

Xulosa. *Surunkali yurak yetishmovchiligi va semizlikka chalingan bemorlarda metabolik sindrom mavjudligi jismoniy yuklamaga tolerantlikning sezilarli pasayishi va hayot sifatining yomonlashuvi bilan kechadi. Bu metabolik buzilishlarni tuzatishga va funksional zaxirani oshirishga qaratilgan kompleks kardiometabolik reabilitatsiya dasturlarini joriy etish zarurligini asoslaydi.*

Kalit so‘zlar: *surunkali yurak yetishmovchiligi, jismoniy yuklamaga tolerantlik, semizlik, hayot sifati, SF-36, MLHFQ, metabolik sindrom.*

QUALITY OF LIFE AND FUNCTIONAL RESERVE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND OBESITY IN THE CONTEXT OF CARDIOMETABOLIC DYSFUNCTION

Nargiza Farkhadovna Tashkenbayeva – C.M.Sc.
Ravshanbek Davletovich Kurbanov – D.M.Sc., academician
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Tashkent, Uzbekistan)

Objective. *To assess features of exercise tolerance and quality of life in patients with chronic heart failure (CHF) and obesity depending on the presence of metabolic syndrome (MS).*

Materials and Methods. *The study included patients with obesity and chronic heart failure (main group) and individuals with obesity without signs of heart failure (comparison group), stratified according to the presence or absence of metabolic syndrome. Exercise tolerance was evaluated using a treadmill test with analysis of exercise duration, achieved maximal workload, oxygen consumption (VO_2), chronotropic index, increase in heart rate, as well as peak systolic blood pressure and its increment. Quality of life was assessed using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and the SF-36 questionnaire.*

Results. *The presence of metabolic syndrome was associated with a significant reduction in treadmill test duration, VO_2, chronotropic index, and heart rate increment, along with a simultaneous increase in systolic blood pressure response to exercise. According to MLHFQ, patients with metabolic syndrome demonstrated more pronounced limitations in physical and emotional functioning and higher total scores. SF-36 data revealed lower physical functioning and general health scores.*

Conclusion. *In patients with chronic heart failure and obesity, metabolic syndrome is associated with a marked reduction in exercise tolerance and deterioration of quality of life, which substantiates the need for implementing comprehensive cardiometabolic rehabilitation programs focused on correction of metabolic disturbances and improvement of functional reserve.*

Keywords: *chronic heart failure, exercise tolerance, obesity, quality of life, SF-36, MLHFQ, metabolic syndrome.*

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, сопровождаясь высокой распространённостью, прогрессирующим течением и существенным снижением качества жизни пациентов [3,6]. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте доли больных ХСН, имеющих сопутствующее ожирение и компоненты метаболического синдрома (МС), что формирует особый кардиометаболический фенотип заболевания [6,7–10].

Для данной категории пациентов характерно сочетание структурно-функциональных изменений миокарда с выраженными метаболическими нарушениями, что сопровождается снижением способности к выполнению физической нагрузки и ограничением повседневной активности [1,5]. Ухудшение толерантности к нагрузке рассматривается как интегральное отражение тяжести заболевания и один из ключевых детерминантов неблагоприятного прогноза.

Формирование функциональных ограничений у больных ХСН и ожирением обусловлено комплексом патогенетических механизмов, включающих гиперактивацию нейрогуморальных систем, эндотелиальную дисфункцию, инсулинорезистентность, хроническое низкоинтенсивное воспаление и процессы ремоделирования миокарда [1,5,6,9,11]. Присоединение метаболического синдрома усугубляет данные нарушения, приводя к дальнейшему снижению функционального резерва, ухудшению показателей качества жизни и увеличению частоты повторных госпитализаций [23–25].

В клинической практике объективная оценка функционального статуса и качества жизни пациентов с ХСН осуществляется с использованием нагрузочных тестов (тредмил-тест, определение VO_2), а также валидизированных опросников Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) и SF-36, позволяющих количественно охарактеризовать влияние заболевания на физическое, эмоциональное и социальное функционирование [3,4,19–21].

Цель исследования: определить влияние метаболического синдрома на толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ожирением.

Материалы и методы. Проведено одномоментное сравнительное (cross-sectional) исследование, включившее пациентов с ожирением и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сформировавших основную группу, а также лиц с ожирением без клинико-инструментальных признаков сердечной недостаточности, составивших группу сравнения. Все обследованные были стратифицированы в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома (МС).

В исследование включены 198 пациентов с ожирением, в том числе 112 мужчин (56,6%) и 86 женщин (43,4%), в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст — 58,4±9,6 года).

Формирование групп:

• **Основная группа (ОГ)** — пациенты с ХСН и ожирением (n=102), из них с МС (ОГ с МС) — 54 пациента, без МС (ОГ без МС) — 48 пациентов.

• **Группа сравнения (ГС)** — пациенты с ожирением без признаков ХСН (n=96), из них с МС (ГС с МС) — 50 пациентов, без МС (ГС без МС) — 46 пациентов.

Диагноз ХСН устанавливался на основании клинических симптомов, данных эхокардиографического исследования и в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2021). Метаболический синдром диагностировали по критериям IDF/NCEP ATP III.

Исследование выполнено на базе Республиканского научно-практического центра кардиологии (г. Ташкент, Узбекистан).

Нагрузочные тесты (тредмил): продолжительность, максимальная достигнутая нагрузка, потребление кислорода (VO_2), частота сердечных сокращений (ЧСС % от должной), хронотропный индекс (ЧНИ), прирост ЧСС, систолическое АД на пике, прирост САД.

Опросники качества жизни: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ): оценка ограничения физической активности (офа), эмоционального дистресса (эд) и общего балла (ОБ).

Статистический анализ: данные представлены в виде M±SD, для сравнения использовался t-тест Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты. Анализ результатов тредмил-теста показал достоверное снижение функционального резерва у пациентов с ХСН и ожирением при наличии метаболического синдрома (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели толерантности к нагрузке у пациентов с ХСН и ожирением

Показатель	ОГ без МС	ОГ с МС	ГС без МС	ГС с МС
Продолжительность тредмил-теста, мин	8,2±1,6	6,4±1,1***	8,1±1,5	6,4±1,6***
Максимальная достигнутая нагрузка, МЕТ	7,4±1,2	5,7±0,9***	7,4±0,8	5,6±0,9***
Расчётное потребление кислорода (VO_2), мл/кг/мин	27±3,8	20,1±3,1***	27,2±4,4	20,2±3,2***
Процент от предсказанной ЧСС, %	90±10,3	84±13,4*	90,4±15,6	85,8±12,9
Индекс хронотропной недостаточности (ЧНИ), (безразмерный)	0,7±0,09	0,61±0,08***	0,7±0,09	0,6±0,09***
Прирост ЧСС (пик – покой), уд/мин	65,1±11,1	54±8,1***	63,7±9,5	52,4±7,7***
САД на пике нагрузки, мм рт.ст.	160,2±26,8	175,1±20,3*	162±21,1	176,8±34,9*
Прирост САД при нагрузке (пик – покой), мм рт.ст.	42,2±6,8	50,9±8***	42±6,4	50,4±9,1***

Примечание: p*<0,05; **p*<0,01; ***p*<0,001 по сравнению с соответствующей группой без МС.*

Анализ параметров тредмил-теста продемонстрировал выраженное снижение функционального резерва у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ожирением при наличии метаболического синдрома (табл. 1). Выявленные изменения носили однонаправленный характер как в основной группе, так и в группе сравнения, что указывает на самостоятельный вклад метаболического синдрома в формирование ограничений физической работоспособности.

Продолжительность тредмил-теста у пациентов с МС была достоверно ниже по сравнению с обследуемыми без МС как в основной группе (6,4±1,1 мин против 8,2±1,6 мин; p<0,001), так и в группе сравнения (6,4±1,6 мин против 8,1±1,5 мин; p<0,001). Максимальная достигнутая нагрузка также снижалась при наличии МС: 5,7±0,9 МЕТ в ОГ с МС против 7,4±1,2 МЕТ в ОГ без МС (p<0,001), при аналогичной динамике в группе сравнения (5,6±0,9 против 7,4±0,8 МЕТ; p<0,001).

Пиковое потребление кислорода, отражающее уровень аэробной работоспособности, было существенно ниже у пациентов с МС: 20,1±3,1 мл/кг/мин против 27,0±3,8 мл/кг/мин в основной группе (p<0,001) и 20,2±3,2 мл/кг/мин против 27,2±4,4 мл/кг/мин в группе сравнения (p<0,001).

Показатели хронотропной функции также свидетельствовали о наличии выраженных нарушений регуляции сердечного ритма при МС. Хронотропный индекс у пациентов с МС был достоверно ниже, чем у лиц без МС, как в основной группе (0,61±0,08 против 0,70±0,09; p<0,001), так и в группе сравнения (0,60±0,09 против

0,70±0,09; p<0,001). Соответственно, прирост частоты сердечных сокращений при нагрузке был значительно меньше у пациентов с МС (54±8,1 уд/мин против 65,1±11,1 уд/мин в ОГ без МС; p<0,001), при сходных различиях в группе сравнения.

Гемодинамический ответ на физическую нагрузку у пациентов с МС характеризовался более высоким уровнем систолического артериального давления на пике теста (175,1±20,3 мм рт. ст. против 160,2±26,8 мм рт. ст. в ОГ без МС; p<0,05) и большим приростом САД (50,9±8 против 42,2±6,8 мм рт. ст.; p<0,001). Аналогичная направленность изменений выявлена и в группе сравнения.

В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что наличие метаболического синдрома ассоциируется с формированием менее благоприятного функционального фенотипа, характеризующегося снижением аэробной мощности, нарушением хронотропного ответа и чрезмерной гемодинамической реакцией на нагрузку.

Анализ качества жизни пациентов по шкале MLHFQ выявил негативное влияние метаболического синдрома (МС) на физическое и эмоциональное состояние (табл. 2).

Физическое функционирование. Пациенты с ХСН и МС демонстрировали более выраженные ограничения в физической активности (16,7±2,7 балла против 16±2 в ОГ без МС). В контрольной группе различия также оказались статистически значимыми (16,9±2,8 против 16±2,3; *p*<0,05).

Эмоциональный дистресс. Наличие МС сопровождалось усилением эмоционального напряжения: в ОГ с МС 12,8±1,9 против 12,3±1,5, в ГС с МС 13±2,2 против 12±2 (*p*<0,05).

Общий балл (ОБ). Пациенты с ХСН и МС имели худший интегральный показатель качества жизни (50,3±8,6 против 46,7±6,9; *p*<0,05). В контрольной группе различия не достигали статистической значимости (50,5±9 против 47,1± 9,4).

Таблица 2.

Качество жизни по шкале MLHFQ у пациентов с ХСН и ожирением

Показатель	ОГ без МС	ОГ с МС	ГС без МС	ГС с МС
MLHFQ ОФА, баллы (ограничение физической активности)	16±2	16,7±2,7	16±2,3	16,9±2,8*
MLHFQ ЭД, баллы (эмоциональное состояние)	12,3±1,5	12,8±1,9	12±2	13±2,2*
MLHFQ ОБ, баллы (общий балл качества жизни)	46,7±6,9	50,3±8,6*	47,1±9,4	50,5±9

Примечание: p*<0,05; *p<0,01; **p<0,001 по сравнению с соответствующей группой без МС.*

Таким образом, у пациентов с ХСН и ожирением наличие МС сопровождалось не только снижением физической активности, но и ростом эмоционального дистресса, что в совокупности ухудшало общее качество жизни.

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 показала, что наличие метаболического синдрома (МС) у пациентов с ХСН и ожирением ассоциировано с достоверным снижением ряда параметров (табл. 3).

Физическое функционирование (ФФ). У пациентов с ХСН и МС наблюдалось достоверное снижение ФФ (38,4±5,5 против 41,3±6,3 в ОГ без МС; *p*<0,05). В контрольной группе различия также достигали высокой статистической значимости (38,5±6 против 42,8±5,5; *p*<0,01).

Ролевое физическое функционирование. Достоверных различий между группами не выявлено: показатели варьировали в пределах 36,9–38,1 балла.

Жизненная активность. В основной группе пациенты с МС имели более низкий уровень жизненной активности (41,8±5,2 против 43,3±4,3), однако различия не достигли статистической значимости. В контрольной группе ЖА оказалась достоверно ниже при МС (43,1±7,4 против 44±15,5; *p*<0,05). **Эмоциональное состояние.** Значимых различий между группами не зафиксировано (42,9–44,3 балла).

Общее состояние здоровья. У пациентов с МС в обеих группах показатели ОСЗ были ниже: 42,1±5,9 против 43,6±6,4 в ОГ (*p*<0,05) и 41,4±5,4 против 43,7±6,6 в ГС (*p*<0,05).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие метаболического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ожирением ассоциируется с выраженным снижением толерантности к физической нагрузке и более неблагоприятными показателями качества жизни, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований [11–14].

Достоверное уменьшение продолжительности тредмил-теста, пикового потребления кислорода и максимально достигнутой нагрузки у больных с МС отражает снижение аэробной работоспособности и функционального резерва

сердечно-сосудистой системы [1,2,15–18]. Одновременно выявленные меньший прирост частоты сердечных сокращений и снижение хронотропного индекса у данной когорты указывают на наличие хронотропной некомпетентности, рассматриваемой как проявление нейрогуморальной дисрегуляции и автономной дисфункции при сочетании ХСН, ожирения и инсулинорезистентности [2,16–20]. Клиническим следствием этих нарушений является преждевременное развитие утомляемости, ограничение повседневной активности и снижение приверженности к программам физической реабилитации.

Особого внимания заслуживает выявленная диссоциация между менее выраженным хронотропным ответом и более высокой прессорной реакцией на нагрузку у пациентов с МС. Более высокие значения систолического артериального давления на пике теста и больший его прирост согласуются с представлениями о роли симпатоадреналовой гиперактивации, повышенной сосудистой жёсткости и эндотелиальной дисфункции в формировании аномального гемодинамического ответа на физическую нагрузку [5,7,25]. Подобный профиль ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистых событий и неблагоприятным прогнозом при ХСН.

Анализ опросников качества жизни дополняет объективные данные нагрузочного тестирования. По MLHFQ у пациентов с МС выявлены более выраженные ограничения физического функционирования, более высокий уровень эмоционального дистресса и больший суммарный балл, отражающий худшее качество жизни. Согласно SF-36 отмечалось снижение показателей физического функционирования и общего состояния здоровья, а в ряде сравнений — жизненной активности. Это подчёркивает, что метаболический синдром оказывает негативное влияние не только на физиологические параметры, но и на субъективное восприятие здоровья, усиливая симптомное бремя ХСН.

С клинической точки зрения полученные результаты обосновывают целесообразность внедрения структурированных программ кардиометаболической реабилитации у пациентов с фенотипом ХСН+ожирение+МС. Такие программы должны включать постепенную аэробную тренировку с мониторированием ЧСС и АД, использование низко- и среднеинтенсивных интервальных протоколов, элементы дыхательной гимнастики, а также мероприятия, направленные на снижение массы тела и висцерального жира.

С учётом сниженного хронотропного ответа и усиленной прессорной реакции оправдана оптимизация базисной медикаментозной терапии, включая индивидуальный подбор доз β-адреноблокаторов, применение иАПФ/БРА/АРНИ, рассмотрение назначения ингибиторов SGLT-2 как компонентов кардиоренометаболической терапии, а также статинов при наличии атерогенного липидного профиля. Дополнительное значение имеют диетотерапия, поэтапное увеличение физической активности и поведенческие вмешательства; при показаниях — использование фармакотерапии ожирения [2].

Важным направлением является таргетирование автономной дисфункции: контроль ЧСС, методы тренировки вариабельности сердечного ритма и программы стресс-менеджмента потенциально способны улучшить хронотропный резерв и переносимость физической нагрузки.

К сильным сторонам исследования следует отнести одновременную оценку объективных параметров нагрузочного тестирования (тредмил-тест, VO_2, хронотропный индекс) и валидизированных опросников качества жизни (MLHFQ, SF-36) при чёткой стратификации пациентов по наличию метаболического синдрома, что повышает клиническую интерпретируемость полученных результатов.

Заключение. Наличие метаболического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ожирением ассоциируется с формированием неблагоприятного функционального фенотипа, характеризующегося достоверным снижением толерантности к физической нагрузке (уменьшение продолжительности тредмил-теста, пикового потребления кислорода и максимально достигнутой нагрузки), развитием хронотропной некомпетентности (меньший прирост частоты сердечных сокращений и снижение хронотропного индекса), а также усиленной прессорной реакцией на нагрузку (более высокие значения систолического артериального давления на пике и его больший прирост).

Указанные функциональные нарушения сопровождаются ухудшением качества жизни по данным Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire и снижением показателей физического функционирования и общего состояния здоровья по опроснику SF-36.

Полученные результаты обосновывают необходимость внедрения комплексного кардиометаболического подхода к ведению данной категории пациентов, предусматривающего сочетание доказательной фармакотерапии ХСН и метаболического синдрома с персонализированными программами физической реабилитации, контролем массы тела и таргетированной коррекцией автономной дисфункции, что потенциально способствует улучшению переносимости физической нагрузки и повышению качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angius L, Deiana M, Corona C, et al. Exercise intolerance and fatigue in chronic heart failure: the role of muscle afferents. *Front Physiol*. 2020 ;11 :590529. doi :10.3389/fphys.2020.590529. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7672669/ PMC

2. Arena R, Myers J, Gulati M, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(3):329-343. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.185461.

3. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-1020. doi:10.1161/circulationaha.110.954463.

4. Cittadini A, Iacoviello M, L'Abbate A. Multiple hormonal and metabolic deficiency syndrome in chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28 (15):1691-1703. doi:10.1093/eurjpc/erab024.

5. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2209-2225. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.072. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.072

6. Huang ZM, Chen WR, Su QW, Huang ZW. Prognostic Impact of Metabolic Syndrome in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:704446. doi: 10.3389/fcvm.2021.704446. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.704446/full

7. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):659-667. doi:10.1161/circheartfailure.110.958785.

8. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension in the elderly. *Hypertension*. 2007; 49(4):620-628. doi: 10.1161/01.HYP.0000250409.60225.47.

9. Luo X, Chen L, Wang L, et al. Association between cardiometabolic index and congestive heart failure: evidence from NHANES 1999-2018. *Cardiol Res Pract*. 2024;2024: Article ID 145678. doi:10. 1155/2024/145678. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11419996/

10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190.

12. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.

13. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):347-357. doi:10.1093/eurjhf/hfr017.

14. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J*. 1992;124(4):1017-1025. doi:10.1016/0002-8703(92)90986-6.

15. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J*. 1992;124(4):1017-1025.

16. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/circulationaha.116.021884.

17. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;364: l166. doi:10.1136/bmj. l166.

18. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Pathophysiology of chronic heart failure: neurohumoral, hemodynamic, and structural mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):167-180. doi:10.1007/s10741-018-9714-0.

19. Van der Vaart H, Karagiannis D, Dijk DJ, et al. Chronotropic Incompetence: Pathophysiology and Clinical Implications. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):285-296. doi:10.1007/s12265-020-10021-0.

20. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30(6):473-483. doi:10.1097/00005650-199206000-00002.

21. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30 (6):473-483. doi:10.1097/00005650-199206000-00002.

22. Xie Q, Li Q, Liu J, et al. Predictive Effect of Alternative Insulin Resistance Indexes for the Risk of Heart Failure in Patients with Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:457–468. doi: 10.2147/DMSO.S457598.

23. Yoon HJ, Ahn Y, Kim KH, Park JC, Choi DJ, Han S, et al. The prognostic implication of metabolic syndrome in patients with heart failure. *Korean Circ J*. 2013;43(2):87-92. doi:10.4070/kcj.2013.43.2.87. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596669/

24. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Exercise capacity and outcomes in chronic heart failure: mechanisms and management. *Lancet*. 2019;393(10188):1077-1087. doi:10.1016/S0140-6736(18)33132-1.

25. Zhu Z, Liu Y, Zhang C, Yuan Z, Zhang Q, Tang F, et al. Identification of Cardiovascular Risk Components in Urban Chinese with Metabolic Syndrome and Application to Coronary Heart Disease Prediction: A Longitudinal Study. *PLoS ONE*. 2013;8 (12): e84204. doi:10.1371/journal. pone.0084204.

УДК: 616.12-005.4:575.174.06

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА SLC2A9 ГЕНИ G/A ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ КЛИНИК-ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Тожиддинов Хусниддин Салохиддинович – ассистент
Мусашайхова Шахноза Маъмирбековна – т.ф.д., доцент
Андижон давлат тиббиёт институти (Андижон, Ўзбекистон)
Арипов Орифжон Абдумаликович – т.ф.д., профессор
Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Бобоев Кодиржон Тўхтабоевич – т.ф.д., профессор
Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

***Аннотация**. Тадқиқот мақсади — юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўлган беморларда SLC2A9 гени G/A полиморфизмининг аллел ва генотип вариантларини ўрганиш, уларнинг ЮИК клиник шакллари ҳамда гиперурикемия билан ассоциациясини баҳолаш.*

Тадқиқотга 197 нафар шахс киритилди: ЮИК ташхиси қўйилган 102 нафар бемор ва 95 нафар шартли соғлом шахс. Асосий гуруҳда 61 нафар беморда турғун зўриқиш стенокардияси, 41 нафарида авж олиб борувчи стенокардия қайд этилди. SLC2A9 G/A полиморфизми молекуляр-генетик усулда ўрганилди; χ^2, OR ва 95% ишонч оралиғи ҳисобланди.

G аллели ЮИК бўлган беморларда 36,3%, таққослаш гуруҳида 21,6% ҳолатда учраб, касаллик ривожланиш эҳтимолининг 2,1 марта ортиши билан боғлиқ бўлди (OR=2,1; 95%CI:1,33–3,23). G/G генотипида хавф тахминан 3 марта юқори бўлган. A/A генотипи эса беморларда 39,2%, таққослаш гуруҳида 61,1% ни ташкил қилиб, протектив хусусият кўрсатди (OR=0,4; 95%CI:0,23–0,73). Гиперурикемия мавжуд беморларда G/A генотипи 63,3%, сийдик кислотаси меъёрда бўлганларда 28,6% учради (OR=4,3; 95%CI:1,84–10,11).

***Хулоса.** SLC2A9 G/A полиморфизми ЮИК ва гиперурикемияга генетик мойилликни баҳолашда потенциал молекуляр-генетик маркер ҳисобланади. G аллели ва G-таркибли генотиплар хавф ортиши, A аллели ва A/A генотипи эса протектив йўналиш билан боғлиқ.*

***Калит сўзлар:** юрак ишемик касаллиги, SLC2A9, GLUT9, G/A полиморфизм, гиперурикемия, сийдик кислотаси, генетик хавф.*

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G/A ГЕНА SLC2A9 ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Тожиддинов Хусниддин Салохиддинович – ассистент
Мусашайхова Шахноза Мамирбековна – д.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Арипов Орифжон Абдумаликович – д.м.н., профессор
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)
Бобоев Кодиржон Тухтабоевич – д.м.н., профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)

***Аннотация**. Цель исследования — оценить связь полиморфизма G/A гена SLC2A9 с риском ишемической болезни сердца (ИБС), ее клиническими формами и гиперурикемией. В исследование включены 197 человек: 102 пациента с ИБС и 95 условно здоровых лиц. Аллель G встречался у 36,3% больных против 21,6% в группе сравнения и ассоциировался с повышением шансов ИБС в 2,1 раза (OR=2,1; 95%CI:1,33–3,23). Генотип G/G характеризовался примерно трехкратным увеличением риска, тогда как A/A проявлял протективную ассоциацию (39,2% против 61,1%; OR=0,4; 95%CI:0,23–0,73). У больных ИБС с гиперурикемией генотип G/A выявлялся в 63,3% случаев против 28,6% при нормальном уровне мочевой кислоты (OR=4,3; 95%CI:1,84–10,11).*

***Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, SLC2A9, GLUT9, полиморфизм G/A, гиперурикемия, мочевая кислота, генетический риск.*

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE SLC2A9 G/A POLYMORPHISM IN CORONARY ARTERY DISEASE

Tozhiddinov Khusniddin Salokhiddinovich – assistant
Musashaykhova Shakhnoza Mamirbekovna – D.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Aripov Orifzhon Abdumalikovich – D.M.Sc., associate professor
Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (Tashkent, Uzbekistan)
Boboev Kodirjon Tukhtaboevich – D.M.Sc., professor
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract*. Objective. To evaluate the association of the SLC2A9 G/A polymorphism with coronary artery disease (CAD), its clinical forms, and hyperuricemia. The study included 197 participants: 102 patients with CAD and 95 apparently healthy controls. The G allele was found in 36.3% of patients versus 21.6% of controls and was associated with a 2.1-fold increase in the odds of CAD (OR=2.1; 95%CI:1.33–3.23). The G/G genotype showed an approximately threefold increase in risk, whereas the A/A genotype demonstrated a protective association (39.2% vs 61.1%; OR=0.4; 95%CI:0.23–0.73). Among CAD patients with hyperuricemia, the G/A genotype was detected in 63.3% compared with 28.6% in those with normal uric acid levels (OR=4.3; 95%CI:1.84–10.11).*

Keywords: *coronary artery disease, SLC2A9, GLUT9, G/A polymorphism, hyperuricemia, uric acid, genetic risk.*

Кириш. Юрак ишемик касаллиги кўп омилли патологик жараён бўлиб, унинг ривожланишида клиник-метаболик ва ирсий омилларнинг ўзаро таъсири муҳим ўрин тутади [1–4]. Сўнгги йилларда ЮИК хавфини индивидуал баҳолашда генетик маркерларнинг аҳамиятига эътибор ортиб бормоқда. Айниқса, пурин алмашинуви ва сийдик кислотаси транспортига таъсир этувчи генлардаги полиморф вариантлар кардиометаболик хавф билан боғлиқ бўлиши мумкин.

SLC2A9 гени GLUT9 транспорт оқсилини кодлаб, буйракда ва бошқа тўқималарда урат транспортида иштирок этади. Унинг функционал вариантлари қонда сийдик кислотаси концентрациясига таъсир қилиши мумкин. Гиперурикемия эса оксидатив стресс, эндотелиал дисфункция ва яллиғланиш механизмлари орқали атеросклероз прогрессияси билан боғланади [5–8]. Шу нуқтаи назардан SLC2A9 G/A полиморфизмини ЮИК билан биргаликда ўрганиш молекуляр-генетик стратификация учун муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқот мақсади — ЮИК бўлган беморларда SLC2A9 гени G/A полиморф локусининг аллел ва генотип вариантларини ўрганиш, уларнинг ЮИК, клиник шакллар ва гиперурикемия билан ассоциациясини баҳолаш.

Тадқиқот материали ва усуллари.

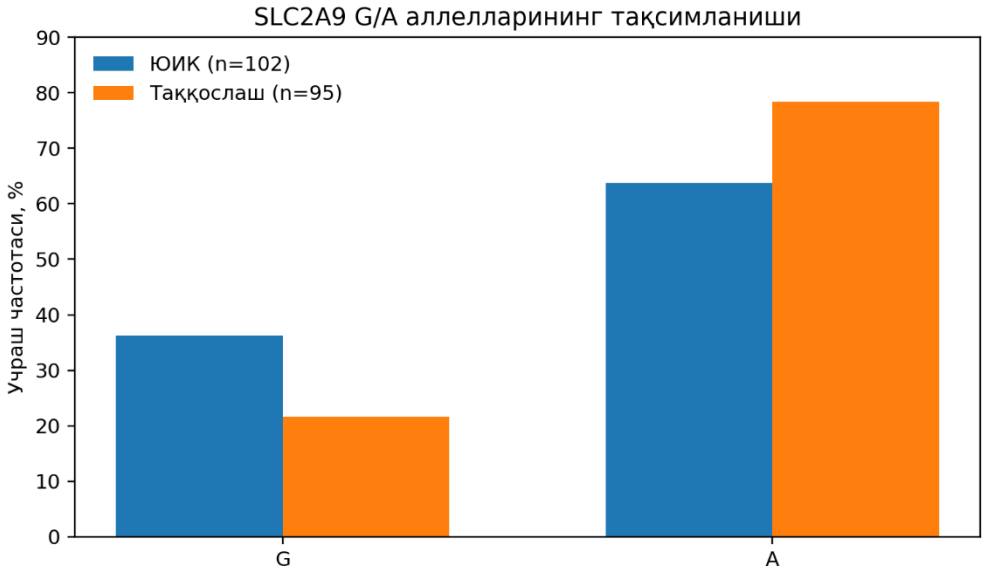
Тадқиқотга жами 197 нафар шахс киритилди. Асосий гуруҳни ЮИК ташхиси қўйилган 102 нафар бемор ташкил этди. Уларнинг 61 нафарида турғун зўриқиш стенокардияси, 41 нафарида авж олиб борувчи стенокардия қайд этилди. Таққослаш гуруҳи 95 нафар шартли соғлом шахсдан иборат бўлди. Барча иштирокчиларда клиник-лаборатор текширувлар ва молекуляр-генетик таҳлил ўтказилди.

SLC2A9 гени G/A полиморф локуси бўйича аллел ва генотиплар частотаси баҳоланди. ЮИК бўлган беморлар сийдик кислотаси даражасига қараб ҳам таҳлил қилинди: 60 нафар беморда гиперурикемия, 42 нафарида эса сийдик кислотаси меъёрий кўрсаткичларда бўлган. Статистик таҳлилда χ^2 мезони, имкониятлар нисбати (OR) ва 95% ишонч оралиғи қўлланилди; $p<0,05$ статистик аҳамиятли деб қабул қилинди.

1-жадвал.

SLC2A9 G/A полиморфизми аллел ва генотипларининг ЮИК ва таққослаш гуруҳларида тақсимланиши

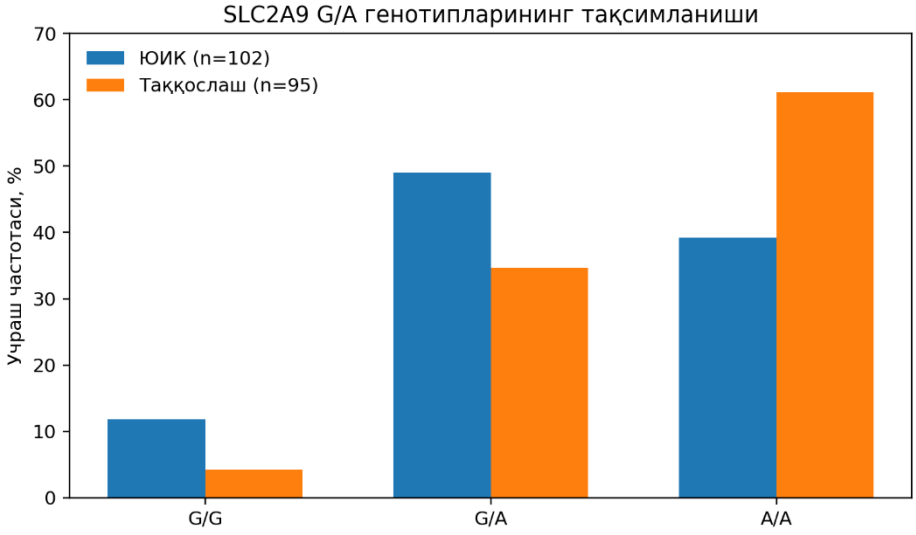
Вариант	ЮИК, %	Таққослаш, %	χ^2	p	OR (95%CI)
G	36,3	21,6	10,3	0,01	2,1 (1,33–3,23)
A	63,7	78,4	10,3	0,01	0,5 (0,31–0,75)
G/G	11,8	4,2	—	—	3,0
G/A	49,0	34,7	—	—	1,8
A/A	39,2	61,1	—	—	0,4 (0,23–0,73)



Расм 1. **SLC2A9 G/A полиморфизми аллелларининг асосий ва таққослаш гуруҳларида тақсимланиши**

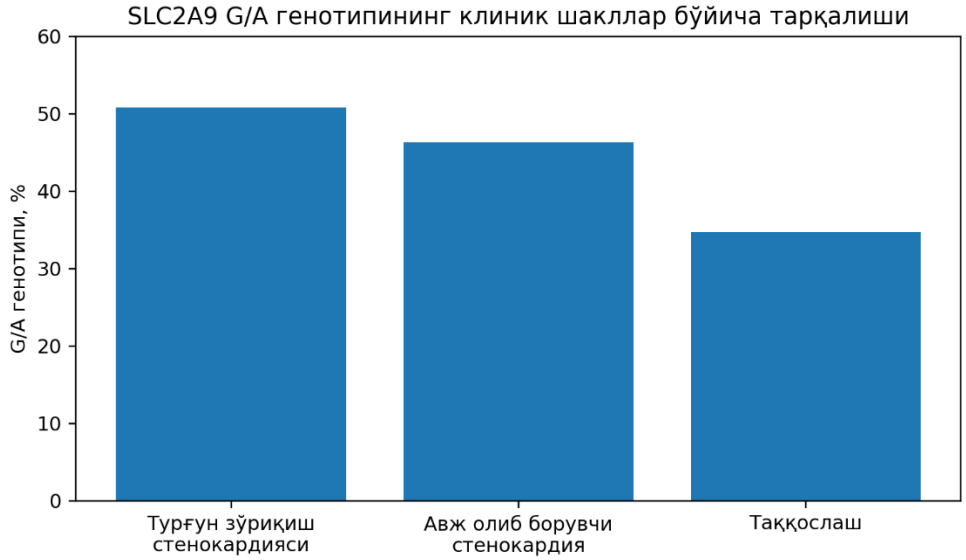
Натижалар ва уларнинг муҳокамаси. SLC2A9 локусини баҳолашда асосий эътибор хавфни оширувчи G-компонентга қаратилди. G аллели ЮИК гуруҳида 36,3%, таққослаш гуруҳида 21,6% ҳолатда аниқланди. Ушбу фарқ χ^2=10,3; p=0,01 билан статистик тасдиқланди ва G ташувчилиги ЮИК эҳтимолининг 2,1 марта ортиши билан боғлиқ бўлди (95%CI:1,33–3,23).

Аллелик моделнинг иккинчи томони A варианти билан ифодаланди. У беморларда 63,7%, шартли соғлом шахсларда 78,4% ни ташкил этди. OR=0,5 (95%CI:0,31–0,75) бўлиши A аллелининг касалликка нисбатан протектив йўналишда эканини кўрсатди. Шу сабабли мазкур локусни фақат бир «хавф аллели» орқали эмас, G ва A вариантларининг қарама-қарши ассоциациялари орқали баҳолаш тўғрироқ бўлади.



Расм 2. **SLC2A9 G/A полиморфизми генотипларининг асосий ва таққослаш гуруҳларида тарқалиши**

Генотиплар даражасида G-таркибли вариантларнинг беморлар орасида тўпланиши кузатилди. G/G генотипи 11,8% га қарши 4,2% бўлиб, ЮИК эҳтимолининг тахминан 3 марта ортиши билан тавсифланди; G/A учун OR=1,8 ни ташкил қилди. A/A генотипи эса асосий гуруҳда 39,2%, таққослашда 61,1% учраб, протектив ассоциацияни кўрсатди (OR=0,4; 95%CI:0,23–0,73).



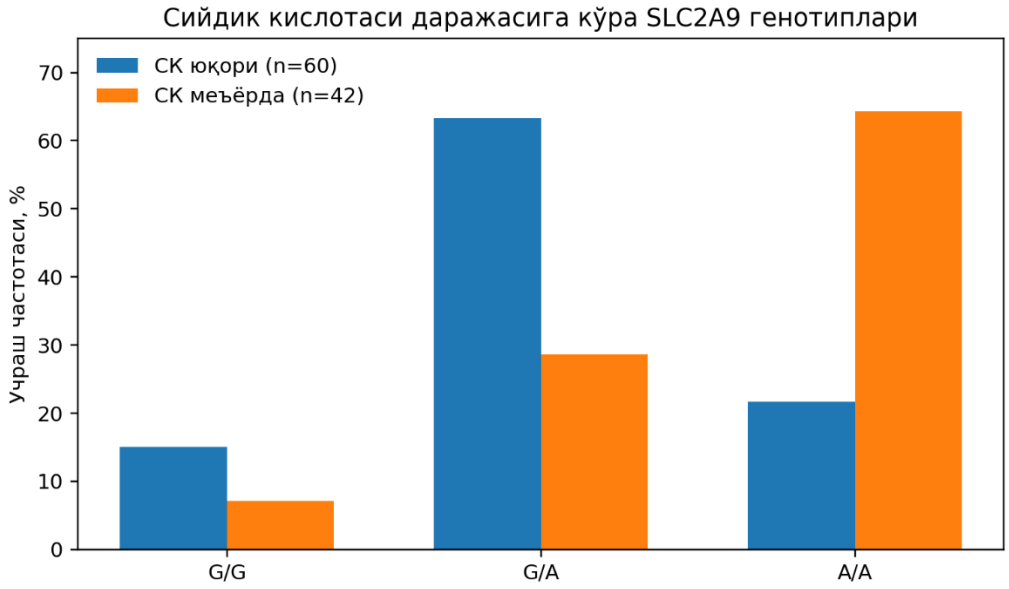
Расм 3. **SLC2A9 G/A гетерозигот генотипининг ЮИК клиник шакллари бўйича тарқалиши**

Клиник фенотип бўйича ажратилганда G/A варианти турғун зўриқиш стенокардиясида 50,8%, авж олиб борувчи стенокардияда 46,3%, таққослаш гуруҳида 34,7% ни ташкил қилди. Бу тақсимот генотипнинг ЮИК мавжудлиги билан боғлиқлигини кўрсатса-да, уни стенокардиянинг муайян клиник шаклини мустақил белгиловчи маркер сифатида талқин қилиш учун етарли эмас.

2-жадвал.

ЮИК бўлган беморларда сийдик кислотаси даражасига кўра SLC2A9 G/A генотипларининг тақсимланиши

Генотип	СК юқори, %	СК меъёрда, %	χ^2	p	OR (95%CI)
G/G	15,0	7,1	1,5	0,2	2,3 (0,60–9,04)
G/A	63,3	28,6	12,0	0,001	4,3 (1,84–10,11)
A/A	21,7	64,3	18,8	0,001	0,2 (0,37–0,60)



Расм 4. **Сийдик кислотаси даражасига кўра SLC2A9 G/A генотипларининг тақсимланиши**

Урат алмашинуви бўйича қайта таҳлил SLC2A9 учун янада аниқ фенотипик боғлиқликни очиб берди. G/A генотипи гиперурикемияли беморларда 63,3%, нормоурикемияли беморларда 28,6% ҳолатда қайд этилди. Ушбу нисбат OR=4,3 (95%CI:1,84–10,11; p=0,001) билан ифодаланиб, мақоладаги энг кучли генотипик ассоциацияни ташкил қилди.

A/A вариантида тескари манзара кузатилди: у сийдик кислотаси меъёрда сақланган беморларда устун бўлиб, гиперурикемияга нисбатан ҳимоя йўналишини намоён қилди (OR=0,2; p=0,001). G/G генотипида хавф ортишига тенденция бўлган, аммо ушбу кичик гуруҳ учун статистик ишончлилик чекланган эди. Бу ҳолат SLC2A9 натижаларини аввало урат транспорти билан боғлиқ метаболик фенотип нуқтаи назаридан талқин қилиш зарурлигини кўрсатади.

Олинган маълумотлар SLC2A9 генининг урат гомеостазидаги ўрни ҳақидаги халқаро тадқиқотлар натижаларига мос келади. Liu J. ва ҳаммуаллифлари ABCG2 ва SLC2A9 вариантларининг гиперурикемия ҳамда кардиоваскуляр хавф омиллари билан ўзаро таъсирини кўрсатган [5]. Lukkunaprasit T. ва ҳаммуаллифларининг тизимли таҳлилида ҳам SLC2A9 полиморфизмлари қондаги урат даражаси билан ишончли боғлиқ эканлиги қайд этилган [6].

Олинган маълумотлар SLC2A9 полиморфизмининг икки хил клиник маъносини ажратиш имконини беради: G аллели ва G-таркибли генотиплар ЮИКга мойиллик билан боғланган, G/A генотипи эса гиперурикемия фенотипида айниқса кучли ассоциация кўрсатган. Шу жиҳатдан генетик натижа пурин алмашинуви кўрсаткичлари билан биргаликда баҳоланганда кўпроқ ахборот беради.

Клиник нуқтаи назардан G аллели ёки G/A генотипи аниқланган шахсларда сийдик кислотаси даражасини кузатиш, метаболик хавф омилларини коррекциялаш ҳамда ЮИК ривожланиш хавфини комплекс баҳолаш мақсадга мувофиқ.

Хулоса.

SLC2A9 G/A локусида G аллели ЮИК билан хавф йўналишида (OR=2,1), A аллели эса протектив йўналишда ассоциацияланди. Генотипик таҳлил G/G ва G/A вариантларининг ноқулай, A/A вариантининг эса нисбатан ҳимояловчи хусусиятини кўрсатди. Энг муҳим метаболик натижа G/A генотипининг гиперурикемия билан OR=4,3 даражасида боғлиқлиги бўлди. Шунинг учун SLC2A9 генотиплаш натижаларини сийдик кислотаси кўрсаткичлари ва умумий кардиоваскуляр хавф профили билан биргаликда талқин қилиш мақсадга мувофиқ.

АДАБИЁТЛАР

1. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. Cureus. 2020;12:e9349.

2. Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. J Epidemiol Glob Health. 2021;11(2):169–177.

3. Miyazawa K., Ito K. Genetic Analysis for Coronary Artery Disease Toward Diverse Populations. Front Genet. 2021;12:766485.

4. Wang H., Liu Z., Shao J. et al. Pathogenesis of premature coronary artery disease: Focus on risk factors and genetic variants. Genes & Diseases. 2020; 9(2):370–380.

5. Liu J., Yang W., Li Y. et al. ABCG2 rs22311 42 variant in hyperuricemia is modified by SLC2A9 polymorphisms and cardiovascular risk factors. BMC Medical Genetics. 2020; 21:1–9.

6. Lukkunaprasit T., Rattanasiri S., Turongkaravee S. et al. The association between genetic polymorphisms in ABCG2 and SLC2A9 and urate: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Medical Genetics. 2020;21(1):210.

7. Liu Y., Li Z., Xu Y. Uric acid and atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. Kidney Diseases. 2025;11(1):112–127.

8. Medina-Leyte D.J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. Int J Mol Sci. 2021;22(8):3850.

9. Zhang M. et al. Triglyceride-glucose index and its additive interaction with ABCG2/SLC2A9 polygenic risk score on hyperuricemia in middle age and older adults: findings from the DLCC and BHMC study. Annals of Medicine. 2024;56(1):24–31.

УДК: 616.65-007.61-089.87:616-089.5-053.9

ФЕНОТИП-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Адихамжонов Шохрухбек Бобуржон угли – ассистент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Ибрагимов Неъматжон Комилжонович – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Тошбоев Шерзод Олимович – к.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Резюме. Введение. *Большинство пациентов, которым выполняется трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП) – пожилые люди с кардиальной коморбидностью, у которых спинально-эпидуральная анестезия часто осложняется гипотензией. Цель. Оценить эффективность фенотип-ориентированного алгоритма коррекции гемодинамики при ТУРП у пожилых пациентов. Материалы и методы. Одноцентровое сравнительное когортное исследование (n=122, 60-86 лет): контрольная группа (n=41, стандартная тактика), группа сравнения (n=39, расширенный мониторинг) и основная группа (n=42, стратификация по шкале гемодинамического фенотипа и алгоритм коррекции). Первичная конечная точка – интраоперационная гипотензия. Результаты. Гипотензия развилась у 41,5% пациентов контрольной и 16,7% основной группы (ОР 0,40; 95% ДИ 0,19-0,87; p=0,016; NNT 4). Потребность в инотропах снизилась с 58,5 до 23,8% (p=0,002), длительность эпизодов гипотензии – с 9,8 до 4,2 мин, доза фенилэфрина – на 54%, время в палате пробуждения – с 72,5 до 32,4 мин, длительность госпитализации – с 4,8 до 2,2 сут (все p<0,001). Различия по брадикардии и послеоперационным осложнениям были статистически незначимыми. Обсуждение. Индивидуализация дозы анестетика, инфузии и вазоактивной поддержки по фенотипу уменьшает частоту и длительность гипотензии. Заключение. Алгоритм повышает гемодинамическую безопасность ТУРП у пожилых, необходимо рандомизированное подтверждение.*

Ключевые слова: *гиперплазия предстательной железы; трансуретральная резекция предстательной железы; спинальная анестезия; эпидуральная анестезия; пожилые; артериальная гипотензия; гемодинамика; длительность госпитализации.*

PHENOTYPE-GUIDED HEMODYNAMIC MANAGEMENT ALGORITHM DURING TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE IN ELDERLY PATIENTS: A COMPARATIVE COHORT STUDY

Adihamjonov Shokhrukhbek Boburjonovich – assistant
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Ibragimov Nematzhon Komilzhonovich – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Toshboev Sherzod Olimovich – C.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Abstract. Introduction. *Most patients undergoing transurethral resection of the prostate (TURP) are elderly with cardiac comorbidity, in whom combined spinal-epidural anesthesia is frequently complicated by hypotension. Aim. To evaluate a phenotype-guided hemodynamic management algorithm during TURP in elderly patients. Materials and methods. A single-center comparative cohort study (n=122, aged 60-86 years): control group (n=41, standard care), comparison group (n=39, extended monitoring) and main group (n=42, hemodynamic phenotype scale plus management algorithm). The primary endpoint was intraoperative hypotension. Results. Hypotension occurred in 41.5% of control and 16.7% of main group patients (RR 0.40; 95% CI 0.19-0.87; p=0.016; NNT 4). Inotrope use fell from 58.5% to 23.8% (p=0.002), hypotension episode duration from 9.8 to 4.2 min, phenylephrine dose by 54%, recovery room stay from 72.5 to 32.4 min, and hospital stay from 4.8 to 2.2 days (all p<0.001). Differences in bradycardia and postoperative complications were not significant. Discussion. Tailoring anesthetic dose, fluids and vasoactive support to the phenotype reduces the incidence and duration of hypotension. Conclusion. The algorithm improves hemodynamic safety of TURP in the elderly; randomized confirmation is needed.*

Keywords: *prostatic hyperplasia; transurethral resection of prostate; anesthesia, spinal; anesthesia, epidural; aged; hypotension; hemodynamics; length of stay.*

FENOTIPGA YO‘NALTIRILGAN ALGORITM ASOSIDA KEKSA YOSHDAGI BEMORLARDA PROSTATA BEZINING TRANSURETRAL REZEKSIYASI VAQTIDA GEMODINAMIKANI KORREKSIYA QILISH: QIYOSIY KOGORTA TADQIQOTI

Adihamjonov Shohruxbek Boburjon o‘g‘li – assistent
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O‘zbekiston)
Ibragimov Ne’matjon Komiljonovich – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Toshboev Sherzod Olimovich – t.f.n., dotsent
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Kirish. *Prostata bezining transuretral rezeksiyasi (TURP) o‘tkaziladigan bemorlarning aksariyati keksa yoshdagi, yurak-qon tomir tizimining hamroh kasalliklariga ega bo‘lgan shaxslardir. Bunday bemorlarda spinal-epidural anesteziya ko‘pincha arterial gipotenziya bilan asoratlanadi. Maqsad. Keksa yoshdagi bemorlarda TURP vaqtida gemodinamikani korreksiya qilishga qaratilgan fenotipga yo‘naltirilgan algoritmning samaradorligini baholash. Materiallar va usullar. Bir markazda o‘tkazilgan qiyosiy kogortaviy tadqiqotga 60–86 yoshdagi 122 nafar bemor kiritildi. Bemorlar uch guruhga ajratildi: nazorat guruhi (n=41) — standart yondashuv qo‘llanilgan; taqqoslash guruhi (n=39) — kengaytirilgan monitoring o‘tkazilgan; asosiy guruh (n=42) — gemodinamik fenotip shkalasi asosida stratifikatsiya va korreksiya algoritmi qo‘llanilgan. Birlamchi yakuniy ko‘rsatkich operatsiya davomida arterial gipotenziyaning rivojlanishi bo‘ldi. Natijalar. Arterial gipotenziya nazorat guruhidagi bemorlarning 41,5 foizida, asosiy guruhda esa 16,7 foizida kuzatildi (nisbiy xavf — 0,40; 95% ishonch oralig‘i: 0,19–0,87; p=0,016; davolash zarur bo‘lgan bemorlar soni — NNT=4). Inotrop preparatlarga ehtiyoj 58,5 foizdan 23,8 foizgacha kamaydi (p=0,002). Gipotenziya epizodlarining davomiyligi 9,8 daqiqadan 4,2 daqiqagacha qisqardi, fenilefrinning umumiy dozasi 54 foizga kamaydi. Uyg‘onish palatasida qolish vaqti 72,5 daqiqadan 32,4 daqiqagacha, shifoxonada davolanish davomiyligi esa 4,8 kundan 2,2 kungacha qisqardi (barcha holatlarda p<0,001). Bradikardiya va operatsiyadan keyingi asoratlar bo‘yicha farqlar statistik jihatdan ahamiyatli bo‘lmadi. Muhokama. Anestetik preparat dozasi, infuzion terapiya hajmi va vazoaktiv yordamni bemorning gemodinamik fenotipiga muvofiq individuallashtirish arterial gipotenziyaning uchrash tezligi va davomiyligini kamaytirishga yordam beradi. Xulosa. Fenotipga yo‘naltirilgan algoritm keksa yoshdagi bemorlarda TURP vaqtida gemodinamik barqarorlikni ta’minlash va perioperativ xavfsizlikni oshirishga yordam berishi mumkin. Ushbu natijalarni tasdiqlash uchun randomizatsiyalangan tadqiqotlar o‘tkazish zarur.*

Kalit so‘zlar: *prostata bezining yaxshi sifatli giperplaziyasi; prostata bezining transuretral rezeksiyasi; spinal anesteziya; epidural anesteziya; keksa yoshdagi bemorlar; arterial gipotenziya; gemodinamika; shifoxonada davolanish davomiyligi.*

Введение.

ТУРП остаётся эталонным хирургическим вмешательством при доброкачественной гиперплазии предстательной железы [1]. Доля пациентов старших возрастных групп среди оперируемых неуклонно растёт: в регистре NSQIP за 2011-2022 гг. проанализировано более 21 тыс. трансуретральных операций у пациентов старше 80 лет [2], а многоцентровые данные подтверждают приемлемую эффективность ТУРП даже у пациентов 85 лет и старше [3, 4]. Вместе с тем у этой категории пациентов периоперационные осложнения во многом определяют результат лечения и продолжительность госпитализации [4, 5], а стратификация риска признана обязательным элементом их периоперационного ведения [6, 7]. Спинально-эпидуральная анестезия является методом выбора при ТУРП, однако у пожилых симпатическая блокада часто вызывает артериальную гипотензию и брадикардию [8]. Механизм реакции неоднороден: у одних пациентов ведущим является снижение ударного объёма [9], у других – падение сосудистого сопротивления [10]. Интраоперационная гипотензия ассоциирована с острым повреждением почек, миокарда и ростом летальности [11], поэтому современные консенсусы рекомендуют поддерживать среднее артериальное давление не ниже 60-65 мм рт. ст. и учитывать индивидуальный риск [12, 13]. Однако стандартная тактика ответа на уже развившуюся гипотензию не учитывает исходный тип кровообращения, а инструменты дооперационного прогнозирования нередко требуют эхокардиографии [14, 15]. Настоящая работа посвящена отдельному вопросу – клинической эффективности алгоритма, построенного на этой шкале.

Цель исследования. Оценить влияние фенотип-ориентированного алгоритма коррекции гемодинамики на частоту интраоперационной гипотензии, потребность в вазоактивной под-

держке и сроки восстановления у пожилых пациентов при ТУРП под спинально-эпидуральной анестезией.

Материалы и методы.

Дизайн и этические аспекты. Одноцентровое сравнительное когортное исследование с последовательным формированием трёх групп выполнено в многопрофильной клинике Андижанского государственного медицинского института в 2021-2025 гг. (рис. 1). Пациенты проспективных групп подписали письменное информированное согласие. Для ретроспективной группы использовались обезличенные данные медицинской документации.

Контрольную группу (n=41; 2021-2022 гг.) сформировали ретроспективно из пациентов, оперированных по стандартной тактике с мониторингом АД и ЧСС. Группа сравнения (n=39; 2023 г.) наблюдалась проспективно с расширенным мониторингом, но без алгоритма. В основной группе (n=42; 2024-2025 гг.) применяли ШИГФ и фенотип-ориентированный алгоритм. Промежуточная группа позволила отделить эффект алгоритма от эффекта расширенного мониторинга как такового.

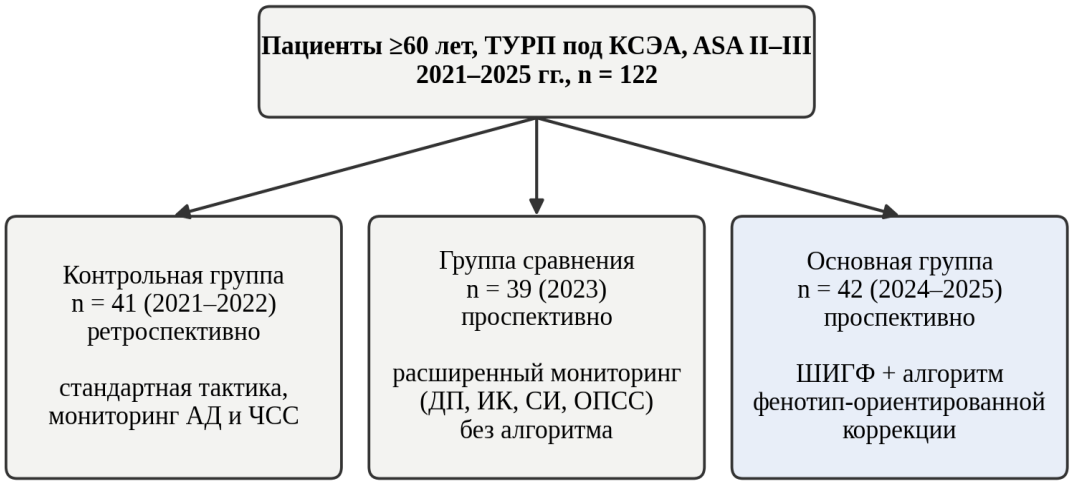


Рис. 1. **Дизайн исследования**

Примечание: ТУРП – трансуретральная резекция предстательной железы; КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДП – двойное произведение; ИК – индекс Кердо; СИ – сердечный индекс; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ШИГФ – шкала идентификации гемодинамического фенотипа.

Пациенты. Критерии включения: мужчины 60 лет и старше с доброкачественной гиперплазией предстательной железы II-III стадии (при I стадии – при неэффективности консервативной терапии и наличии осложнений), плановая ТУРП, физический статус ASA II-III, компенсированная сопутствующая патология. Критерии исключения: рак предстательной железы или подозрение на него, острые воспалительные заболевания мочевых путей, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК, хроническая болезнь почек III-IV стадии, коагулопатии и приём антикоагулянтов без возможности отмены, противопоказания к нейроаксиальной анестезии, отказ от участия.

Анестезия и алгоритм. Спинально-эпидуральную анестезию выполняли на уровне L2-L3 или L3-L4 по методике «игла через иглу» с установкой эпидурального катетера; сенсорный блок контролировали в пределах Th8-S1. Мониторинг проводили монитором UM-300. В контрольной группе при снижении среднего артериального давления (САДср.) более чем на 20% от исходного вводили фенилэфрин или эфедрин. В основной группе перед пункцией рассчитывали ШИГФ по восьми параметрам: систолическое, диастолическое и среднее АД, ЧСС, ДП, ИК, СИ (по номограмме Старра) и ОПСС. Каждый параметр оценивали от 1 до 3 баллов. Суммарный балл ≤11 соответствовал гипокинетическому, 12-17 – эукинетическому, ≥18 – гиперкинетическому фенотипу. От фенотипа зависели доза местного анестетика, объём инфузии, профилактика и последовательность коррекции с переоценкой через 5 мин (рис. 2).

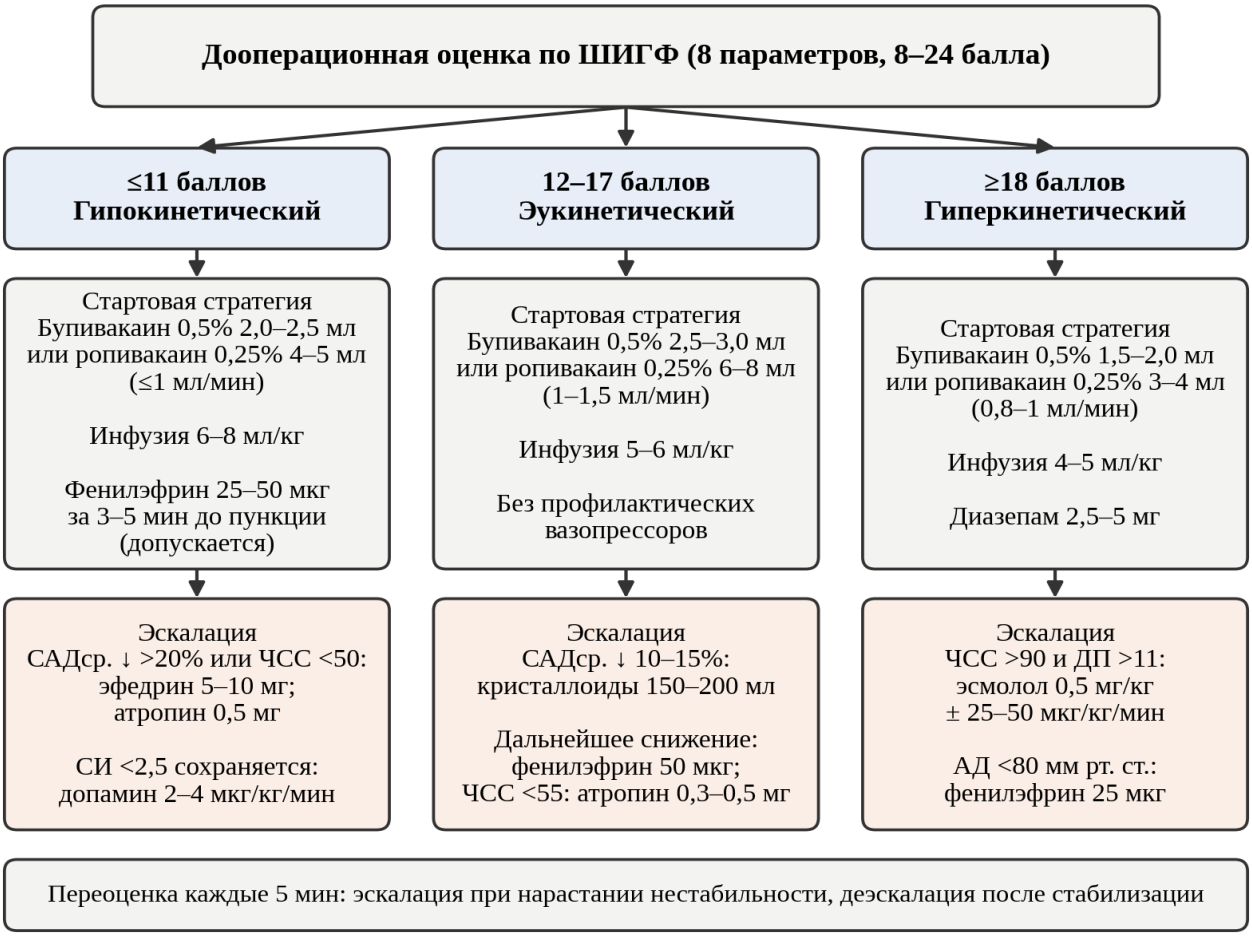


Рис. 2. **Фенотип-ориентированный алгоритм коррекции гемодинамики**

Примечание: ШИГФ – шкала идентификации гемодинамического фенотипа; САДср. – среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СИ – сердечный индекс, л/мин/м²; ДП – двойное произведение, усл. ед.; АД – артериальное давление.

Конечные точки. Первичная конечная точка – интраоперационная гипотензия (снижение САДср. более чем на 20% от исходного или ниже 75 мм рт. ст.). Вторичные конечные точки: брадикардия (ЧСС <50 уд/мин), длительность эпизода гипотензии, доза фенилэфрина, потребность в инотропной поддержке, время восстановления стабильной гемодинамики, объём инфузии, осложнения первых суток (гипотензия, тахикардия >90 уд/мин, транзиторная гипертензия, потребность в вазопрессорах при пробуждении, гипоперфузионные реакции), время пребывания в палате пробуждения, перевод из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в течение 6 ч, длительность госпитализации, расход вазоактивных препаратов и время занятости анестезиолога.

Статистический анализ. Использовали IBM SPSS Statistics 26.0. Количественные данные представлены как M±SD. Различия между тремя группами оценивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA), попарные различия – t-критерием Стьюдента. Для сравнения основной и контрольной групп рассчитывали разность средних с 95% доверительным интервалом (ДИ). Категориальные данные представлены как n (%) и сравнивались точным критерием Фишера (две группы) или критерием χ^2 Пирсона (три группы). В качестве меры эффекта рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ, абсолютное снижение риска и число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT) для значимых различий. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Показатели p и меры эффекта для категориальных исходов пересчитаны по абсолютным числам.

Результаты.

Прежде чем сравнивать исходы, проверили, насколько сопоставимы группы по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Таблица 1.

Исходная характеристика пациентов, n (%)

Показатель	Контроль (n=41)	Сравнение (n=39)	Основная (n=42)	p
Возраст 60-74 года	25 (61,0)	28 (71,8)	29 (69,0)	0,56
Возраст ≥75 лет	16 (39,0)	11 (28,2)	13 (31,0)	
ASA II	17 (41,5)	18 (46,2)	20 (47,6)	0,84
ASA III	24 (58,5)	21 (53,8)	22 (52,4)	
Стадия I / II / III	3 / 22 / 16	2 / 23 / 14	3 / 26 / 13	0,94
Форма: железистая / фиброзная / смешанная	10 / 12 / 19	9 / 10 / 20	11 / 9 / 22	0,94
Сопутствующих диагнозов на пациента	3,46	3,28	2,98	-

Примечание: p – критерий χ^2 Пирсона (три группы); ASA – классификация физического статуса Американского общества анестезиологов.

Группы не различались по возрасту, физическому статусу, стадии и морфологической форме гиперплазии; средняя продолжительность анестезии составила 104,2±18,3, 103,1±17,5 и 101,6±16,9 мин (p=0,80). Следовательно, наблюдаемые различия исходов нельзя объяснить неравноценностью групп по этим признакам или длительностью вмешательства.

Далее сравнили количественные показатели интраоперационной гемодинамики и объём проводимой коррекции (табл. 2).

Таблица 2.

Интраоперационные показатели гемодинамики и коррекции (M±SD)

Показатель	Контроль (n=41)	Сравнение (n=39)	Основная (n=42)	p	Разность (95% ДИ)
Длительность эпизода гипотензии, мин	9,8±3,1	8,1±2,6	4,2±1,6*†	<0,001	-5,6 (-6,7; -4,5)
Доза фенилэфрина, мкг	118±32,5	96±28,4*	54±18,6*†	<0,001	-64 (-76; -52)
Время восстановления гемодинамики, мин	16,4±5,7	13,1±4,9*	8,9±3,2*†	<0,001	-7,5 (-9,5; -5,5)
Объём инфузии, мл	1050±180	940±160	820±150*†	<0,001	-230 (-303; -158)

*Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контрольной группой; † – p<0,05 по сравнению с группой сравнения (t-критерий Стьюдента); p – однофакторный ANOVA; разность – основная минус контрольная группа.*

Частота бинарных исходов и меры эффекта представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Частота осложнений и потребность в коррекции, n (%)

Исход	Контроль (n=41)	Сравнение (n=39)	Основная (n=42)	ОР (95% ДИ)	NNT	p
Интраоперационная гипотензия	17 (41,5)	-	7 (16,7)	0,40 (0,19-0,87)	4	0,016
Брадикардия	9 (22,0)	-	4 (9,5)	0,43 (0,14-1,30)	-	0,141
Инотропная поддержка	24 (58,5)	-	10 (23,8)	0,41 (0,22-0,74)	3	0,002
Гипоперфузионные реакции	8 (19,5)	-	3 (7,1)	0,37 (0,10-1,28)	-	0,116
Гипотензия в 1 сутки	9 (22,0)	7 (17,9)	3 (7,1)	0,33 (0,09-1,12)	-	0,067
Вазопрессоры при пробуждении	9 (22,0)	7 (17,9)	3 (7,1)	0,33 (0,09-1,12)	-	0,067
Тахикардия	7 (17,1)	6 (15,4)	2 (4,8)	0,28 (0,06-1,26)	-	0,088
Транзиторная гипертензия	4 (9,8)	3 (7,7)	1 (2,4)	0,24 (0,03-2,09)	-	0,202
Перевод из ОРИТ ≤6 ч	9 (22,0)	-	31 (73,8)	3,36 (1,84-6,16)	2	<0,001

Примечание: ОР – относительный риск; NNT – число пациентов, которых необходимо пролечить, приведено для значимых различий; p – точный критерий Фишера.

Для интраоперационных исходов данные группы сравнения в первичной документации не приводились, поэтому сравнение выполнено между контрольной и основной группами. Применение алгоритма снизило частоту интраоперационной гипотензии в 2,5 раза: абсолютное снижение риска составило 24,8% (95% ДИ 6,0-43,6), то есть на каждых четырёх пациентов, ведённых по алгоритму, предотвращается один эпизод гипотензии. Потребность в инотропной поддержке уменьшилась более чем вдвое (NNT 3), а доля пациентов, переведённых из ОРИТ в течение 6 ч, увеличилась с 22,0 до 73,8%.

По брадикардии, гипоперфузионным реакциям и осложнениям первых суток отмечена однонаправленная тенденция к снижению (ОР 0,24-0,43), однако различия не достигли статистической значимости; широкие ДИ отражают недостаточную мощность исследования для этих относительно редких исходов. Наконец, оценили влияние алгоритма на сроки восстановления и использование ресурсов (табл. 4).

Таблица 4.

Восстановление и использование ресурсов (M±SD)

Показатель	Контроль (n=41)	Сравнение (n=39)	Основная (n=42)	p	Разность (95% ДИ)
Восстановление гемодинамики после операции, мин	18,6±6,1	14,8±5,4	9,2±3,4*†	<0,001	-9,4 (-11,6; -7,2)
Пребывание в палате пробуждения, мин	72,5±15,4	61,3±14,2	32,4±10,8*†	<0,001	-40,1 (-45,9; -34,3)
Длительность госпитализации, сут	4,8±1,2	4,3±1,1	2,2±0,8*†	<0,001	-2,6 (-3,0; -2,2)
Расход вазопрессоров, мг	7,8±2,3	6,1±1,8	3,7±1,3*†	<0,001	-4,1 (-4,9; -3,3)
Число введений вазопрессоров	3,4±1,1	2,5±0,8	1,1±0,4*†	<0,001	-2,3 (-2,7; -1,9)
Время занятости анестезиолога, мин	142±18,6	130,4±17,5	97,3±14,2*†	<0,001	-44,7 (-51,9; -37,5)

*Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контрольной группой; † – p<0,05 по сравнению с группой сравнения (t-критерий Стьюдента); p – однофакторный ANOVA; расход вазопрессоров – суммарно фенилэфрин и эфедрин.*

Более быстрая стабилизация гемодинамики сопровождалась сокращением времени пребывания в палате пробуждения более чем вдвое и уменьшением длительности госпитализации на 2,6 сут. Расход вазопрессоров снизился на 53%, число их введений – втрое, а время занятости анестезиолога – на 45 мин на одного пациента. Для урологического стационара с большим потоком пожилых пациентов это означает высвобождение коечного фонда и рабочего времени персонала.

Обсуждение.

Основной результат исследования состоит в том, что дооперационная стратификация пожилых пациентов по гемодинамическому фенотипу с последующей индивидуализацией анестезии снижает частоту интраоперационной гипотензии при ТУРП в 2,5 раза (NNT 4) и сокращает её длительность более чем вдвое. Это сопровождается уменьшением потребности в инотропной и вазопрессорной поддержке, более быстрым восстановлением и сокращением госпитализации.

Ключевым отличием подхода является переход от реактивной коррекции к превентивной. Стандартная тактика предполагает введение вазопрессора после снижения давления, тогда как алгоритм заранее учитывает, какое звено кровообращения уязвимо у конкретного пациента. Это согласуется с данными о неоднородности механизма постспинальной гипотензии у пожилых: снижение ударного объёма [9] и падение сосудистого сопротивления [10] требуют разной коррекции. Выбор препаратов в алгоритме также опирается на современные данные: у пожилых пациентов норадреналин и фенилэфрин сопоставимо предотвращают гипотензию, но различаются по влиянию на ЧСС и сердечный выброс [16, 17]. Поэтому при гипокинетическом фенотипе предпочтение отдаётся эфедрину и инотропной поддержке, а при гиперкинетическом – ограничению инфузии и контролю тахикардии.

Результаты необходимо интерпретировать с учётом данных рандомизированного исследования IMPROVE-multi, в котором индивидуализация целевого САДср. по ночному давлению не уменьшила число осложнений после абдоминальных операций [18]. Принципиальное отли-

чие нашего подхода состоит в том, что индивидуализируется не только целевое давление, но и сама анестезия – доза анестетика, объём инфузии и выбор вазоактивного средства. Кроме того, при ТУРП главным источником нестабильности является именно симпатическая блокада, на которую алгоритм воздействует непосредственно.

С урологической точки зрения значимым результатом является сокращение госпитализации до 2,2 сут. По данным крупных когорт, ТУРП у пациентов 80-85 лет и старше эффективна и безопасна [2-4]. Сокращение сроков стационарного лечения без увеличения числа осложнений расширяет возможности оперативного лечения пожилых пациентов, которым ранее могли отказать из-за высокого анестезиологического риска.

Ограничения. Исследование не рандомизированное и одноцентровое. Контрольная группа сформирована ретроспективно, поэтому нельзя исключить влияние временных изменений практики, особенно на длительность госпитализации. Исследование имело недостаточную мощность для редких исходов, что объясняет незначимость различий по брадикардии и послеоперационным осложнениям.

Заключение.

Фенотип-ориентированный алгоритм коррекции гемодинамики при ТУРП под спинально-эпидуральной анестезией у пожилых пациентов снижает частоту интраоперационной гипотензии с 41,5 до 16,7% (NNT 4), вдвое сокращает её длительность и потребность в инотропной поддержке, ускоряет восстановление и уменьшает длительность госпитализации с 4,8 до 2,2 сут. Эффект обусловлен активной индивидуализированной тактикой, а не только расширенным мониторингом. Подход может быть рекомендован урологическим стационарам при условии подтверждения в рандомизированном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gravas S, Gacci M, Gratzke C, et al. Summary paper on the 2023 European Association of Urology guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. Eur Urol. 2023;84(2):207-222. DOI: 10.1016/j. eururo. 2023.04.008. PMID: [TЎЛДИРИЛСИН].

2. Abdelaziz A, Bhandari M, Dalla EE, et al. Perioperative outcomes and trends of transurethral surgeries for benign prostatic hyperplasia in octogenarians: a comprehensive analysis using the NSQIP database (2011-2022). World J Urol. 2024;42(1): 632. DOI: 10.1007/s00345-024-05285-7.

3. Lotterstätter M, Seklehner S, Wimpissinger F, et al. Transurethral resection of the prostate in 85+ patients: a retrospective, multicentre study. World J Urol. 2022;40(12):3015-3020. DOI: 10.100 7/s00345-022-04179-w.

4. Baug S, Beisland C, Moen CA, et al. Transurethral resection of the prostate in the extreme elderly (≥85 years): treatment success, morbidity and survival. World J Urol. 2025;43(1):572. DOI: 10.10 07/s00345-025-05948-z. PMID: 40991051.

5. Ivanov SN, Kogan MI, Naboka YuL, Medvedev VL. Infectious factor in transurethral surgery of benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis. Urologiia. 2023;(4):141-149. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2023.4.141-149. EDN: [TЎЛДИРИЛСИН].

6. Zabolotskikh IB, Gorobets ES, Grigoryev EV, et al. Perioperative management of elderly and senile patients. Guidelines. Annals of Critical Care. 2022;(3):7-26. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-7-26. EDN: [TЎЛДИРИЛСИН].

7. Melkonyan GG, Protsenko DN, Runikhina NK, et al. Consensus on multidisciplinary management of elderly patients with frailty in elective surgical care. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2024;(8-2):3-15. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20240823. EDN: [TЎЛДИРИЛСИН].

8. Ferré F, Martin C, Bosch L, Kurrek M, Lairez O, Minville V. Control of spinal anesthesia-induced hypotension in adults. Local Reg Anesth. 2020; 13:39-46. DOI: 10.2147/LRA.S240753. PMID: 32581577.

9. Hofhuizen C, Lemson J, Snoeck M, Scheffer GJ. Spinal anesthesia-induced hypotension is caused by a decrease in stroke volume in elderly patients. Local Reg Anesth. 2019; 12:19-26. DOI: 10.2147/LRA.S193925.

10. Nakasuji M, Suh SH, Nomura M, et al. Hypotension from spinal anesthesia in patients aged greater than 80 years is due to a decrease in systemic vascular resistance. J Clin Anesth. 2012;24(3):201-206. DOI: 10.1016/j.jclinane.2011.07.014.

11. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. Br J Anaesth. 2018;121(4):706-721. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.036. PMID: 30236233.

12. Saugel B, Fletcher N, Gan TJ, et al. PeriOperative Quality Initiative (POQI) international consensus statement on perioperative arterial pressure management. Br J Anaesth. 2024;133(2):264-276. DOI: 10.1016/j.bja.2024.04.046. PMID: 38839472.

13. Saugel B, Sessler DI. Perioperative blood pressure management. Anesthesiology. 2021;134 (2):250-261. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003610. PMID: 33206118.

14. Park EJ, Cho AR, Kim HJ, et al. Preoperative echocardiography as a predictor of spinal anesthesia-induced hypotension in older patients with mild left ventricular diastolic dysfunction: a retrospective observational study. Anesth Pain Med (Seoul). 2024;19(2):134-143. DOI: 10.17085/apm.23161.

15. Wang B, Chen Z, Han Q, Feng Y, Jiang L, Jiang B. A nomogram for predicting the risk of spinal anesthesia-induced hypotension in older patients. Diagnostics (Basel). 2026;16(4):557. DOI: 10.3390/diagnostics16040557. PMID: 41750705.

16. Mostafa M, Hasanin A, Mostafa M, et al. Hemodynamic effects of norepinephrine versus phenylephrine infusion for prophylaxis against spinal anesthesia-induced hypotension in the elderly population undergoing hip fracture surgery: a randomized controlled trial. Korean J Anesthesiol. 2021;74(4):308-316. DOI: 10.4097/kja.20519.

17. Kim H, et al. Norepinephrine prevents hypotension in older patients under spinal anesthesia with intravenous propofol sedation: a randomized controlled trial. Sci Rep. 2023;13:21009. DOI: 10.1038/s41598-023-48178-2.

18. Saugel B, Meidert AS, Brunkhorst FM, et al. Individualized perioperative blood pressure management in patients undergoing major abdominal surgery: the IMPROVE-multi randomized clinical trial. JAMA. 2025;334(21):1893-1904. DOI: 10.1001/jama.2025.17235. PMID: 41076588.

ГЕМОДИНАМИКА И ГЕМОСТАЗ У МНОГОРОЖАВШИХ БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНО-ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ: КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Эргашев Хуршидбек Машраббаевич – старший преподаватель
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Ибрагимов Неъматжон Комилжонович – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Тошбоев Шерзод Олимович – к.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. *Анемия у часто рожавших беременных существенно повышает риск гемодинамической нестабильности при проведении комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА), однако характер её патогенетической взаимосвязи с системой гемостаза изучен недостаточно. У 72 часто рожавших беременных с анемией различной этиологии (железодефицитной – ЖДА, n=29; фолиеводефицитной – ФДА, n=22; серповидно-клеточной – СКА, n=21) изучена взаимосвязь между формой анемии, показателями системной гемодинамики и гемостаза на этапах анестезиологического обеспечения родоразрешения под КСЭА. По мере утяжеления анемии от ЖДА к СКА установлено последовательное нарастание гемодинамических нарушений: интраоперационное СрАД снижалось с 72,5±6,3 до 61,9±5,7 мм рт. ст., частота гипотензии возрастала с 20,7% до 57,1% (p<0,05), а концентрация фибриногена уменьшалась с 2,8±0,5 до 1,9±0,4 г/л. Корреляционный анализ выявил закономерное усиление связи между уровнем Hb, показателями гемодинамики и гемостаза – от умеренной при ЖДА (r=0,41-0,48) до сильной при СКА (r=0,72-0,78; p<0,001), что указывает на слияние гемодинамического и гемостатического звеньев в единый патогенетический контур декомпенсации при тяжёлых формах анемии. Полученные результаты обосновывают включение СрАД, ЧСС, SpO_2, фибриногена, тромбоцитов и ПТВ в состав интегральной шкалы прогнозирования гемодинамического риска при КСЭА у данной категории беременных.*

Ключевые слова: *анемия беременных, многорожавшие, КСЭА, гемодинамика, гемостаз, корреляционный анализ, гипотензия, гипокоагуляция.*

КЎП ТУҚҚАН КАМҚОН ҲОМИЛАДОРЛАРДА КОМБИНАЦИЯЛИ СПИНАЛ-ЭПИДУРАЛ АНЕСТЕЗИЯ ШАРОИТИДА ГЕМОДИНАМИКА ВА ГЕМОСТАЗ: КОРРЕЛЯЦИОН ТАҲЛИЛ

Эргашев Хуршидбек Машраббаевич – катта ўқитувчи
Андижон давлат тиббиёт институти (Андижон, Ўзбекистон)
Ибрагимов Неъматжон Комилжонович – т.ф.д., профессор
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)
Тошбоев Шерзод Олимович – т.ф.н., доцент
Андижон давлат тиббиёт институти (Андижон, Ўзбекистон)

Аннотация. *Кўп туққан ҳомиладорларда камқонлик комбинацияланган спинал-эпидурал анестезия (КСЭА) шароитида гемодинамик беқарорлик хавфини сезиларли оширади, бироқ унинг гемостаз тизими билан патогенетик боғлиқлиги етарли даражада ўрганилмаган. Турли этиологияли камқонлиги бор 72 нафар кўп туққан ҳомиладор аёлда (темир танқислиги камқонлиги – ТТК, n=29; фолат танқислиги камқонлиги – ФТК, n=22; ўроқсимон ҳужайрали камқонлик – ЎҲК, n=21) камқонлик шакли билан гемодинамика ва гемостаз кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик КСЭА шароитида туғруқ пайтида ўрганилди. ТТКдан ЎҲКгача камқонлик оғирлашиши билан гемодинамик бузилишлар кетма-кет кучайиши аниқланди: интраоперацион ЎАБ 72,5±6,3 дан 61,9±5,7 мм сим.уст.гача пасайди, гипотензия частотаси 20,7% дан 57,1% гача ошди (p<0,05), фибриноген концентрацияси эса 2,8±0,5 дан 1,9±0,4 г/л гача камайди. Корреляцион таҳлил Hb даражаси, гемодинамика ва гемостаз кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликнинг ТТКда ўртача (r=0,41-0,48) даражадан ЎҲКда кучли (r=0,72-0,78; p<0,001) даражагача ортиб боришини кўрсатди, бу оғир камқонлик шаклларида гемодинамик ва гемостатик бўғинларнинг ягона патогенетик декомпенсация контурига бирлашувидан далолат беради. Олинган натижалар ЎАБ, ЮУТ, SpO_2, фибриноген, тромбоцитлар сони ва ПТВни ушбу тоифадаги ҳомиладорларда КСЭА вақтида гемодинамик хавфни прогнозлаш шкаласи таркибига киритишни асослайди.*

Калит сўзлар: *ҳомиладорлар камқонлиги, кўп туққанлар, КСЭА, гемодинамика, гемостаз, корреляцион таҳлил, гипотензия, гипокоагуляция.*

HAEMODYNAMICS AND HAEMOSTASIS IN GRAND MULTIPAROUS PREGNANT WOMEN WITH ANAEMIA UNDERGOING COMBINED SPINAL-EPIDURAL ANAESTHESIA: A CORRELATION ANALYSIS

Ergashev Khurshidbek Mashrabbayevich – senior lecturer
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Ibragimov Nematzhon Komilzhonovich – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Toshboev Sherzod Olimovich – C.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Abstract. *Anaemia in grand multiparous pregnant women substantially increases the risk of haemodynamic instability during combined spinal-epidural anaesthesia (CSEA), yet its pathogenetic relationship with the haemostatic system remains insufficiently studied. In 72 grand multiparous pregnant women with anaemia of different aetiology (iron-deficiency anaemia – IDA, n=29; folate-deficiency anaemia – FDA, n=22; sickle-cell anaemia – SCA, n=21), the relationship between the type of anaemia and parameters of systemic haemodynamics and haemostasis was studied across the stages of anaesthetic management of delivery under CSEA. A progressive worsening of haemodynamic disturbances was found from IDA to SCA: intraoperative mean arterial pressure decreased from 72.5±6.3 to 61.9±5.7 mmHg, the incidence of hypotension increased from 20.7% to 57.1% (p<0.05), and fibrinogen concentration decreased from 2.8±0.5 to 1.9±0.4 g/L. Correlation analysis revealed a consistent strengthening of the relationship between haemoglobin level and haemodynamic/haemostatic parameters, from moderate in IDA (r=0.41-0.48) to strong in SCA (r=0.72-0.78; p<0.001), indicating convergence of the haemodynamic and haemostatic components into a single pathogenetic circuit of decompensation in severe anaemia. These findings support the inclusion of mean arterial pressure, heart rate, SpO_2, fibrinogen, platelet count and prothrombin time in an integral scale for predicting haemodynamic risk during CSEA in this category of pregnant women.*

Keywords: *maternal anaemia, grand multiparity, combined spinal-epidural anaesthesia, haemodynamics, haemostasis, correlation analysis, hypotension, hypocoagulation.*

Введение.

Анемия беременных остаётся одной из наиболее распространённых форм экстрагенитальной патологии в акушерстве: по данным ВОЗ, её частота среди женщин репродуктивного возраста достигает 35-40%, а в странах с низким и средним уровнем дохода превышает 45% [1, 2]. У часто рожавших женщин анемия встречается ещё чаще вследствие кумулятивного истощения запасов железа и фолиевой кислоты, укороченных межродовых интервалов и повышенной метаболической нагрузки, что делает данную категорию пациенток группой повышенного риска гемодинамических осложнений при абдоминальном родоразрешении [3, 4]. Проведение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА) сопровождается симпатической блокадой, периферической вазодилатацией и снижением венозного возврата; на фоне анемии эти эффекты усиливаются вследствие исходного дефицита кислородной ёмкости крови и ограниченных компенсаторных резервов сердечно-сосудистой системы. Частота гипотензивных реакций при регионарной анестезии у беременных с анемией достигает 45-60%, а при серповидно-клеточной анемии (СКА) может превышать 70% [5, 6].

Патогенетической основой нестабильности гемодинамики при анемии служит сочетание дефицита кислородной доставки, вазоплегии и ослабления барорефлекторных механизмов, при этом степень выраженности данных реакций зависит не только от тяжести анемии, но и от её этиологической формы: железодефицитная (ЖДА), фолиеводефицитная (ФДА) и серповидно-клеточная (СКА) анемии характеризуются неодинаковыми типами кровообращения – от компенсированного гиперкинетического до выраженного вазо-окклюзивного [7, 8]. Помимо этого, хроническая гипоксия и анемический синдром оказывают прямое влияние на систему гемостаза, вызывая снижение концентрации фибриногена, числа тромбоцитов и удлинение показателей коагулограммы, что создаёт предпосылки для формирования сочетанного гипоперфузионно-гипокоагуляционного синдрома [9, 10]. Несмотря на значительное количество публикаций, посвящённых частоте гипотензии при регионарной анестезии у беременных с анемией, работы, в которых проводится комплексный количественный анализ взаимосвязи между этиологической формой анемии, параметрами системной гемодинамики и показателями гемостаза на последовательных этапах анестезиологического обеспечения, немногочисленны [11, 12]. Остаётся неизученным вопрос о том, в какой мере сила и направленность данных взаимосвязей меняются в зависимости от этиологии анемии, что ограничивает возможности обоснованной стратификации риска.

Цель исследования. Изучить характер и силу взаимосвязи между формой анемии, показателями системной гемодинамики и состоянием

гемостаза у часто рожавших беременных на этапах анестезиологического обеспечения родоразрешения при КСЭА, а также определить патогенетические механизмы формирования гемодинамической дестабилизации в зависимости от этиологической формы анемии.

Материал и методы исследования.

Исследование выполнено на базе Андижанского вилоятского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребёнка в рамках проспективного сравнительного исследования, проведённого в 2022-2025 гг. Настоящий анализ основан на данных 72 часто рожавших беременных (группа стандартной анестезиологической тактики), которым было выполнено абдоминальное родоразрешение под КСЭА в III триместре беременности при наличии двух и более родов в анамнезе и анемии различной этиологии, подтверждённой лабораторно. Пациентки были распределены на три подгруппы в зависимости от этиологической формы анемии: ЖДА (n=29; 40,3%), ФДА (n=22; 30,6%) и СКА (n=21; 29,1%).

Критериями исключения служили тяжёлая преэклампсия, острые воспалительные процессы, декомпенсированная соматическая патология, коагулопатии, требующие коррекции до операции, аллергия на местные анестетики и противопоказания к регионарной анестезии.

Показатели системной гемодинамики – среднее артериальное давление (СрАД), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс шока (ИШ) и сатурация кислорода (SpO_2) – регистрировались на трёх этапах: исходном (до начала анестезии), интраоперационном (на высоте действия блока) и в раннем послеоперационном периоде (первые часы после завершения операции). Параллельно оценивались показатели гемостаза: концентрация фибриногена, число тромбоцитов, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер и международное нормализованное отношение (МНО), определяемые на тех же этапах стандартными лабораторными методами.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакетов SPSS v.27 и Statistica 12. Количественные показатели представлены как M±m. Межгрупповые различия оценивались с применением t-критерия Стьюдента для нормально распределённых данных и U-критерия Манна–Уитни при отклонении распределения от нормального (проверка-тест Шапиро–Уилка); категориальные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для оценки силы и направленности связи между формой анемии, показателями гемодинамики и гемостаза применялся корреляционный анализ по Пирсону с расчётом коэффициента корреляции (r) и уровня статистической значимости (p). Различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p<0,05$. С учётом обсервационного (нерандомизированного) характера сравнения трёх этиологических подгрупп в рамках единой когорты структура исследования и представление результатов в целом соответствуют принципам отчётности STROBE для наблюдательных когортных исследований [13]; формальное применение критериев TRIPOD в настоящей работе не предусмотрено, поскольку задачей исследования являлась не разработка прогностической модели, а количественная характеристика патогенетических взаимосвязей.

Результаты.

Анализ показателей системной гемодинамики на трёх последовательных этапах (исходном, интраоперационном и раннем послеоперационном) выявил закономерное нарастание гемодинамических нарушений по мере утяжеления анемии – от ЖДА к СКА (таблица 1). Уже на исходном этапе СрАД при СКА было ниже, чем при ЖДА (71,8±5,1 против 78,4±5,7 мм рт. ст.; $p<0,05$); во время КСЭА различия усиливались, а частота интраоперационной гипотензии возрастала с 20,7% при ЖДА до 57,1% при СКА. В раннем послеоперационном периоде у пациенток с ЖДА отмечалось практически полное восстановление гемодинамики, тогда как при СКА устойчивая гипотензия (>30 мин) сохранялась у 28,6% рожениц против 6,9% при ЖДА.

Таблица 1.

Показатели системной гемодинамики у рожениц с анемией различной этиологии на этапах анестезиологического обеспечения

Этап	Показатель	ЖДА (n=29)	ФДА (n=22)	СКА (n=21)
Исходный	СрАД, мм рт. ст.	78,4±5,7	76,3±5,9	71,8±5,1*#
	ЧСС, уд/мин	96,7±9,5	101,4±10,3	110,6±11,5*#
	SpO_2, %	96,2±1,3	95,1±1,6*	93,2±1,7*#
Интраоперационный	СрАД, мм рт. ст.	72,5±6,3	68,4±6,5*	61,9±5,7*#
	ЧСС, уд/мин	102,6±10,8	108,2±11,5*	118,7±11,8*#
	Гипотензия, n (%)	6 (20,7)	8 (36,4)	12 (57,1)

Послеоперационный	СрАД, мм рт. ст.	75,8±6,1	73,7±6,3	69,9±6,0*#
	ЧСС, уд/мин	94,3±9,7	98,6±10,1	106,8±11,2*#
	Устойчивая гипотензия >30 мин, n (%)	2 (6,9)	3 (13,6)	6 (28,6)

*Примечание: *p<0,05 – в сравнении с ЖДА; #p<0,05 – в сравнении с ФДА.*

Параллельно с гемодинамическими изменениями отмечалось прогрессивное снижение коагуляционного потенциала (таблица 2): концентрация фибриногена на исходном этапе снижалась с 3,1±0,4 г/л при ЖДА до 2,3±0,4 г/л при СКА (p<0,05), а в раннем послеоперационном периоде частота гипокоагуляции возрастала с 10,3% до 42,9%, потребность в трансфузии свежезамороженной плазмы – с 6,9% до 28,6% соответственно.

Таблица 2.

Показатели системы гемостаза у рожениц с анемией различной этиологии на этапах анестезиологического обеспечения

Этап	Показатель	ЖДА (n=29)	ФДА (n=22)	СКА (n=21)
Исходный	Фибриноген, г/л	3,1±0,4	2,8±0,5*	2,3±0,4*#
	Тромбоциты, $\times 10^9$/л	214,6±28,7	196,3±30,5	172,5±27,9*#
	АЧТВ, с	29,6±3,1	31,2±3,4	34,1±3,6*#
Послеоперационный	Фибриноген, г/л	3,0±0,4	2,6±0,42*	2,1±0,39*#
	Тромбоциты, $\times 10^9$/л	209,5±29,3	188,4±30,7*	165,2±27,6*#
	Гипокоагуляция, n (%)	3 (10,3)	5 (22,7)	9 (42,9)
	Трансфузия плазмы, n (%)	2 (6,9)	4 (18,2)	6 (28,6)

*Примечание: *p<0,05 – в сравнении с ЖДА; #p<0,05 – в сравнении с ФДА.*

Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между формой анемии, показателями гемодинамики и гемостаза во всех трёх подгруппах, при этом сила связи закономерно нарастала по мере утяжеления анемии – от умеренной при ЖДА до сильной при СКА (рисунок 1).

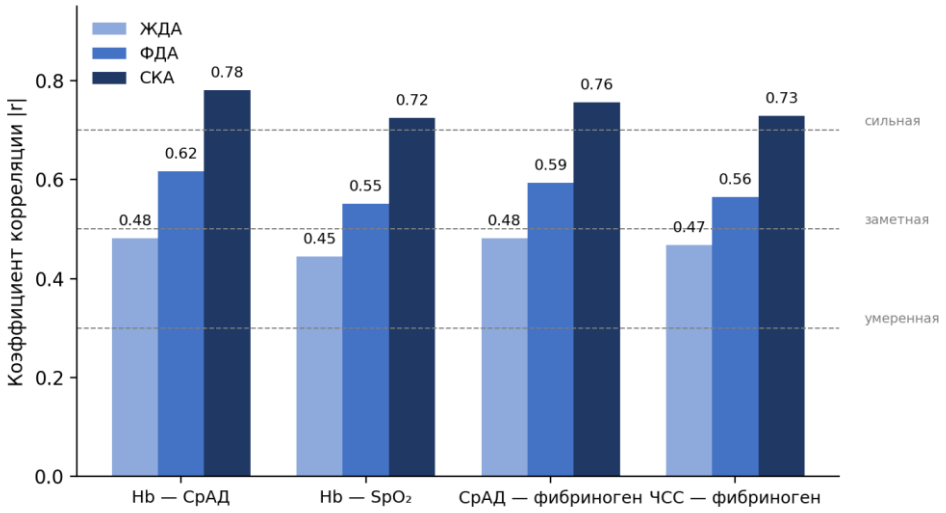


***Рисунок 1.* Коэффициенты корреляции (|r|) между ключевыми показателями гемодинамики и гемостаза по подгруппам анемии (приведены модули коэффициентов; связи ЧСС – фибриноген – отрицательные)**

Так, коэффициент корреляции между Hb и СрАД возрастал с r=0,482 (p<0,05) при ЖДА до r=0,781 (p<0,001) при СКА; аналогичная динамика отмечена для пары СрАД-фибриноген (с r=0,482 до r=0,756) и ЧСС-фибриноген (с r=-0,468 до r=-0,729).

Таблица 3.

Коэффициенты корреляции (r) между показателями анемии, гемодинамики и гемостаза по подгруппам

Пара показателей	ЖДА	ФДА	СКА
Hb - СрАД	0,482*	0,617**	0,781***
Hb - SpO_2	0,445*	0,551*	0,725***
Hb - ЧСС	-0,468*	-0,589**	-0,753***
СрАД - фибриноген	0,482*	0,594**	0,756***
СрАД - АЧТВ	-0,446*	-0,589**	-0,741***
ЧСС - фибриноген	-0,468*	-0,565*	-0,729***

*Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.*

Таким образом, во всех трёх подгруппах выявлена статистически значимая взаимосвязь между показателями гемодинамики и гемостаза, при этом сила данной связи закономерно нарастала по мере утяжеления анемии: если при ЖДА коэффициенты корреляции не превышали 0,48 (умеренная связь, компенсированный тип регуляции), то при СКА они достигали 0,73-0,78 (сильная связь), что указывает на слияние гемодинамического и гемостатического звеньев в единый патогенетический контур декомпенсации кровообращения.

Обсуждение.

Основным результатом настоящего исследования является демонстрация закономерного усиления патогенетической взаимосвязи между формой анемии, показателями системной гемодинамики и состоянием гемостаза по мере утяжеления анемического синдрома – от умеренной и статистически умеренной связи при ЖДА до сильной и высокодостоверной связи при СКА. Это согласуется с современными представлениями о том, что хроническая гипоксия, обусловленная снижением кислородной ёмкости крови, запускает каскад взаимосвязанных реакций: компенсаторную тахикардию, снижение сосудистого тонуса и активацию фибринолиза, которые при истощении адаптационных резервов приводят к сочетанной гипоперфузионно-гипокоагуляционной дестабилизации [5, 7, 9].

Полученные данные расширяют представления, изложенные в работах Q. Hu и соавт. [5], показавших ассоциацию между снижением Hb и частотой гипотензии при регионарной анестезии, а также Y.H. Kim и соавт. [6], продемонстрировавших недостаточность компенсаторной тахикардии для стабилизации СрАД при выраженной гипоксии. В настоящем исследовании эти закономерности подтверждены количественно, с указанием конкретных коэффициентов корреляции для трёх этиологических форм анемии, что ранее в литературе систематически не представлялось.

Клиническое значение выявленных взаимосвязей заключается в возможности их использования в качестве патогенетического обоснования для стратификации операционно-анестезиологического риска: пациентки с СКА, у которых гемодинамическая и гемостатическая системы функционируют как единый дезадаптированный контур (r>0,70; p<0,001), нуждаются в усиленном периоперационном мониторинге, готовности к вазопрессорной поддержке и возможной коррекции гемостаза ещё до развития клинически значимой гипотензии. Представленные в настоящей работе показатели (СрАД, ЧСС, SpO_2, фибриноген, тромбоциты, ПТВ) формируют патогенетически обоснованный перечень критериев, пригодных для включения в интегральную шкалу прогнозирования риска гемодинамической дестабилизации, разработка которой является предметом отдельного исследования [10]. К ограничениям работы следует отнести обсервационный (нерандомизированный) дизайн, одноцентровый характер исследования и относительно умеренный объём выборки в наименьшей подгруппе (СКА, n=21), что определяет необходимость подтверждения выявленных закономерностей в многоцентровых исследованиях с большей численностью пациенток. Кроме того, корреляционный анализ позволяет установить силу и направленность связи, но не устанавливает причинно-следственных отношений в строгом смысле, в связи с чем предложенная патогенетическая интерпретация результатов рассматривается как клинически обоснованная гипотеза, требующая дальнейшей верификации.

Заключение.

У часто рожавших беременных с анемией различной этиологии, подвергающихся КСЭА при абдоминальном родоразрешении, выраженность гемодинамических и гемостазиологических нарушений, а также сила их взаимосвязи закономерно нарастают по мере утяжеления анемического синдрома. При железодефицитной

анемии сохраняется компенсированный тип регуляции с умеренными корреляционными связями (r=0,41-0,48), при фолиеводефицитной анемии – субкомпенсированный тип (r=0,55-0,62), а при серповидно-клеточной анемии формируется декомпенсация с тесной сопряжённостью гемодинамических и коагуляционных показателей (r=0,72-0,78; p<0,001). Установленные закономерности подтверждают ведущую патогенетическую роль сочетания дефицита кислородной ёмкости крови, вазоплегии и гипокоагуляционных изменений в формировании гемодинамической нестабильности и обосновывают целесообразность дифференцированного, патогенетически ориентированного подхода к периоперационному ведению часто рожавших беременных с анемией различной этиологии при проведении КСЭА.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2019. Geneva: WHO, 2021.
2. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2019. - Vol. 1450, N 1. - P. 15-31.
3. Rukuni R., Knight M., Murphy M.F. et al. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria // BMC Pregnancy Childbirth. - 2015. - Vol. 15. - P. 269.
4. Beckert R.H., Baer R.J., Anderson J.G. et al. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study // J. Perinatol. - 2019. - Vol. 39, N 7. - P. 911-919.
5. Hu Q., Zhang Y., Wang L. et al. Haemoglobin concentration and incidence of hypotension during regional anaesthesia for caesarean section: a retrospective cohort analysis // Int. J. Obstet. Anesth. - 2022. - Vol. 50. - P. 103-110.
6. Kim Y.H., Park S.J., Lee J.H. Compensatory tachycardia and haemodynamic instability in anaemic parturients undergoing neuraxial anaesthesia // Korean J. Anesthesiol. - 2021. - Vol. 74, N 4. - P. 312-320.
7. Kinsella S.M., Carvalho B., Dyer R.A. et al. international consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia // Anaesthesia. - 2018. - Vol. 73, N 1. - P. 71-92.
8. Klöhr S., Roth R., Hofmann T. et al. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients // Acta Anaesthesiol. Scand. - 2010. - Vol. 54, N 8. - P. 909-921.
9. Su J.Y., Zhang L., Chen X. et al. Coagulation profile changes and perioperative outcomes in patients with reduced fibrinogen and platelet count: a prospective analysis // J. Thromb. Haemost. - 2020. - Vol. 18, N 9. - P. 2211-2219.
10. Филимонов О.В., Петрова А.С., Сидорова Н.В. Истощение коагуляционного потенциала и нарушение сосудистой реакции при анемии беременных // Акушерство и гинекология. - 2021. - № 7. - С. 88-94.
11. Dyer R.A., Reed A.R., van Dyk D. et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery // Anesthesiology. - 2009. - Vol. 111, N 4. - P. 753-765.
12. Ngan Kee W.D. A random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery // Anesthesiology. - 2017. - Vol. 127, N 2. - P. 250-258.
13. von Elm E., Altman D.G., Egger M. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // Lancet. - 2007. - Vol. 370, N 9596. - P. 1453-1457.

УДК: 616.35-007-053.2-089-084:615.33:615.37

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА, САНАЦИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА И ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ

Атамуратов Акмал Каттаевич – соискатель
Сурхандарьинский областной многопрофильный детский медицинский центр (Термез, Узбекистан)
Эргашев Насриддин Шамсиддинович – д.м.н, профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Хомидов Феруз Касимович – д.м.н.
Национальный детский медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Цель – разработать, научно обосновать и оценить клиническую эффективность комплексной патогенетически обоснованной системы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений у детей с аноректальными мальформациями (АРМ). Материал и методы. 120 детей от 1 дня до 15 лет с ректоуретральными и ректогенитальными формами АРМ (2021–2025 гг.) разделены на основную группу (n = 62), получавшую комплексную систему – рациональную антибиотикопрофилактику по данным микробиологического мониторинга, санацию урогенитального тракта и иммунотропную терапию с стратификацией риска по 7-балльной шкале и двухточечным алгоритмом принятия решений, – и группу сравнения (n = 58), ведённую по стандартному протоколу. Группы сопоставимы по полу, возрасту, форме порока и факторам риска. Результаты. В группе высокого риска антибиотикопрофилактика применена у 100 %, урогенитальная санация – у 71,0 %, иммунотропная терапия – у 61,3 % больных. Общая частота осложнений в основной группе составила 33,9 % против 52,5 % (p < 0,01), инфекции мочевых путей – 19,5 % против 34,7 %, инфекции области операции – 16,8 % против 29,3 % (p < 0,01), тяжёлых осложнений – 9,4 % против 18,6 % (p < 0,05); септические состояния снизились с 12,4 % до 5,8 %, потребность в интенсивной терапии – с 15,2 % до 7,1 %. Срок госпитализации сократился с 14,2 ± 3,1 до 10,3 ± 2,4 сут (p < 0,01), повторные вмешательства – с 16,9 % до 7,2 %, повторные госпитализации – с 17,3 % до 8,6 % (p < 0,05). ARR 18,6 %, RRR 35,4 %, NNT 5–6. IL-6 снизился с 18,4 ± 3,2 до 10,2 ± 2,5 пг/мл, TNF-α – с 22,7 ± 4,1 до 14,8 ± 3,3 пг/мл, СРБ – с 24,5 ± 5,6 до 12,1 ± 3,9 мг/л (p < 0,001), IL-10 возрос с 5,8 ± 1,3 до 8,7 ± 1,9 пг/мл (p < 0,01). Континенция достигнута у 78 %, нормализация мочеиспускания – у 82 % больных. Выводы. Комплексная система достоверно снижает частоту и тяжесть осложнений, сокращает госпитализацию и нормализует цитокиновый профиль; она не требует дорогостоящего оборудования и применима в учреждениях разного уровня.*

Ключевые слова: *аноректальные мальформации, дети, профилактика, антибиотикопрофилактика, санация урогенитального тракта, иммунотропная терапия, шкала риска, IL-6, TNF-α, IL-10, NNT.*

БОЛАЛАРДА АНОРЕКТАЛ МАЛФОРМАЦИЯЛАРДА ИНФЕКЦИОН-ЯЛЛИҒЛАНИШ АСОРАТЛАРИНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШДА РАЦИОНАЛ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА, УРОГЕНИТАЛ ЙЎЛЛАР САНАЦИЯСИ ВА ИММУНОТРОП ТЕРАПИЯ: КЛИНИК САМАРАДОРЛИК ВА ЦИТОКИНЛАР ДИНАМИКАСИ

Атамуратов Акмал Каттаевич – мустақил изланувчи
Сурхондарё вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази (Термиз, Ўзбекистон)
Ergashev Nasriddin Shamsiddinovich – т.ф.д., профессор
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)
Khomidov Feruz Kasimovich – т.ф.д.
Болалар миллий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Мақсад – болаларда аноректал малформациялар (АРМ) да инфекцион-яллиғланиш асоратларининг комплекс патогенетик асосланган профилактика тизимини ишлаб чиқиш, илмий асослаш ва клиник самарадорлигини баҳолаш. Материал ва усуллар. Ректоуретрал ва ректогенитал шаклли АРМ билан 1 кундан 15 ёшгача бўлган 120 бола (2021–2025) асосий гуруҳ (n = 62) – 7 балли шкала бўйича хавф стратификацияси ва икки нуқтали қарор алгоритми билан комплекс тизим (микробиологик мониторингга асосланган рационал антибиотикопрофилактика, урогенитал йўллар санацияси, иммунотроп терапия) ва таққослаш гуруҳи (n = 58) – стандарт протоколга бўлинди. Натижалар. Юқори хавф гуруҳида антибиотикопрофилактика 100 %, урогенитал санация 71,0 %, иммунотроп терапия 61,3 % беморда қўлланилди. Асоратларнинг умумий частотаси асосий гуруҳда 52,5 % га қарши 33,9 % (p < 0,01),*

сийдик йўллари инфекцияси 34,7 % га қарши 19,5 %, жарроҳлик соҳаси инфекцияси 29,3 % га қарши 16,8 % (p < 0,01), оғир асоратлар 18,6 % га қарши 9,4 % (p < 0,05); септик ҳолатлар 12,4 % дан 5,8 % гача камайди. Касалхонада ётиш 14,2 ± 3,1 дан 10,3 ± 2,4 суткагача (p < 0,01), такрорий аралашувлар 16,9 % дан 7,2 % гача қисқарди. ARR 18,6 %, RRR 35,4 %, NNT 5–6. IL-6 18,4 ± 3,2 дан 10,2 ± 2,5 пг/мл гача, TNF-α 22,7 ± 4,1 дан 14,8 ± 3,3 пг/мл гача, СРО 24,5 ± 5,6 дан 12,1 ± 3,9 мг/л гача пасайди (p < 0,001), IL-10 5,8 ± 1,3 дан 8,7 ± 1,9 пг/мл гача ошди (p < 0,01). Континенция 78 %, сийишнинг нормаллашуви 82 % беморда. Хулоса. Комплекс тизим асоратлар частотаси ва оғирлигини ишончли камайтиради, госпитализацияни қисқартиради ва цитокин профилини нормаллаштиради; қиммат ускуна талаб қилмайди ва турли даражадаги муассасаларда қўлланиши мумкин.

Калит сўзлар: *аноректал малформациялар, болалар, профилактика, антибиотикопрофилактика, урогенитал йўллар санацияси, иммунотроп терапия, хавф шкаласи, IL-6, TNF-α, IL-10, NNT.*

RATIONAL ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS, UROGENITAL TRACT SANITATION AND IMMUNOTROPIC THERAPY IN THE PREVENTION OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH ANORECTAL MALFORMATIONS: CLINICAL EFFICACY AND CYTOKINE DYNAMICS

Atamuratov Akmal Kattaevich – Ph.D. student
Surkhandarya Regional Multidisciplinary Children's Medical Center (Termez, Uzbekistan)
Ergashev Nasriddin Shamsiddinovich – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Khomidov Feruz Kasimovich – D.M.Sc.
National Children's Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Aim. To develop, substantiate and evaluate the clinical efficacy of a comprehensive pathogenetically based system for the prevention of infectious and inflammatory complications in children with anorectal malformations (ARM). Material and methods. 120 children aged 1 day to 15 years with rectourethral and rectogenital ARM (2021–2025) were divided into a main group (n = 62) receiving the comprehensive system – culture-guided rational antibiotic prophylaxis, urogenital tract sanitation and immunotropic therapy with risk stratification by a 7-point score and a two-decision-point algorithm – and a comparison group (n = 58) managed by the standard protocol. Results. In the high-risk group antibiotic prophylaxis was applied in 100 %, urogenital sanitation in 71.0 % and immunotropic therapy in 61.3 % of patients. Overall complications were 33.9 % versus 52.5 % (p < 0.01), urinary tract infection 19.5 % versus 34.7 %, surgical site infection 16.8 % versus 29.3 % (p < 0.01), severe complications 9.4 % versus 18.6 % (p < 0.05); sepsis fell from 12.4 % to 5.8 %. Hospital stay shortened from 14.2 ± 3.1 to 10.3 ± 2.4 days (p < 0.01), reoperations from 16.9 % to 7.2 %. ARR 18.6 %, RRR 35.4 %, NNT 5–6. IL-6 decreased from 18.4 ± 3.2 to 10.2 ± 2.5 pg/ml, TNF-α from 22.7 ± 4.1 to 14.8 ± 3.3 pg/ml, CRP from 24.5 ± 5.6 to 12.1 ± 3.9 mg/l (p < 0.001), IL-10 rose from 5.8 ± 1.3 to 8.7 ± 1.9 pg/ml (p < 0.01). Continence was achieved in 78 % and normal voiding in 82 %. Conclusions. The comprehensive system significantly reduces the frequency and severity of complications, shortens hospitalisation and normalises the cytokine profile; it needs no expensive equipment and is applicable in institutions of different levels.*

Keywords: *anorectal malformations, children, prevention, antibiotic prophylaxis, urogenital sanitation, immunotropic therapy, risk score, IL-6, TNF-α, IL-10, NNT.*

Введение. Инфекционно-воспалительные осложнения остаются одной из главных причин неблагоприятного течения послеоперационного периода у детей с аноректальными мальформациями (АРМ): их частота достигает 25–40 %, они удлиняют госпитализацию, требуют повторных вмешательств и ухудшают функциональные результаты, которые оказываются удовлетворительными лишь у 50–70 % больных [1, 4, 5]. При ректоуретральных и ректогенитальных формах риск особенно высок из-за анатомического сообщения кишки с мочеполовыми структурами, нарушения оттока мочи и микробной контаминации операционного поля кишечной флорой [2, 6, 7].

Патогенез осложнений мультифакторен: анатомическое сообщение создаёт условия для контаминации, контаминация активирует иммунный ответ, а иммунологический дисбаланс – повышение провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α при снижении противовоспалительного IL-10 – снижает сопротивляемость организма инфекции [8, 11]. Эти три механизма взаимосвязаны и взаимно усиливают друг друга, поэтому воздействие только на один из них не может компенсировать остальные. Между тем большинство существующих протоколов профилактики опираются преимущественно на антибактериальную терапию и недостаточно учитывают урогенитальный и иммунологический компоненты [5, 9, 12]. Исследования последних лет подчёркивают необходимость мультидисциплинарного патогенетически обоснованного подхода, включающего рациональную антибиотикопрофилактику, коррекцию уродинамических

нарушений и иммунокоррекцию [6, 8, 13], однако интегрированной системы такого рода с количественной оценкой риска для детей с АРМ до настоящего времени не предложено.

Цель исследования – разработать, научно обосновать и оценить клиническую эффективность комплексной патогенетически обоснованной системы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, включающей рациональную антибиотикопрофилактику, санацию урогенитального тракта и иммунотропную терапию, у детей с аноректальными мальформациями.

Материал и методы. Клиническое исследование смешанного проспективно-ретроспективного дизайна выполнено в 2021–2025 гг. на базе кафедры госпитальной детской хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института (72 пациента) и отделения детской хирургии Сурхандарьинской областной многопрофильной детской больницы (48 пациентов). Включены 120 детей от 1 дня до 15 лет с АРМ, преимущественно ректоуретральными и ректогенитальными формами (Krickenbeck, 2005): ректоуретральная бульбарная – 30, ректовестибулярная – 30, ректоуретральная простатическая – 22, ректовагинальная – 14, без свища – 14, ректовезикальная – 10. Хирургическая коррекция: PSARP – 58 (48,3 %), этапное лечение с колостомой – 38 (31,7 %), перинеальная проктопластика – 24 (20,0 %). Исследование одобрено локальным этическим комитетом; получено письменное согласие законных представителей.

Основную группу составили 62 (51,7 %) ребёнка, у которых применена разработанная комплексная система профилактики; группу сравнения – 58 (48,3 %) детей, ведённых по общепринятому стандартному протоколу. Диагностика и хирургическое лечение в обеих группах были идентичны; единственным различием был подход к профилактике. Группы сопоставимы по полу (мальчики 58,1 % и 58,6 %), возрасту, форме порока, наличию свища с уретрой/мочевым пузырём (32 и 30), сочетанных урогенитальных аномалий (34 и 32) и доле пациентов высокого риска (40 и 38).

Система построена на четырёх принципах – патогенетической обоснованности, индивидуализации, мониторинге и практичности – и включает три взаимосвязанных компонента. Рациональная антибиотикопрофилактика основывалась на выявленном микробиологическом спектре (грамотрицательная флора – 76,0 %; E. coli – 34,0 %, Klebsiella spp. – 20,0 %): цефалоспорины III поколения за 30–60 мин до разреза, добавление метронидазола для анаэробного покрытия при колоректальных этапах, повторная доза при операциях длительностью более 3–4 ч, послеоперационная терапия по данным посева с деэскалацией и отказ от необоснованно длительной профилактики. Санация урогенитального тракта включала посев мочи, УЗИ и цистографию у всех больных высокого риска, целенаправленную терапию инфекции мочевых путей, устранение стаза и дренирование при обструкции или рефлюксе, предоперационную санацию очага; показаниями служили дизурия и остаточная моча более 20 мл, методами – катетеризация (54 %) и медикаментозная терапия (46 %). Иммунотропная терапия назначалась только при объективно подтверждённом иммунном дисбалансе (IL-6 выше 14 пг/мл, CD4/CD8 ниже 1,2) курсом в среднем 10,5 ± 2,3 сут с мониторингом IL-6, IL-10, TNF-α и СРБ до и после лечения; дополнительно проводились витаминотерапия и нутритивная поддержка.

Объём профилактики определялся балльной шкалой риска: свищ с уретрой/мочевым пузырём – 2 балла, сочетанная урогенитальная аномалия – 2, высокая анатомическая форма – 1, неонатальный период – 1, признаки иммунологического дисбаланса – 1 (максимум 7). При 0–2 баллах применялся стандартный протокол, при 3–4 – усиленный стандарт, при 5–7 – комплексная трёхкомпонентная система. Клинический алгоритм предусматривал две точки принятия решений: до операции – выбор объёма профилактики по сумме баллов; после операции – оценка клинических признаков, СРБ, IL-6 и результатов посева с переходом при признаках инфекции на целенаправленную антибактериальную терапию. Мониторинг проводился до операции (посев, УЗИ, иммунограмма), интраоперационно (асептика, повторная доза антибиотика), на 1–3-е сутки (СРБ, клинический контроль, уход за раной), 7-е сутки (оценка раны, динамика СРБ), 14-е сутки (повторный посев, УЗИ) и 30-е сутки (итоговая оценка, динамика иммунограммы).

Первичным исходом была частота инфекционно-воспалительных осложнений (по Клавьену–Диндо), вторичными – срок госпитализации, частота повторных вмешательств и госпитализаций, сроки заживления ран, длительность лихорадки, функциональные результаты (континенция, мочеиспускание) и динамика цитокинов. Рассчитывали абсолютное (ARR) и относительное (RRR) снижение риска и число больных, которых необходимо пролечить для предотвращения одного осложнения (NNT). Статистическая обработка выполнена в Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26 с использованием критериев χ^2 и точного критерия Фишера, Манна–Уитни и Вилкоксона; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По шкале риска 34 (28,3 %) пациента отнесены к группе низкого, 24 (20,0 %) – среднего и 62 (51,7 %) – высокого риска (рис. 1);

преобладание последней отражает тяжесть контингента с ректоуретральными и ректогенитальными формами. В группе высокого риска компоненты применялись по показаниям: антибиотикопрофилактика – у всех 62 (100 %), урогенитальная санация – у 44 (71,0 %) больных с урогенитальными факторами риска, иммунотропная терапия – у 38 (61,3 %) с подтверждённым иммунным дисбалансом. Компоненты были согласованы по времени: санация и антибиотикопрофилактика – преимущественно до и во время операции, иммунотропная терапия – в послеоперационном периоде, что обеспечивало воздействие на всех стадиях инфекционного процесса – контаминации, инвазии и иммунного ответа. Урогенитальная санация обеспечила улучшение клинического состояния у 81,3 % детей; на фоне иммунотропной терапии IL-6 снижался на 40–55 %, а IL-10 возрастал на 30–45 %.

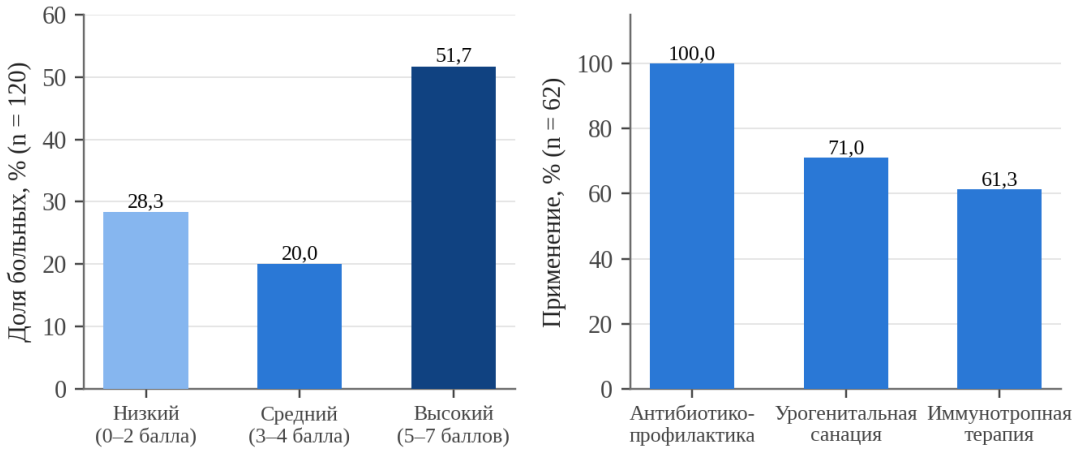


Рис. 1. Стратификация больных по балльной шкале риска (слева) и применение компонентов системы в группе высокого риска (справа)

Клиническая эффективность системы представлена в табл. 1 и на рис. 2. Общая частота инфекционно-воспалительных осложнений в основной группе составила 33,9 % против 52,5 % в группе сравнения ($p < 0,01$). Снижение отмечено по всем основным видам осложнений: инфекция мочевых путей – 19,5 % против 34,7 % (в 1,8 раза), инфекция области операции – 16,8 % против 29,3 % (в 1,7 раза; оба $p < 0,01$), тяжёлые осложнения (Клавьен–Диндо ≥ III) – 9,4 % против 18,6 % ($p < 0,05$), септические состояния – 5,8 % против 12,4 %, тазовые абсцессы – 4,3 % против 9,8 %, катетер-ассоциированные инфекции – 7,6 % против 15,2 %, рецидивирующие инфекции – 8,4 % против 17,1 %. Ранние осложнения снизились с 41,2 % до 24,5 %, поздние – с 29,6 % до 15,3 %, потребность в интенсивной терапии – с 15,2 % до 7,1 %. Абсолютное снижение риска составило 18,6 %, относительное – 35,4 %, NNT – 5–6, то есть лечение пяти-шести детей по системе предупреждает одно осложнение.

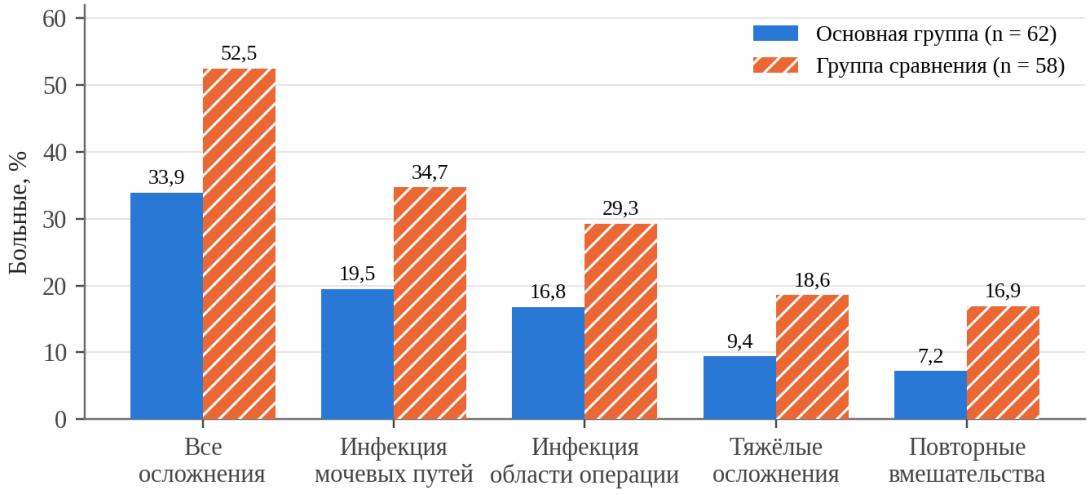


Рис. 2. Частота инфекционно-воспалительных осложнений и повторных вмешательств в основной группе и группе сравнения, %

Таблица 1

Сравнительный анализ частоты осложнений и вторичных исходов в группах

Показатель	Основная группа (n = 62)	Группа сравнения (n = 58)	p
Общая частота осложнений, %	33,9	52,5	< 0,01
Инфекция мочевых путей, %	19,5	34,7	< 0,01
Инфекция области операции, %	16,8	29,3	< 0,01
Тяжёлые осложнения (Клавьен–Диндо ≥ III), %	9,4	18,6	< 0,05
Септические состояния, %	5,8	12,4	< 0,05
Ранние осложнения (до 30 дней), %	24,5	41,2	< 0,05
Поздние осложнения, %	15,3	29,6	< 0,05
Длительность лихорадки, сут	2,8 ± 0,9	4,6 ± 1,2	< 0,01
СРБ > 15 мг/л после операции, %	26,3	48,9	< 0,01
Срок госпитализации, сут (M ± m)	10,3 ± 2,4	14,2 ± 3,1	< 0,01
Сроки заживления ран, сут	9,1 ± 2,3	12,8 ± 2,9	< 0,05
Повторные вмешательства, %	7,2	16,9	< 0,05
Повторные госпитализации, %	8,6	17,3	< 0,05

Примечание: ARR – 18,6 %, RRR – 35,4 %, NNT – 5–6; базовая частота осложнений в целом по когорте – 36,7 %.

Вторичные исходы подтвердили клиническую и экономическую пользу системы: срок госпитализации сократился с 14,2 ± 3,1 до 10,3 ± 2,4 сут (p < 0,01), сроки заживления ран – с 12,8 ± 2,9 до 9,1 ± 2,3 сут, длительность лихорадочного периода – с 4,6 ± 1,2 до 2,8 ± 0,9 сут, частота интоксикационного синдрома – с 38,1 % до 19,7 %, доля больных с СРБ выше 15 мг/л – с 48,9 % до 26,3 % (p < 0,01); частота повторных хирургических вмешательств уменьшилась с 16,9 % до 7,2 %, повторных госпитализаций – с 17,3 % до 8,6 % (p < 0,05). Функциональные результаты характеризовались формированием контроля дефекации у 78 % и нормализацией мочеиспускания у 82 % больных.

Патогенетическая обоснованность системы подтверждена динамикой иммунологических показателей (табл. 2, рис. 3). На фоне комплексной профилактики уровень IL-6 снизился с 18,4 ± 3,2 до 10,2 ± 2,5 пг/мл, TNF-α – с 22,7 ± 4,1 до 14,8 ± 3,3 пг/мл, СРБ – с 24,5 ± 5,6 до 12,1 ± 3,9 мг/л (все p < 0,001), тогда как противовоспалительный IL-10 возрос с 5,8 ± 1,3 до 8,7 ± 1,9 пг/мл (p < 0,01). Нормализация цитокинового профиля отражает восстановление иммунорегуляторных механизмов и связывает клинический эффект системы с биологическим механизмом. Мониторинг СРБ и IL-6 позволял выявлять инфекционный процесс до появления клинических признаков и служил сигналом для усиления антибактериальной или иммунотропной терапии, а результаты посева – основанием для выбора целенаправленного препарата.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей на фоне комплексной профилактики (M ± SD)

Показатель	До лечения	После лечения	p
IL-6, пг/мл	18,4 ± 3,2	10,2 ± 2,5	< 0,001
TNF-α, пг/мл	22,7 ± 4,1	14,8 ± 3,3	< 0,001
IL-10, пг/мл	5,8 ± 1,3	8,7 ± 1,9	< 0,01
СРБ, мг/л	24,5 ± 5,6	12,1 ± 3,9	< 0,001

Примечание: показания к иммунотропной терапии – IL-6 выше 14 пг/мл и CD4/CD8 ниже 1,2; средняя длительность курса 10,5 ± 2,3 сут.

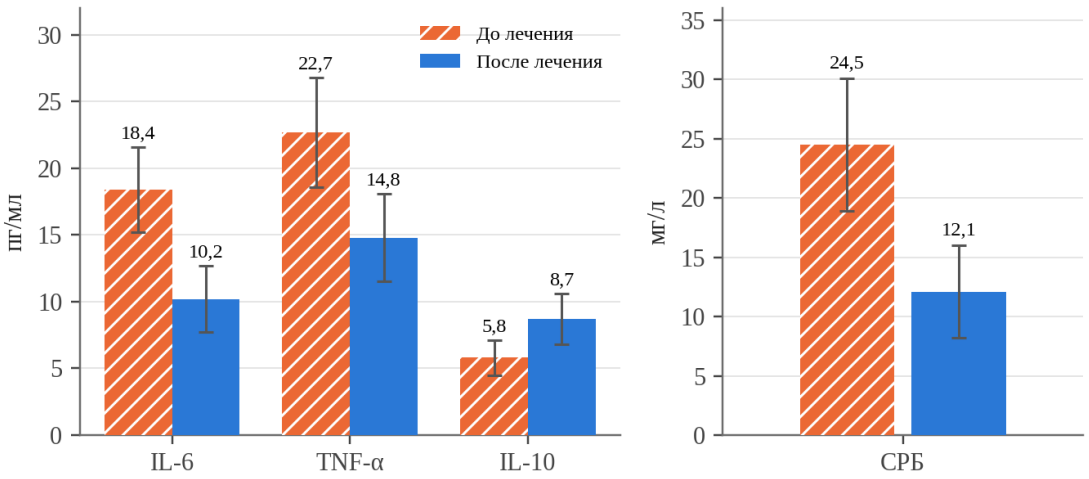


Рис. 3. Динамика провоспалительных (IL-6, TNF-α) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов и С-реактивного белка до и после комплексной профилактики

Обсуждение. Главный результат исследования – достоверное снижение частоты инфекционно-воспалительных осложнений с 52,5 % до 33,9 % при относительном снижении риска на 35,4 % и NNT 5–6 – свидетельствует о высокой практической эффективности комплексного подхода. Логика доказательства строится на сопоставимости групп по всем базовым факторам риска при единственном системном различии – подходе к профилактике, что позволяет отнести выявленные различия к эффекту системы. Особенно значимо двукратное снижение тяжёлых осложнений (с 18,6 % до 9,4 %), поскольку именно они требуют повторных операций и интенсивной терапии и оказывают наибольшее негативное влияние на функциональные исходы и качество жизни [3, 4, 10].

Принципиальное отличие предложенной системы от традиционных подходов, опирающихся преимущественно на антибиотики [5, 9], состоит в одновременном воздействии на все три звена патогенеза. Рациональная антибиотикопрофилактика с введением препарата за 30–60 мин до разреза, анаэробным покрытием и деэскалацией по данным посева уменьшает бактериальную нагрузку операционного поля и одновременно сдерживает формирование резистентности [12]; санация урогенитального тракта устраняет источник инфекции мочевых путей, преобладающей в структуре осложнений (45,8 %), и особенно важна при ректоуретральных и ректовезикальных формах [6, 7]; иммунотропная терапия, назначаемая только при объективно подтверждённом дисбалансе, восстанавливает иммунорегуляторные механизмы, что подтверждается снижением IL-6 и TNF-α и ростом IL-10 [8, 11]. Согласованное применение компонентов даёт синергический эффект, что отражается в снижении осложнений всех основных видов, а не только тех, на которые направлен отдельный компонент.

Интеграция компонентов с балльной шкалой риска и алгоритмом с двумя точками принятия решений превращает систему в стандартизированный и воспроизводимый инструмент: объём профилактики определяется объективно, а мониторинг СРБ, IL-6 и посевов обеспечивает раннее выявление инфекции и своевременный переход к целенаправленному лечению. Стратификация риска позволяет рационально распределять ресурсы – применять систему в полном объёме у больных высокого риска и в сокращённом – у остальных, что делает её применимой не только в крупных центрах, но и в региональных стационарах. Сокращение госпитализации почти на четыре суток, уменьшение повторных вмешательств и госпитализаций более чем вдвое, а также рациональное использование антибиотиков определяют клинико-экономическую и социальную значимость системы; полученные показатели сопоставимы с результатами ведущих колоректальных центров, применяющих мультидисциплинарные протоколы [1, 10, 13].

Ограничения исследования включают нерандомизированный дизайн, умеренный объём выборки, охват иммунологическим обследованием 70 % пациентов и оценку функциональных результатов в сроки от 6 месяцев. Перспективы связаны с изучением отдалённых функциональных и клинико-экономических результатов на расширенном материале, валидацией шкалы риска и уточнением роли барьерных и иммунологических маркеров (зонулин, NLR, IL-6) в индивидуализации профилактики.

Выводы:

1. Разработанная комплексная система профилактики, включающая рациональную ан-

тибиотикопрофилактику по данным микробиологического мониторинга, санацию урогенитального тракта и иммунотропную терапию в сочетании с 7-балльной шкалой риска и двухточечным алгоритмом, обеспечивает патогенетически обоснованное индивидуализированное воздействие на анатомическое, микробное и иммунологическое звенья патогенеза; более половины больных (51,7 %) относятся к группе высокого риска и нуждаются в полном объёме профилактики.

2. Внедрение системы достоверно снижает общую частоту инфекционно-воспалительных осложнений с 52,5 % до 33,9 % ($p < 0,01$), инфекции мочевых путей – с 34,7 % до 19,5 %, инфекции области операции – с 29,3 % до 16,8 % ($p < 0,01$), тяжёлых осложнений – с 18,6 % до 9,4 % и септических состояний – с 12,4 % до 5,8 % ($p < 0,05$); абсолютное снижение риска составляет 18,6 %, относительное – 35,4 %, NNT – 5–6.

3. Система сокращает срок госпитализации с 14,2 ± 3,1 до 10,3 ± 2,4 сут ($p < 0,01$), сроки заживления ран, длительность лихорадки, частоту повторных вмешательств (с 16,9 % до 7,2 %) и повторных госпитализаций (с 17,3 % до 8,6 %; $p < 0,05$) и обеспечивает удовлетворительные функциональные результаты – континенцию у 78 % и нормализацию мочеиспускания у 82 % больных.

4. Патогенетическая обоснованность системы подтверждается нормализацией цитокинового профиля: снижением IL-6 с 18,4 ± 3,2 до 10,2 ± 2,5 пг/мл, TNF-α – с 22,7 ± 4,1 до 14,8 ± 3,3 пг/мл и СРБ – с 24,5 ± 5,6 до 12,1 ± 3,9 мг/л ($p < 0,001$) при повышении IL-10 с 5,8 ± 1,3 до 8,7 ± 1,9 пг/мл ($p < 0,01$), что обосновывает целесообразность внедрения системы в практику детских хирургических отделений разного уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Holschneider A.M., Hutson J.M. Anorectal malformations in children. – Berlin: Springer, 2006. – 480 p.

2. Levitt M.A., Peña A. Anorectal malformations // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2007. – Vol. 2. – P. 33.

3. Banu T. Outcome of anorectal malformations in children // Pediatric Surgery International. – 2009. – Vol. 25. – P. 102–108.

4. Chadha R. Complications of anorectal malformations // Journal of Pediatric Surgery. – 2011. – Vol. 46. – P. 123–128.

5. Иванов В.В. Аноректальные мальформации у детей // Детская хирургия. – 2008. – № 5. – С. 14–18.

6. Niedzielski J. Urological complications in anorectal malformations // Urology Journal. – 2009. – Vol. 6. – P. 12–16.

7. Boehmer T. Urological outcomes in anorectal malformations // Journal of Urology. – 2013. – Vol. 190. – P. 123–129.

8. Shahjahan M. Infection in anorectal malformations // Pediatric Surgery International. – 2015. – Vol. 31. – P. 567–572.

9. Gangopadhyay A.N. Current concepts in anorectal malformations // Journal of Pediatric Surgery. – 2015. – Vol. 50. – P. 178–184.

10. Bischoff A., Levitt M.A. Reoperative surgery for anorectal malformations // Seminars in Pediatric Surgery. – 2017. – Vol. 26. – P. 61–70.

11. Гопиенко М.А. Иммунологические аспекты воспаления. – Москва: Медицина, 2013. – 220 с.

12. Eradi B. Surgical complications in anorectal malformations // Journal of Pediatric Surgery. – 2015. – Vol. 50. – P. 567–573.

13. Wood R.J., Levitt M.A. Anorectal malformations // Pediatric Clinics of North America. – 2018. – Vol. 65. – P. 85–101.

14. Zani A., Eaton S. Current trends in pediatric colorectal surgery // Lancet Child Adolesc Health. – 2017. – Vol. 1. – P. 88–95.

15. Хомидов Ф.К. Аноректал мальформацияларни хирургик даволаш // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2021. – № 4. – Б. 18–22.

16. Ионов А.Л. Хирургическое лечение аноректальных пороков // Хирургия. – 2007. – № 6. – С. 20–24.

УЎК: 616.613-007.63-053.2-036-08-039.76

БОЛАЛАРДА ТУҒМА ГИДРОНЕФРОЗНИНГ КЛИНИК ШАКЛЛАРИ, НЕФРОСКЛЕРОЗ МАРКЕРИ TGF-β1 ВА ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙИНГИ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАСТУРИНИНГ УЗОҚ МУДДАТЛИ НАТИЖАЛАРГА ТАЪСИРИ

Отамурадов Фуркат Абдукаримович – т.ф.д., доцент
Тошкент давлат тиббиёт университети Термиз филиали (Термиз, Ўзбекистон)
Ракҳмонов Сабир Абдикаримович - мустақил изланувчи
Сурхондарё вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази (Термиз, Ўзбекистон)

Аннотация. *Мақсад – болаларда туғма гидронефрознинг клиник шакллари билан жарроҳлик даволаш натижалари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш, қониқарсиз натижалар сабабларини таҳлил қилиш ва нефросклероз маркери TGF-β1 ни динамик назорат қилишга асосланган операциядан кейинги реабилитация дастурининг самарадорлигини баҳолаш. Материал ва усуллар. 2010–2024 йилларда даволанган 138 бола (асосий гуруҳ – 66, назорат – 72) таҳлил қилинди. Клиник кечиши ва буйрак функциясига қараб беморлар компенсацияланган, субкомпенсацияланган ва декомпенсацияланган шаклларга бўлинди. Зардобдаги TGF-β1 60 беморда иммуноферментли усулда аниқланди. Операция қилинган 124 боланинг узоқ натижалари 3 ойдан 3 йилгача (120 бемор) ўрганилди. Натижалар. Компенсацияланган шакл 28 (20,3 %), субкомпенсацияланган 84 (60,9 %), декомпенсацияланган 26 (18,8 %) беморда аниқланди; алоҳида буйрак функцияси мос равишда ≥ 40 %, 28–38 % ва < 20 % ни ташкил этди. Икки босқичли ёндашув (эндоскопик стентлаш + реконструкция) асосий гуруҳнинг 37,9 % беморида қўлланилди; стентлаш асоратлари: пуфак-сийдик найи рефлюкси 44,0 %, кўтарилувчи пиелонефрит 20,0 %. Яхши узоқ натижалар асосий гуруҳда 43,9 %, назоратда 29,6 %, қониқарсиз – 7,6 % ва 11,1 % (p < 0,05). 24 ойда операция қилинган буйракнинг алоҳида функцияси асосий гуруҳда 28,5 % дан 41,2 % гача (+12,7 %), назоратда 27,8 % дан 36,8 % гача (+9,0 %) ошди (p < 0,05); энг фаол ўсиш дастлабки 3–6 ойда кузатилди. Қониқарсиз натижаларнинг асосий сабаблари – кечиктирилган ташхис (хатолар 24,6 %), бириктирувчи тўқима дисплазияси ва беморларнинг 28,9 % да узоқ даврда сақланиб қолган TGF-β1 нинг барқарор ошиши. Реабилитация дастури 3 ой ичида болаларнинг 71,1 % да TGF-β1 нинг ишончли пасайишини таъминлади. Хулоса. Клиник шакл ва TGF-β1 даражаси жарроҳлик натижасини прогнозлашнинг муҳим мезонлари бўлиб, мақсадли реабилитация нефросклероз прогрессиясини секинлаштиради.*

Калит сўзлар: *туғма гидронефроз, болалар, клиник шакллар, TGF-β1, нефросклероз, эндоскопик стентлаш, икки босқичли даволаш, реабилитация, узоқ натижалар.*

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ВРОЖДЁННОГО ГИДРОНЕФРОЗА У ДЕТЕЙ, МАРКЕР НЕФРОСКЛЕРОЗА TGF-β1 И ВЛИЯНИЕ ПРОГРАММЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отамурадов Фуркат Абдукаримович – д.м.н., доцент
Термезский филиал Ташкентского государственного медицинского университета (Термез, Узбекистан)
Рахмонов Сабир Абдикаримович - соискатель
Сурхандарьинский областной многопрофильный детский медицинский центр (Термез, Узбекистан)

Аннотация. *Цель – изучить связь клинических форм врождённого гидронефроза у детей с результатами хирургического лечения, проанализировать причины неудовлетворительных исходов и оценить эффективность программы послеоперационной реабилитации, основанной на динамическом контроле маркера нефросклероза TGF-β1. Материал и методы. Проанализированы 138 детей (основная группа – 66, контрольная – 72), лечившихся в 2010–2024 гг. Выделены компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная формы. TGF-β1 сыворотки определён у 60 больных методом ИФА. Отдалённые результаты изучены у 120 оперированных детей в сроки от 3 месяцев до 3 лет. Результаты. Компенсированная форма выявлена у 28 (20,3 %), субкомпенсированная – у 84 (60,9 %), декомпенсированная – у 26 (18,8 %); раздельная функция почки составила соответственно ≥ 40 %, 28–38 % и < 20 %. Двухэтапный подход применён у 37,9 % больных основной группы; осложнения стентирования: пузырно-мочеточниковый рефлюкс 44,0 %, восходящий пиелонефрит 20,0 %. Хорошие отдалённые результаты в основной группе – 43,9 %, в контрольной – 29,6 %, неудовлетворительные – 7,6 % и 11,1 % (p < 0,05). Через 24 месяца раздельная функция оперированной почки возросла с 28,5 % до 41,2 % (+12,7 %) против 27,8 % → 36,8 % (+9,0 %) (p < 0,05). Основные причины неудовлетворительных результатов –*

поздняя диагностика (ошибки 24,6 %), дисплазия соединительной ткани и стойкое повышение TGF-β1 у 28,9 % больных. Программа реабилитации обеспечила достоверное снижение TGF-β1 у 71,1 % детей в течение 3 месяцев. Выводы. Клиническая форма и уровень TGF-β1 – значимые критерии прогноза; целенаправленная реабилитация замедляет прогрессирование нефросклероза.

Ключевые слова: *врождённый гидронефроз, дети, клинические формы, TGF-β1, нефросклероз, эндоскопическое стентирование, двухэтапное лечение, реабилитация, отдалённые результаты.*

CLINICAL FORMS OF CONGENITAL HYDRONEPHROSIS IN CHILDREN, THE NEPHROSCLEROSIS MARKER TGF-β1 AND THE IMPACT OF A POSTOPERATIVE REHABILITATION PROGRAMME ON LONG-TERM OUTCOMES

Otamuradov Furkat Abdukarimovich – D.M.Sc., associate professor
Termez Branch of Tashkent State Medical University (Termez, Uzbekistan)
Rakhmonov Sabir Abdikarimovich – Ph.D. student
Surkhandarya Regional Multidisciplinary Children's Medical Center (Termez, Uzbekistan)

Abstract. *Aim. To study the relationship between the clinical forms of congenital hydronephrosis in children and the results of surgical treatment, to analyse the causes of unsatisfactory outcomes and to evaluate a postoperative rehabilitation programme based on dynamic monitoring of the nephrosclerosis marker TGF-β1. Material and methods. 138 children (main group 66, control group 72) treated in 2010–2024 were analysed and stratified into compensated, subcompensated and decompensated forms. Serum TGF-β1 was measured by ELISA in 60 patients. Long-term results were studied in 120 operated children at 3 months to 3 years. Results. The compensated form was found in 28 (20.3 %), subcompensated in 84 (60.9 %) and decompensated in 26 (18.8 %) patients, with differential renal function of ≥ 40 %, 28–38 % and < 20 %, respectively. A two-stage approach was applied in 37.9 % of the main group; stenting complications included vesicoureteral reflux in 44.0 % and ascending pyelonephritis in 20.0 %. Good long-term results were obtained in 43.9 % of the main group versus 29.6 % of the control group, unsatisfactory in 7.6 % versus 11.1 % (p < 0.05). At 24 months differential function of the operated kidney rose from 28.5 % to 41.2 % (+12.7 %) versus 27.8 % to 36.8 % (+9.0 %) (p < 0.05). The main causes of unsatisfactory results were delayed diagnosis (errors in 24.6 %), connective tissue dysplasia and persistently elevated TGF-β1 in 28.9 % of patients. The rehabilitation programme produced a significant decrease in TGF-β1 in 71.1 % of children within 3 months. Conclusions. Clinical form and TGF-β1 level are important prognostic criteria; targeted rehabilitation slows the progression of nephrosclerosis.*

Keywords: *congenital hydronephrosis, children, clinical forms, TGF-β1, nephrosclerosis, endoscopic stenting, two-stage treatment, rehabilitation, long-term outcomes.*

Кириш. Туғма гидронефроз (ТГ) болалар жарроҳлари ва урологлари амалиётида энг кўп учрайдиган обструктив уропатиялардан бири бўлиб, барча туғма нуқсонларнинг 15–50 % ини ташкил этувчи сийдик ажратиш тизими касалликлари орасида етакчи ўринни эгаллайди [1, 6, 10]. Касалликнинг клиник манзараси ягона «типик» кўринишга эга эмас: айрим болаларда у йиллар давомида яширин кечиб, ультратовуш скринингида тасодифан аниқланади, бошқаларида ҳаётнинг биринчи йилидаёқ яққол симптоматика ва жиддий асоратлар билан намоён бўлади [2, 5]. Бундай полиморфизм лоҳонча-сийдик найи сегменти обструкцияси даражаси, мурожаат ёши, паренхима ҳолати ва ҳамроҳ ўзгаришлар билан белгиланади ва беморларни компенсация даражаси бўйича гуруҳларга ажратишни талаб қилади.

Обструкция бартараф этилганидан сўнг ҳам беморларнинг 30–60 % да кузатиладиган прогрессив нефросклероз муаммоси ҳамон ҳал этилмаган [4, 9]. Замонавий тасаввурларга кўра, лоҳонча ичи босимининг ошиши, интраренал гемодинамика бузилиши ва паренхима ишемияси фибробластларнинг фаоллашуви ва профибротик медиаторларнинг тўпланишига олиб келади, улар орасида асосий ўринни ўзгартирувчи ўсиш омили бета-1 (TGF-β1) эгаллайди [7, 11, 13]. Айрим тадқиқотчилар сийдик ва зардобдаги TGF-β1 ни юқори сийдик йўллари обструкциясининг ташхис ва прогностик маркери сифатида баҳолайдилар [8, 12, 14], бироқ операциядан кейинги реабилитацияни назорат қилишда ундан фойдаланиш тажрибаси чекланган.

Бир қатор муаллифлар уродинамиканинг тикланиши буйрак паренхимаси функциясининг тикланиши, «уйқудаги» нефронларнинг фаоллашуви ва склеротик жараёнларнинг олдини олиш учун қулай шароит яратишини таъкидлайдилар [3, 15]. Бироқ бириктирувчи тўқима дисплазияси ва гипоксия фонида яллиғланиш реакциялари операция қилинган тўқималарда склерозга олиб келиши мумкин, шу боис операциядан кейинги

даврни патогенетик асосланган реабилитация чоралари билан тўлдириш зарур.

Тадқиқот мақсади – болаларда ТГнинг клиник шакллари билан жарроҳлик даволаш натижалари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш, қониқарсиз натижалар сабабларини таҳлил қилиш ва TGF-β1 ни динамик назорат қилишга асосланган реабилитация дастурининг самарадорлигини баҳолаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқот Тошкент тиббиёт академияси Термиз филиали болалар жарроҳлиги клиникасида 2010–2024 йилларда ТГ ташхиси верификация қилинган, туғилишдан 18 ёшгача бўлган 138 беморнинг ретроспектив-проспектив таҳлилига асосланади. Асосий гуруҳ – 2021–2024 йилларда кенгайтирилган ташхис мажмуаси ва дифференциациялашган жарроҳлик тактикаси қўлланилган 66 (47,8 %) бола; назорат гуруҳи – 2010–2020 йилларда стандарт протокол бўйича даволанган 72 (52,2 %) бола. Ўғил болалар 97 (70,3 %), қиз болалар 41 (29,7 %), ёш медианаси 6,8 йил. Гуруҳлар ёш, жинс, гидронефроз даражаси ва ҳамроҳ патология бўйича таққосланадиган эди.

Клиник кечиши, симптоматика даражаси ва буйрак функциясига қараб барча беморлар уч клиник шаклга – компенсацияланган, субкомпенсацияланган ва декомпенсацияланган – бўлинди. Буйракнинг алоҳида функцияси динамик нефросцинтиграфия бўйича баҳоланди. Лаборатор мажмуа умумклиник, биокимёвий ва бактериологик тадқиқотларни ўз ичига олди; сийдик экмаси зич озуқа муҳитларига (қонли агар, сариқ-тузли агар, Эндо, Сабуро) экилди. Зардобдаги TGF-β1 «ҳолат–назорат» тамойили бўйича 60 беморда (40 – асосий, 20 – назорат гуруҳи) қаттиқ фазали иммуноферментли таҳлил усулида операциядан олдин ва операциядан 3 ой ўтгач аниқланди; 37 беморда суткали сийдикда гликозаминогликанлар ва TGF-β даражаси ўрганилди.

Консерватив даволаш мустақил усул сифатида компенсацияланган шаклли 25 (18,1 %) беморда – буйрак функцияси сақланган, прогрессия ва инфекция белгилари йўқ ҳолларда қўлланилди. Операция қилинган 124 болада Андерсон–Хайнс бўйича пиелопластика, воронкасимон пиелопластика, лапароскопик пиелопластика, вазопексия ва нефрэктомия бажарилди. Асосий гуруҳда 7 ёшгача бўлган 25 болада икки босқичли ёндашув қўлланилди: биринчи босқич – ультратовуш назорати остида ЛСС ни бужирлаш ва JJ-стент (№ 5 Ch; буйрак учи ёпиқ – 9, очиқ – 16) ўрнатиш, стент 1–3 ой турди; иккинчи босқич – ҳолат барқарорлашгач реконструктив операция. Стент ўтказувчанлиги УТТ ва 18 (72,0 %) беморда диуретик ультрасонография билан назорат қилинди.

Реабилитация дастури эрта постоперацион чоралар (диурез, ҳарорат ва гемодинамика мониторинги, экма натижаларини ҳисобга олган антибактериал терапия, оғриқни бартараф этиш, эрта фаоллаштириш) ва амбулатор босқични ўз ичига олди: диспансер кўрувлар 1, 3, 6, 12 ойдан сўнг ва кейин 3–5 йил давомида йилига; умумий сийдик таҳлили дастлабки 6 ойда ойига 1 марта; буйраклар УТТ 1 ойдан сўнг, 3–6 ойда ва кейин 6–12 ойда 1 марта; назорат нефросцинтиграфияси олти ойдан эрта бўлмаган муддатда; TGF-β1 нинг динамик назорати; уросептиклар, фитотерапия ва микроциркуляцияни яхшилайдиган дорилар курслари; яллиғланишга қарши терапия; физиотерапия ва психологик қўллаб-қувватлаш; режим тавсиялари (3–6 ой оғир жисмоний юкламаларни чеклаш, совуқ қотишни истисно қилиш, ичиш режими) ва ота-оналарни ўргатиш.

Узоқ натижалар даволаш якунланганидан 3 ойдан 3 йилгача муддатда 120 болада клиник ҳолат, оғриқ синдроми, инфекция частотаси, УТТ маълумотлари, алоҳида функция динамикаси ва қайта аралашув зарурати бўйича яхши, қониқарли ва қониқарсиз деб баҳоланди. Статистик таҳлил STATISTICA 10.0 да Шапиро–Уилк, Стьюдент t, Манн–Уитни U, Уилкоксон T, Краскел–Уоллис, Пирсон χ^2 ва Фишер мезонлари ҳамда Спирмен корреляцияси билан ўтказилди; $p < 0,05$ аҳамиятли деб қабул қилинди.

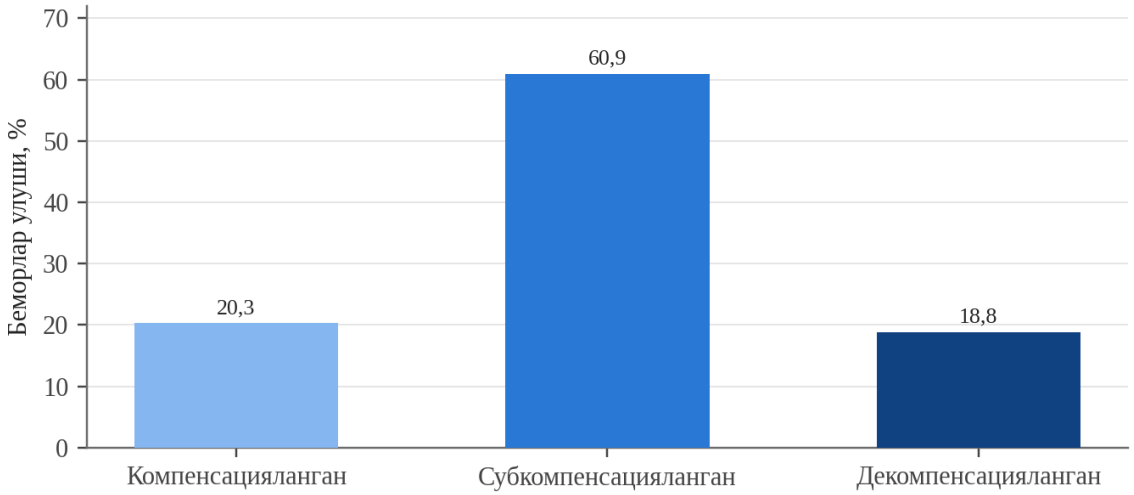
Натижалар. Клиник шакллар бўйича тақсимот 1-жадвал ва 1-расмда келтирилган. Компенсацияланган шакл 28 (20,3 %) болада ташхисланди: 17 (60,7 %) да оғриқ синдроми йўқ, 22 (78,5 %) да умумий аҳвол қониқарли, 13 да касаллик тасодифан аниқланган; УТТ да 18 (64,2 %) болада паренхима қалинлиги ≥ 5 мм сақланган ҳолда КЛТ нинг ўртача кенгайиши, алоҳида функция 42–48 %, креатинин ≤ 65 мкмоль/л, 24 (85,7 %) да стерил сийдик экмаси. Субкомпенсацияланган шакл – 84 (60,9 %) беморли энг кўп сонли гуруҳ: 78 (92,8 %) да даврий оғриқ, 76 (90,4 %) да рецидивланувчи сийдик йўллари инфекциялари, 20 (23,8 %) да гематурия, 74 (88,0 %) да жисмоний юкламага чидамлиликнинг пасайиши; 68 (80,9 %) да паренхиманинг 3–5 мм гача юпқалашуви, алоҳида функция 28–38 %, 65 % да лейкоцитурия. Декомпенсацияланган шакл 26 (18,8 %) болада: доимий оғриқ 23 (88,4 %), дизурия 23 (88,5 %), тез-тез пиелонефрит 22 (84,6 %), интоксикация 21 (80,7 %), жисмоний ривожланишдан орқада қолиш 18 (69,3 %); нефролитиаз 4, артериал гипертензия 6, икки томонлама зарарланган 2 беморда СБЕ I–II босқичи (креатинин 110–140 мкмоль/л, ГФТ 45–60 мл/дақ/1,73 м^2); паренхима 2–3 мм, 23 (88,4 %) да алоҳида функция < 20 %.

1-жадвал

Туғма гидронефрознинг клиник шакллари бўйича беморларнинг тақсимланиши (n = 138)

Клиник шакл	n	%	Алоҳида буйрак функцияси	Асосий клиник хусусиятлар
Компенсацияланган	28	20,3	≥ 40 %	Асимптоматик ёки кам симптомли кечиш, паренхима ≥ 5 мм, стерил сийдик
Субкомпенсацияланган	84	60,9	28–38 %	Даврий оғриқ, рецидивланувчи инфекциялар, паренхима 3–5 мм, лейкоцитурия
Декомпенсацияланган	26	18,8	< 20 %	Доимий оғриқ, тез-тез пиелонефрит, интоксикация, паренхима 2–3 мм, асоратлар
Жами	**138**	**100,0**	–	–

Изоҳ: 3 ёшгача бўлган болаларда касаллик 76,2 % ҳолатда яширин кечди; 7 ёшдан катта гуруҳда 80 % дан ортиғида яққол клиник белгилар кузатилди.



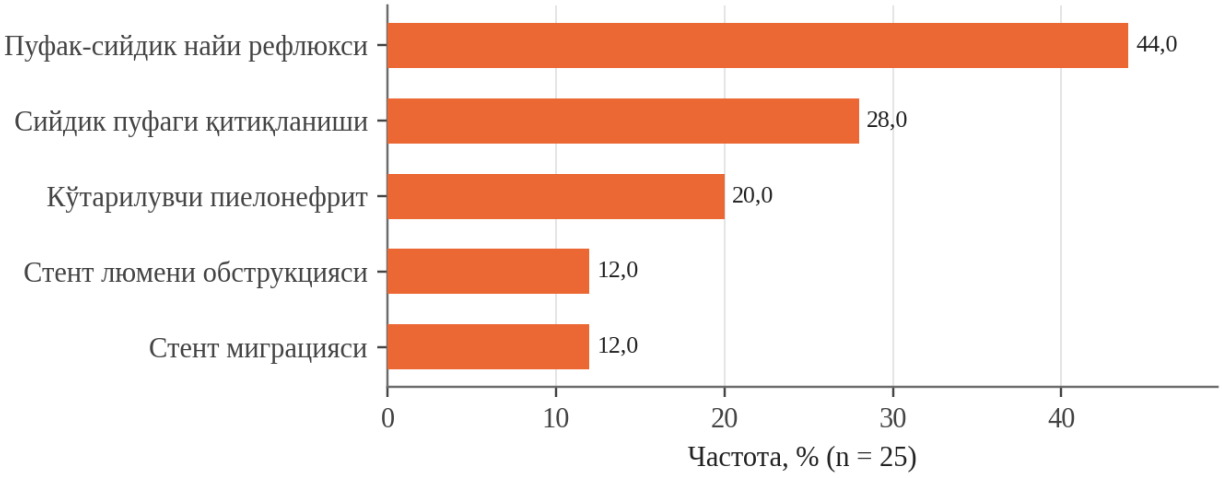
1-расм. Туғма гидронефрознинг клиник шакллари бўйича беморларнинг тақсимланиши (n = 138)

Иккиламчи пиелонефрит билан асоратланган беморларда (n = 40) сийдик экмасида стафилококк флораси 18 (45,0 %), Klebsiella spp. 9 (22,5 %), Escherichia coli 8 (20,0 %) беморда аниқланди, 5 (12,5 %) да экма стерил бўлди; бу маълумотлар мақсадли антибактериал терапия учун асос бўлди. Инфекциянинг такрорий эпизодлари «ёмон айлана»ни ишга солди: ҳар бир зўрайиш паренхима зарарланишини кучайтирди.

TGF-β1 ва бириктирувчи тўқима дисплазияси маркерлари. Асосий гуруҳ беморларида зардобдаги TGF-β1 даражаси назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқори бўлди ($p < 0,05$) ва прогрессияловчи нефросклероз маркери ҳамда СБК ривожланишининг ноқулай прогностик омили сифатида баҳоланди. 37 беморда суткали сийдикда гликозаминогликанлар ва TGF-β кўпчиликда ошган (фақат 5 беморда, 13,5 %, гликозаминогликанлар нормада), бироқ бу ўзгаришлар ёш ($p = 0,348$) ва гидронефроз даражаси ($p = 0,857$) билан боғлиқ бўлмади – яъни маркерлар обструкция даражасидан мустақил, бириктирувчи тўқима матрикси тизимли номутаносиблигининг индикатори бўлиб хизмат қилади. Нефросцинтиграфия 12 болада нефросклероз ўчоқларини аниқлади, кўпчилигида контралатерал буйракда ҳам радиофармпрепарат тўпланиши камайган эди.

Икки босқичли даволаш. Эндоскопик стентлаш асосий гуруҳнинг 25 (37,9 %) беморида биринчи босқич сифатида бажарилди. Асоратлар спектри 2-расмда келтирилган: микцион цистоуретрография ўтказилган 14 бемордан 11 да стент бўйлаб пуфак-сийдик найи рефлюкси, 5 да кўтарилувчи пиелонефрит аниқланди; барча асоратлар экма натижаларини ҳисобга олган 10 кунгача антибактериал терапия билан бартараф

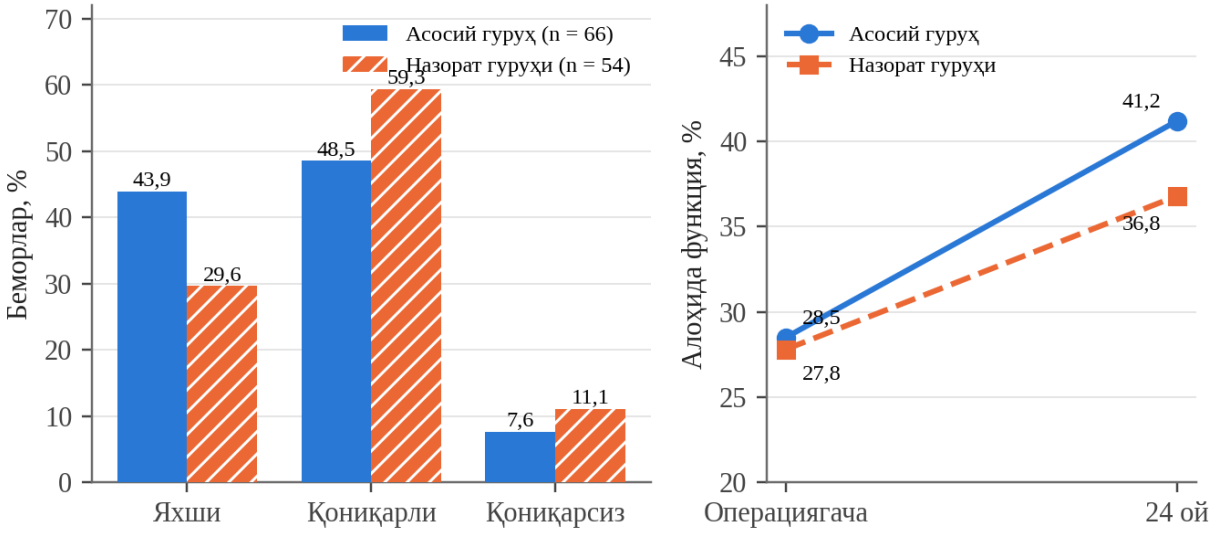
этилди. 17 беморга уретрал катетер қўшимча ўрнатилди, бироқ 13 да пиелонефрит белгилари сақланиб қолди, бу стентлашга беморларни қатъий танлаш зарурлигини тасдиқлайди. Биринчи босқич яллиғланишни камайтириш, уродинамикани яхшилаш ва реконструкция учун қулай шароит яратиш имконини берди; кўрсаткичлар нормаллашгач радикал коррекция бажарилди.



2-расм. Пиелоуретерал сегментни эндоскопик стентлаш асоратлари (n = 25)

Яқин натижалар. Операция қилинган 124 боладан 73 (58,9 %) да яқин постоперацион давр асоратсиз, 32 (25,8 %) да асоратли кечди: кўтарилувчи пиелонефрит 23 (18,5 %), анастомоз етишмовчилиги оқибатида сийдик оқиши 4 (3,2 %), гематурия/қон кетиш 2 (1,6 %), дренаж дисфункцияси 6 (4,8 %). Клавьен–Диндо бўйича I даража 64 (51,6 %), II – 23 (18,5 %), IIIa – 3 (2,4 %), IIIb – 5 (4,0 %); IV–V даража ва ўлим қайд этилмади.

Узоқ натижалар 120 болада ўрганилди: яхши – 69 (57,5 %), қониқарли – 44 (36,7 %), қониқарсиз – 7 (5,8 %). Гуруҳлар бўйича қиёс 3-расм ва 2-жадвалда келтирилган: асосий гуруҳда яхши натижалар улуши назоратдан 1,48 марта юқори (43,9 % га қарши 29,6 %), қониқарсиз натижалар 1,46 марта паст (7,6 % га қарши 11,1 %; p < 0,05). Кузатувнинг 24-ойида операция қилинган буйрақнинг ўртача алоҳида функцияси асосий гуруҳда бошланғич 28,5 % дан 41,2 % гача (+12,7 %), назорат гуруҳида 27,8 % дан 36,8 % гача (+9,0 %) ошди – ўсиш 1,41 марта юқори (p < 0,05). Иккала гуруҳда ҳам энг фаол ўсиш дастлабки 3–6 ойда рўй берди. Пиелонефрит зўрайишлари асосий гуруҳда йилига 4,8 дан 0,6 эпизодгача, назоратда 4,5 дан 1,2 гача камайди (p < 0,001; гуруҳлар ўртасида p = 0,032). Функциянинг тикланиши клиник шакл ва бошланғич даража билан боғлиқ бўлди: II даражада 45,8 ± 6,2 %, III да 38,4 ± 7,1 %, IV да 24,3 ± 8,5 %.



3-расм. Узоқ муддатли натижалар (чапда) ва операция қилинган буйрақнинг алоҳида функцияси динамикаси (ўнгда)

2-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида узоқ муддатли натижалар ва буйрак функциясининг динамикаси

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n = 66)	Назорат гуруҳи (n = 54)	p
Яхши натижалар, абс. (%)	29 (43,9)	16 (29,6)	< 0,05
Қониқарли натижалар, абс. (%)	32 (48,5)	32 (59,3)	–
Қониқарсиз натижалар, абс. (%)	5 (7,6)	6 (11,1)	–
Алоҳида функция операциягача, %	28,5	27,8	–
Алоҳида функция 24 ойда, %	41,2	36,8	< 0,05
Функция ўсиши, %	+12,7	+9,0	< 0,05
Пиелонефрит зўрайишлари операциядан кейин, эпизод/йил	0,6	1,2	0,032

Изоҳ: узоқ натижалар 3 ойдан 3 йилгача кузатилган 120 операция қилинган болада баҳоланган; алоҳида функция – динамик нефросцинтиграфия маълумотлари.

Қониқарсиз натижалар сабаблари. 7 қониқарсиз натижа ЛСС обструкцияси рецидиви, гидронефроз прогрессияси ва функция пасайиши билан тавсифланди ва қайта аралашувни талаб қилди. Таҳлил уч асосий сабабни аниқлади: (1) кечиктирилган ташхис – беморларнинг 24,6 % да госпиталгача ташхис хатолари, мактаб ёшида ташхисгача 14,7 ± 8,3 ой кечикиш, 18 беморда SFU бўйича камида бир даража прогрессия; (2) бириктирувчи тўқима дисплазиясининг ифодаланганлиги – гистологик фиброз стеноз, ёш ва даражадан мустақил гликозаминогликанлар ва TGF-β ошиши, контралатерал буйракда ҳам тўпланиш камайиши; (3) операция қилинган болаларнинг 28,9 % да узоқ даврда сақланиб қолган TGF-β1 нинг барқарор ошиши – обструкция бартараф этилганига қарамай прогрессияловчи нефросклерознинг акси.

Реабилитация дастурининг самарадорлиги. Амбулатор назорат 120 операция қилинган беморда амалга оширилди: умумий сийдик таҳлили – 110 (91,7 %), биокимёвий назорат – 106 (88,3 %), 1 ойдан сўнг УТТ – 109 (90,8 %), 3–6 ойда – 89 (74,1 %), 6–12 ойда 1 марта – 87 (72,5 %), динамик нефросцинтиграфия – 16 (13,3 %), диуретик ультрасонография – 42 (35,0 %); уросептиклар ва фитотерапия – 102 (85,0 %), микроциркуляцияни яхшилайдиган дорилар – 87 (72,5 %). TGF-β1 ни динамик назорат қилиш, олти ойдан эрта бўлмаган назорат нефросцинтиграфияси, яллиғланишга қарши ва антибактериал терапия курслари, физиотерапия ва психологик қўллаб-қувватлашни ўз ичига олган дастур 3 ой давомида болаларнинг 71,1 % да TGF-β1 нинг ишончли пасайишини (қарийб 2,5 марта) таъминлади. Методикаларни такомиллаштириш ва рационал реабилитация умумий асоратлар улушини 4–6 % гача камайтириш имконини берди.

Муҳокама. Олинган маълумотлар бир нечта муҳим қонуниятларни тасдиқлайди. Биринчидан, беморларни компенсация даражаси бўйича уч клиник шаклга ажратиш нафақат ҳолатни баҳолаш, балки тактикани танлаш учун амалий воситадир: компенсацияланган шаклда динамик кузатув ёки консерватив тактика асосланган, субкомпенсацияланганда – режали реконструкция, декомпенсацияланганда – энг оғир беморларда стентлаш билан икки босқичли ёндашув. Субкомпенсацияланган шаклнинг устунлиги (60,9 %) ва катта ёшда ташхиснинг кечикиши ихтисослашган стационарга беморларнинг илғор жараён билан келишини акс эттиради ва эрта – антенатал ва постнатал – скринингнинг аҳамиятини таъкидлайди [5, 6, 10].

Иккинчидан, TGF-β1 нинг гидронефроз даражасидан мустақил ошиши ва операциядан кейин беморларнинг қарийб учдан бирида сақланиб қолиши бириктирувчи тўқима дисплазияси ва нефросклерознинг обструкциянинг оддий механик оқибати эмас, балки касалликнинг тизимли компоненти эканлиги ҳақидаги концепцияни қўллаб-қувватлайди [7, 8, 11, 13]. Бу El-Sherbiny, Madsen, Bieniaś ва бошқаларнинг сийдик ва зардоб биомаркерлари бўйича маълумотлари билан мос келади [12, 14] ва TGF-β1 ни жарроҳлик муддатини аниқлаш ва реабилитация самарадорлигини мониторинг қилиш мезони сифатида қўллашни асослайди. Ушбу маркернинг реабилитация фонида 71,1 % болада пасайиши мақсадли терапиянинг фиброзланиш жараёнига таъсир қилиш имконини кўрсатади, гарчи бу боғлиқликнинг сабабий табиати рандомизацияланган тадқиқотда тасдиқланиши лозим.

Учинчидан, буйрак функциясининг энг фаол ўсиши операциядан кейинги дастлабки 3–6 ойда рўй бериши ўсаётган организмнинг сезиларли репаратив имкониятларини тасдиқлайди

ва эрта жарроҳлик аралашувининг мақсадга мувофиқлигини асослайди [3, 9, 15]. Икки босқичли ёндашув оғир беморларда органсақловчи тактика имкониятларини кенгайтирди, аммо стентлашнинг ўзига хос асоратлари – рефлюкс (44,0 %) ва кўтарилувчи пиелонефрит (20,0 %) – беморларни қатъий танлаш ва антибиотик профилактикани талаб қилади. Реабилитация дастурининг мунтазам лаборатор-инструментал назорат, медикаментоз қўллаб-қувватлаш ва ота-оналарни ўргатишни бирлаштирган комплекс тузилиши операция қилинган буйрак функциясини узоқ муддат сақлашнинг кафолати ҳисобланади.

Тадқиқот чекловлари: бир марказли дизайн, назорат гуруҳининг тарихий характери, TGF-β1 нинг барча беморларда эмас, «ҳолат–назорат» тамойили бўйича аниқланиши, нефросцинтиграфиянинг узоқ даврда чекланган қулайлиги ва 3 йилгача кузатув муддати, бу катта ёшда СБК хавфини баҳолаш учун етарли эмас. Истиқболли йўналишлар – клиник, нурли ва биокимёвий маълумотлар асосида прогностик шкалалар ишлаб чиқиш, замонавий физиотерапевтик усулларни (импульсли магнитотерапия, лазеротерапия) жорий этиш ва ҳаёт сифатини баҳолаш билан 10 йил ва ундан ортиқ кузатув.

Хулосалар:

1. Болаларда туғма гидронефроз клиник жиҳатдан полиморф кечади: компенсацияланган шакл 20,3 %, субкомпенсацияланган 60,9 %, декомпенсацияланган 18,8 % беморда аниқланади; клиник шакл алоҳида буйрак функцияси (мос равишда ≥ 40 %, 28–38 %, < 20 %) ва жарроҳлик натижасини прогнозлаш мезони бўлиб хизмат қилади.

2. Жарроҳлик даволашнинг қониқарсиз натижаларининг асосий сабаблари – кечиктирилган ташхис (госпиталгача хатолар 24,6 %), бириктирувчи тўқима дисплазиясининг ифодаланганлиги ва операция қилинган болаларнинг 28,9 % да узоқ даврда сақланиб қолган, прогрессияловчи нефросклерозни акс эттирувчи TGF-β1 нинг барқарор ошиши.

3. Оғир беморларда эндоскопик стентлаш билан икки босқичли ёндашув органсақловчи тактика имкониятларини кенгайтиради, бироқ рефлюкс (44,0 %) ва кўтарилувчи пиелонефрит (20,0 %) хавфи туфайли беморларни қатъий танлашни талаб қилади.

4. Комплекс ёндашув асосий гуруҳда яхши узоқ натижалар улушини 29,6 % дан 43,9 % гача ошириш, қониқарсиз натижаларни 11,1 % дан 7,6 % гача камайтириш ва 24 ойда буйрак функцияси ўсишини 9,0 % дан 12,7 % гача етказиш имконини берди ($p < 0,05$); функциянинг энг фаол тикланиши операциядан кейинги дастлабки 3–6 ойда кузатилади.

5. TGF-β1 ни динамик назорат қилиш, олти ойдан эрта бўлмаган назорат нефросцинтиграфияси, яллиғланишга қарши ва антибактериал терапия, физиотерапия ва психологик қўллаб-қувватлашни ўз ичига олган реабилитация дастури 3 ой давомида болаларнинг 71,1 % да TGF-β1 нинг ишончли пасайишини таъминлайди ва нефросклероз прогрессиясини секинлаштиради.

АДАБИЁТЛАР

1. Врублевский С.Г., Врублевская Е.Н. Гидронефроз у детей (взгляд сквозь призму времени) // Детская хирургия. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 4–8.

2. Ахмедов Ю.М., Мавлянов Ф.Ш., Курбанов Д.Д., Ахмедов И.Ю. Туғма гидронефроз билан туғилган болаларда пластик операциялар натижаларини прогнозлаштириш // Доктор ахборотномаси. – 2016. – № 4.

3. Рахмонов С., Отамуродов Ф., Вахидов А. Болаларда гидронефротик трансформацияни операциядан кейинги давр кечишини динамик таҳлиллари // Первая международная конференция общества детских урологов Узбекистана. – Тошкент, 2024. – Б. 41.

4. Boubaker A., Prior J.O., Meyrat B. et al. Unilateral ureteropelvic junction obstruction in children: long-term followup after unilateral pyeloplasty // J. Urol. – 2003. – Vol. 170, № 2. – P. 575–579.

5. Capolicchio G. et al. Prenatal diagnosis of hydronephrosis: impact on renal function and its recovery after pyeloplasty // J. Urol. – 1999. – Vol. 162, № 3. – P. 1029–1032.

6. Cheng A.M., Phan V., Geary D.F., Rosenblum N.D. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2004. – Vol. 158, № 1. – P. 38–40.

7. Chevalier R.L., Thornhill B.A., Wolstenholme J.T., Kim A. Unilateral ureteral obstruction in early development alters renal growth: dependence on the duration of obstruction // J. Urol. – 1999. – Vol. 161, № 1. – P. 309–313.

8. El-Sherbiny M.T., Mousa O.M., Shokeir A.A., Ghoneim M.A. Role of urinary transforming growth factor-β1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children // J. Urol. – 2002. – Vol. 168, № 4. – P. 1798–1800.

9. Hyun C.K., Chevalier R.L. Arrested development of the neonatal kidney following chronic ureteral obstruction // J. Urol. – 1996. – Vol. 155, № 3. – P. 1139–1144.

10. Nguyen H.T., Herndon C.D., Cooper C. et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis // J. Pediatr. Urol. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 212–231.

11. Bieniaś B., Sikora P. Selected matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as potential biomarkers for tubulointerstitial fibrosis in children with unilateral hydronephrosis // Dis. Markers. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 9520309.

12. Madsen M.G., Nørregaard R., Frøkiær J., Jørgensen T.M. Urinary biomarkers in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis // J. Pediatr. Urol. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 105–112.

13. Özel S.K., Emir H., Dervişoğlu S. et al. The roles of extracellular matrix proteins, apoptosis and c-kit positive cells in the pathogenesis of ureteropelvic junction obstruction // J. Pediatr. Urol. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 125–129.

14. Papachristou F., Pavlaki A., Printza N. Urinary and serum biomarkers in ureteropelvic junction obstruction: a systematic review // Biomarkers. – 2014. – Vol. 19, № 7. – P. 531–540.

15. Josephson S., Jacobsson E., Larsson E. Experimental partial ureteric obstruction in newborn rats. X. Renal function and morphology after unobstruction // Urol. Int. – 1998. – Vol. 60, № 2. – P. 74–79.

16. Wang H.H.S., Cho P.S., Zhi H. et al. Association between urinary biomarkers MMP-7/TIMP-2 and reduced renal function in children with ureteropelvic junction obstruction // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 7. – Art. e0270018.

УДК: 616.33-006.6-089:614.1

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ: РОЛЬ ОБЪЁМА ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Асатулаев Акмал Фархатович – Ph.D., доцент
Ризаев Жасур Алимджанович – д.м.н., профессор
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Цель. *Оценить динамику качества жизни больных раком желудка в течение 12 месяцев после радикальной операции с учётом объёма вмешательства и течения послеоперационного периода.*

Материал и методы. *Обследованы 334 больных раком желудка IIB–III стадии: 98 перенесли субтотальную резекцию желудка, 236 – гастрэктомию. Качество жизни оценивали опросниками EORTC QLQ-C30 и QLQ-STO22 до лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Функциональный статус оценивали по шкале ECOG, осложнения – по классификации Clavien–Dindo.*

Результаты. *Через 1 месяц общий статус здоровья снизился с 54,0±3,8 до 49,4±3,2 балла, к 6 месяцам превысил исходный уровень (62,5±3,5 балла). Сильнее всего снизились ролевое (на 21,8 балла), социальное и когнитивное (на 19,1 балла) функционирование. Через 6 месяцев после гастрэктомии пищевые ограничения были выражены почти вдвое сильнее, чем после субтотальной резекции (56,2 и 28,4 балла; p<0,001). У больных с осложнениями (n=100) госпитализация была длиннее на 7,4 суток, статус ECOG 0–1 при выписке имели 48,0% из них против 90,6% у больных без осложнений (p<0,001).*

Заключение. *Наибольшие потери в первый месяц после операции касаются ролевого, социального и когнитивного функционирования. Гастрэктомия определяет выраженность пищевых нарушений через полгода, осложнения – темп раннего восстановления. Реабилитацию следует планировать с учётом объёма резекции и течения раннего послеоперационного периода.*

Ключевые слова: *рак желудка, качество жизни, EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22, гастрэктомия, послеоперационные осложнения.*

OSHQOZON SARATONI BILAN OG‘RIGAN BEMORLARNING RADIKAL OPERATSIYADAN KEYINGI BIR YIL DAVOMIDAGI HAYOT SIFATI: ARALASHUV HAJMI VA OPERATSIYADAN KEYINGI ASORATLARNING ROLI

Asatulayev Akmal Farxatovich – PhD, dotsent
Rizayev Jasur Alimjanovich – t.f.d., professor
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)

Maqsad. *Oshqozon saratoni bilan og‘rigan bemorlarning radikal operatsiyadan keyingi 12 oy davomidagi hayot sifati dinamikasini aralashuv hajmi va operatsiyadan keyingi davr kechishini hisobga olgan holda baholash.*

Material va usullar. *IIB–III bosqichli oshqozon saratoni bilan og‘rigan 334 nafar bemor tekshirildi: 98 nafariga subtotal rezeksiya, 236 nafariga gastrektomiya bajarildi. Hayot sifati EORTC QLQ-C30 va QLQ-STO22 so‘rovnomalari bo‘yicha davolashdan oldin hamda operatsiyadan 1, 3, 6 va 12 oy o‘tgach baholandi. Funksional holat ECOG shkalasi, asoratlar Clavien–Dindo tasnifi bo‘yicha baholandi.*

Natijalar. *1 oydan keyin umumiy salomatlik holati 54,0±3,8 dan 49,4±3,2 ballgacha pasaydi, 6 oyga kelib dastlabki darajadan oshdi (62,5±3,5 ball). Eng katta pasayish rol (21,8 ballga), ijtimoiy va kognitiv (19,1 ballga) faoliyat shkalalarida kuzatildi. Gastrektomiyadan 6 oy o‘tgach ovqatlanishdagi cheklovlar subtotal rezeksiyadan keyingiga nisbatan deyarli ikki baravar kuchli bo‘ldi (56,2 va 28,4 ball; p<0,001). Asoratli bemorlarda (n=100) kasalxonada yotish muddati 7,4 kunga uzoqroq bo‘ldi, chiqishda ECOG 0–1 holati ularning 48,0% ida, asoratsiz bemorlarning esa 90,6% ida qayd etildi (p<0,001).*

Xulosa. *Operatsiyadan keyingi birinchi oyda eng katta yo‘qotishlar rol, ijtimoiy va kognitiv faoliyatga to‘g‘ri keladi. Gastrektomiya yarim yildan keyingi ovqatlanish buzilishlarining og‘irligini, asoratlar esa erta tiklanish sur’atini belgilaydi. Reabilitatsiya rezeksiya hajmi va erta operatsiyadan keyingi davr kechishini hisobga olgan holda rejalashtirilishi lozim.*

Kalit so‘zlar: *oshqozon saratoni, hayot sifati, EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22, gastrektomiya, operatsiyadan keyingi asoratlar.*

QUALITY OF LIFE IN GASTRIC CANCER PATIENTS DURING THE FIRST YEAR AFTER RADICAL SURGERY: THE ROLE OF THE EXTENT OF RESECTION AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Asatulaev Akmal Farkhatovich – Ph.D., associate professor
Rizaev Jasur Alimjanovich – D.M.Sc., professor
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Aim. *To assess the course of quality of life in gastric cancer patients over 12 months after radical surgery with respect to the extent of resection and the postoperative course.*

Materials and methods. *The study included 334 patients with stage IIB–III gastric cancer: 98 underwent subtotal gastrectomy and 236 underwent total gastrectomy. Quality of life was measured with the EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO22 questionnaires before treatment and at 1, 3, 6 and 12 months after surgery. Performance status was assessed with the ECOG scale, complications with the Clavien–Dindo classification.*

Results. *Global health status declined from 54.0±3.8 to 49.4±3.2 at 1 month and exceeded baseline by 6 months (62.5±3.5). The largest declines were in role functioning (by 21.8 points) and in social and cognitive functioning (by 19.1 points each). At 6 months, eating restrictions after total gastrectomy were almost twice as severe as after subtotal resection (56.2 vs 28.4; p<0.001). In patients with complications (n=100), hospital stay was 7.4 days longer, and ECOG 0–1 at discharge was recorded in 48.0% compared with 90.6% of patients without complications (p<0.001).*

Conclusion. *The greatest losses in the first postoperative month concern role, social and cognitive functioning. Total gastrectomy determines the severity of eating problems at 6 months, and complications determine the pace of early recovery. Rehabilitation should be planned according to the extent of resection and the early postoperative course.*

Keywords: *gastric cancer, quality of life, EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22, gastrectomy, postoperative complications.*

Введение. В онкологии качество жизни, связанное со здоровьем, используется как самостоятельный критерий эффективности лечения. Оно имеет и прогностическое значение: по данным метаанализа индивидуальных данных из клинических исследований EORTC, исходные показатели качества жизни связаны с общей выживаемостью [1]. У больных раком желудка радикальная операция в первые месяцы резко снижает качество жизни, восстановление происходит к 6–12 месяцам [2, 3]. Отдалённые последствия тотальной гастрэктомии тяжелее, чем дистальной субтотальной резекции [4].

К факторам, определяющим качество жизни после операции, относят объём резекции, послеоперационные осложнения и адъювантную химиотерапию [5]. Связь осложнений с функциональным восстановлением к моменту выписки исследована мало. Сведений о качестве жизни больных раком желудка в странах Центральной Азии в доступной литературе практически нет.

Цель исследования – оценить динамику качества жизни больных раком желудка в течение 12 месяцев после радикальной операции с учётом объёма вмешательства и течения послеоперационного периода.

Материал и методы:

Дизайн исследования и пациенты. Проведено проспективное когортное исследование, включившее 334 больных раком желудка IIB–III стадии, получивших комбинированное лечение в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в 2021–2026 гг. Средний возраст больных составил 60,6±1,3 года, мужчин было 218 (65,3%). Субтотальная резекция желудка выполнена 98 больным, гастрэктомия – 236. Послеоперационные осложнения развились у 100 больных (29,9%).

Оценка качества жизни. Качество жизни оценивали опросником EORTC QLQ-C30 версии 3.0 [6] и модулем для рака желудка QLQ-STO22 [7] до начала лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Баллы рассчитывали по руководству EORTC и переводили в шкалу от 0 до 100 [8]. Для общего статуса здоровья и функциональных шкал более высокий балл соответствует лучшему состоянию, для симптоматических шкал – более выраженным симптомам. Клинически значимым считали изменение на 10 баллов и более [9].

Функциональный статус и осложнения. Функциональный статус оценивали по шкале ECOG [10], тяжесть послеоперационных осложнений – по классификации Clavien–Dindo [11]. Больных с осложнениями и без них сравнивали по срокам активизации и начала энтерального питания, длительности госпитализации, статусу ECOG и реабилитационному потенциалу при выписке, потере массы тела и физическому функционированию через 1 месяц.

Статистический анализ. Изменения во времени оценивали критерием Фридмана с последующими попарными сравнениями критерием Вилкоксона. Независимые группы сравни-

вали U-критерием Манна–Уитни, доли – критерием χ^2. Данные представлены как M±m. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Общий статус здоровья через 1 месяц после операции снизился на 4,6 балла, к 3 месяцам превысил исходное значение, через 12 месяцев составил 69,2±3,3 балла (табл. 1). Снижение общего статуса здоровья в первый месяц не достигло порога клинической значимости, тогда как ролевое, социальное, когнитивное и физическое функционирование снизились на 10 баллов и более.

Таблица 1.

Шкалы EORTC QLQ-C30 в течение 12 месяцев после операции (баллы, M±m; n=334)

Шкала	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	p
Общий статус здоровья	54,0±3,8	49,4±3,2	56,4±3,1	62,5±3,5	69,2±3,3	<0,001
Физическое	65,0±4,0	54,2±3,8	60,3±3,4	67,3±4,0	74,5±3,6	<0,001
Ролевое	61,1±4,4	39,3±4,3	51,5±4,1	61,0±4,4	70,3±4,1	<0,001
Эмоциональное	50,9±4,1	45,1±3,7	54,0±3,4	61,2±3,7	68,3±3,4	<0,001
Когнитивное	67,8±4,7	48,7±4,4	58,4±4,0	67,3±4,3	75,0±3,9	<0,001
Социальное	67,9±3,3	48,8±3,1	58,6±2,8	67,5±3,1	75,1±2,8	<0,001

Примечание: p – критерий Фридмана.

Сильнее всего через 1 месяц снизилось ролевое функционирование (на 21,8 балла), затем социальное и когнитивное (на 19,1 балла каждое) и физическое (на 10,8 балла). Эмоциональное функционирование до операции было самым низким среди функциональных шкал (50,9±4,1 балла), снизилось меньше остальных (на 5,8 балла) и уже к 3 месяцам превысило исходный уровень. К 6 месяцам все функциональные шкалы достигли исходных значений (отклонение не более 0,5 балла) или превысили их. Через 12 месяцев показатели были выше исходных на 7,2–17,4 балла; наибольший прирост отмечен по эмоциональному функционированию и общему статусу здоровья.

Через 6 месяцев после гастрэктомии пищевые ограничения, рефлюкс, изменение вкуса, дисфагия и сухость во рту были выражены значимо сильнее, чем после субтотальной резекции (табл. 2). Пищевые ограничения и рефлюкс после гастрэктомии оценивались вдвое выше. По боли в животе и тревоге о будущем группы не различались. Тревога о будущем в обеих группах была одной из наиболее выраженных проблем (44,6 и 48,1 балла).

Таблица 2.

Симптомы по модулю QLQ-STO22 через 6 месяцев после операции (баллы, M±m)

Шкала	Субтотальная резекция (n=98)	Гастрэктомия (n=236)	p
Пищевые ограничения	28,4±3,2	56,2±4,8	<0,001
Рефлюкс	16,1±1,9	34,8±4,1	<0,001
Изменение вкуса	19,5±2,4	31,4±3,3	0,005
Дисфагия	12,4±2,1	24,6±3,4	0,002
Сухость во рту	14,2±1,8	22,5±2,6	0,014
Боль в эпигастрии / животе	18,3±2,5	21,1±2,8	0,314
Тревога о будущем	44,6±4,2	48,1±4,5	0,542

Примечание: более высокий балл соответствует более выраженному симптому; p – U-критерий Манна–Уитни.

У больных с осложнениями все показатели раннего восстановления были хуже (табл. 3). Активизация наступала на 2,4 суток позже, госпитализация была длиннее на 7,4 суток. Статус ECOG 0–1 при выписке имели 48,0% больных с осложнениями против 90,6% без осложнений. Низкий реабилитационный потенциал при выписке у больных с осложнениями встречался в 6,3 раза чаще (38,0% и 6,0%). Через 1 месяц физическое функционирование у них было ниже на 14,2 балла, потеря массы тела – вдвое больше.

Таблица 3.

Показатели функционального восстановления в зависимости от наличия послеоперационных осложнений

Показатель	Без осложнений (n=234)	С осложнениями (n=100)	p
Активизация, сут	2,4±0,3	4,8±0,6	<0,001
Начало энтерального питания, сут	1,2±0,2	3,1±0,5	<0,001
Длительность госпитализации, сут	10,2±1,4	17,6±2,4	<0,001
ECOG 0–1 при выписке, n (%)	212 (90,6)	48 (48,0)	<0,001
Потеря массы тела к 1 мес., %	3,2±0,4	6,4±0,7	<0,001
Физическое функционирование через 1 мес., баллы	58,4±3,6	44,2±4,1	<0,001
Низкий реабилитационный потенциал при выписке, n (%)	14 (6,0)	38 (38,0)	<0,001

Примечание: p – U-критерий Манна–Уитни для количественных показателей, χ^2 для долей.

Обсуждение. Динамика качества жизни в нашей когорте соответствует данным проспективных исследований: выраженное снижение в первый месяц после гастрэктомии и восстановление к 6–12 месяцам [2, 3]. При этом общий статус здоровья в первый месяц снизился незначительно, а ролевое, социальное и когнитивное функционирование – на 19–22 балла. Следовательно, общий статус здоровья плохо отражает реальные ограничения больного в раннем послеоперационном периоде, и оценивать их нужно по отдельным функциональным шкалам. Реабилитация в этот период должна включать не только восстановление физической активности, но и помощь в возвращении к работе и социальной жизни.

Низкие исходные значения эмоционального функционирования и быстрое их улучшение после операции, по-видимому, связаны с тревогой, вызванной диагнозом и предстоящим вмешательством. Однако тревога о будущем через 6 месяцев оставалась высокой и не зависела от объёма операции. Психологическая поддержка поэтому нужна всем больным, независимо от вида резекции.

Через 6 месяцев после гастрэктомии пищевые ограничения и рефлюкс были выражены вдвое сильнее, чем после субтотальной резекции, что согласуется с данными S.S. Lee и соавт. [4]. Больным после гастрэктомии необходимы наблюдение диетолога, дробное питание и коррекция рефлюкса. Различия по боли в животе отсутствовали, то есть основная нагрузка после гастрэктомии связана с нарушением приёма пищи, а не с болевым синдромом.

Осложнения ухудшали все показатели раннего восстановления. Разница в физическом функционировании через 1 месяц (14,2 балла) превышает порог клинической значимости [9]. Каждый третий больной с осложнениями (38,0%) выписывался с низким реабилитационным потенциалом. Больных с осложнённым течением целесообразно включать в программу интенсивной реабилитации ещё в стационаре.

Работа выполнена в одном центре. Группы по объёму операции не рандомизированы: выбор вмешательства определялся локализацией и распространённостью опухоли, и межгрупповые различия могут частично отражать исходные характеристики больных. Влияние осложнений прослежено до первого месяца после операции; их связь с качеством жизни через 6–12 месяцев требует отдельного анализа.

Выводы:

Общий статус здоровья у больных раком желудка через 1 месяц после радикальной операции снижается с 54,0±3,8 до 49,4±3,2 балла и к 6 месяцам превышает исходный уровень (62,5±3,5 балла).

В первый месяц после операции клинически значимо снижаются ролевое (на 21,8 балла), социальное и когнитивное (на 19,1 балла) функционирование; к 6 месяцам все функциональные шкалы возвращаются к исходным значениям.

Через 6 месяцев после гастрэктомии пищевые ограничения, рефлюкс и дисфагия выражены значимо сильнее, чем после субтотальной резекции (p≤0,002); тревога о будущем от объёма операции не зависит.

Послеоперационные осложнения удлиняют госпитализацию на 7,4 суток, почти вдвое снижают долю больных со статусом ECOG 0–1 при выписке (48,0% против 90,6%; p<0,001) и в 6,3 раза повышают частоту низкого реабилитационного потенциала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quinten C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials.

Lancet Oncol. 2009;10:865–871. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70200-1

2. Karanicolas PJ, et al. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. Ann Surg. 2013; 257:1039–1046. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31828c4a19

3. Kim AR, et al. Changes of quality of life in gastric cancer patients after curative resection: a longitudinal cohort study in Korea. Ann Surg. 2012; 256:1008–1013.

4. Lee SS, et al. Long-term quality of life after distal subtotal and total gastrectomy: symptom- and behavior-oriented consequences. Ann Surg. 2016; 263: 738–744. https://doi.org/10.1097/SLA.0000 00000000 1481

5. Brenkman HJF, et al. Factors influencing health-related quality of life after gastrectomy for cancer. Gastric Cancer. 2018; 21:524–532. https://doi.org/10.1007/s10120-017-0771-0

6. Aaronson NK, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993; 85:365–376. https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365

7. Blazeby JM, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. Eur J Cancer. 2004;40:2260–2268. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.05.023

8. Fayers PM, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.

9. Osoba D, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16:139–144. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139

10. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649–655. https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014

11. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240:205–213. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

MUALLIFLARGA

Maqolalarni rasmiylashtirish qoidalari

1. Maqola elektron shaklda taqdim etilishi kerak. Asl maqolalar hajmi, shu jumladan, jadvallar, rasmlar, adabiyotlar va xulosalar ~10-15 bet, sharhlar va ma'ruzalar ~15-20 bet bo'lishi lozim.

2. Maqola kompyuterda 1 oralatib, 12-o'lchamli shriftda, har tomondan 2 sm chekka qoldirib yozilishi shart. Betlarni raqamlash, ustunlardan foydalanish va sahifa oxirida izohlar berish (snoskalar) mumkin emas..

3. Har bir maqola tarkibida quyidagilar bo'lishi kerak:

a) UO'K shifri (agar mavjud bo'lsa);

b) rus, o'zbek va ingliz tillarida maqolaning to'liq nomi va annotatsiyasi;

c) har bir mavzudan keyin to'liq F.I.Sh., mualliflarning ilmiy darajasi, ilmiy unvoni, ish bajarilgan muassasaning nomi – rus, o'zbek va ingliz tillarida;

d) ilmiy rahbarning to'liq F.I.Sh. (agar mavjud bo'lsa);

e) muallifning pochta elektron manzili va telefon raqamlari;

f) muallifning fikricha, ta'kidlanishi kerak bo'lgan so'zlar matnda tagidan chizilish kerak.

g) o'lchov birliklari Xalqaro tizim (SI) birliklarida ifodalanishi kerak, agar kerak bo'lsa, SI birligidan keyin qavslarda, boshqa tizimlarda o'lcham ko'rsatilishi mumkin;

4. Maqola diqqat bilan tekshirilishi va quyidagi sarlavhalar bilan tuzilishi kerak:

– dolzarbligi,
– tadqiqot maqsadi,
– materiallar va usullar,
– natijalar va muhokama,
– xulosalar.

Maqolan uzoq tarixiy kirishlarsiz aniq ifodalanishi kerak. Olingan materialni statistik qayta ishlamasdan tadqiqotlarda xulosalar va xulosalarning ishonchliligini baholash qiyin bo'lsa, raqamli ma'lumotlarni statistik qayta ishlash majburiydir.

5. Rasmlar matn ichida keltiriladi, uning raqami rasm ostida ko'rsatiladi. Grafiklar va diagrammalar ortiqcha matn bilan yuklanmasligi kerak. Mikrofotosuratlar, fotosuratlar, chizmalar qora va oq rangda bo'lishi kerak.

6. Jadvallar matnda chop etilishi, sarlavhaga ega bo'lishi, ixcham, vizual bo'lishi kerak, ustun sarlavhalari ularning mazmuniga to'liq mos kelishi kerak. Barcha raqamlar matndagi raqamlarga mos kelishi va statistik ishlov berilishi kerak.

7. Qo'llaniladigan dorivor moddalar va ularni qo'llash usullari O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Farmakologiya qo'mitasi tomonidan tasdiqlangan bo'lishi va klinik foydalanishga ruxsat berilishi kerak. Tibbiy–ijtimoiy ekspertiza va reabilitatsiyada qo„llaniladigan yangi qurilmalar, asboblar va asboblardagi materiallar O„zbekiston Respublikasi Sog„liqni saqlash vazirligining yangi tibbiy asbob–uskunalar uchun ruxsatnomasiga ega bo„lishi kerak.

8. Qisqartmalarga (umumiy qabul qilinganlardan tashqari) ruxsat berilmaydi. Birinchi eslatmadagi shartli belgilar to'liq yozilishi kerak.

9. Maqolaga havola qilingan adabiyotlar ro'yxati ilova qilinishi kerak, ular quyidagi tarzda shakllantirilishi kerak:

Foydalanilgan asosiy adabiyotlar ro'yxatidan iqtibos kamida 0,25 bosma varaq bo'lishi kerak.

Manbalar alifbo tartibida mualliflarning familiyalari va bosh harflari bilan, avval mahalliy, keyin xorijiy keltiriladi.

Kitob va jurnal maqolalarning nomlari, chop etilgan joyi, nashriyoti, chop etilgan yili, jildlari va nashr raqamlari, betlari "dan" va "gacha" to'liq ko'rsatiladi.

Mahalliy mualliflarning xorijiy tillarda nashr etilgan asarlari umumiy alifbo tartibida xorijiy mualliflarning asarlari qatoriga, rus tilida nashr etilgan xorijiy mualliflarning asarlari esa mahalliy mualliflarning asarlari qatoriga umumiy alifbo tartibida joylashtiriladi.

Barcha manbalar raqamlangan bo'lishi kerak va ularning raqamlanishi maqola matnidagi raqamlashga qat'iy mos kelishi kerak.

Agar bitta muallifning bir nechta asarlari (shu jumladan, hammualliflikdagilar) keltirilsa, ular xronologik tartibda joylashtiriladi.

Dissertatsiya avtoreferatlariga havola qilganda, ularning nomi ko'rsatilishi kerak.

Nashr qilinmagan asarlarga havola qilish mumkin emas. Bibliografiyaning to'g'riligi uchun muallif javobgardir.

10. Boshqa nashrlarda chop etilgan yoki boshqa nashrlarga chop etish uchun yuborilgan maqolalarni tahririyatga topshirishga yo„l qo„yilmaydi.

11. Agar yuqoridagi qoidalarga rioya qilinmasa, maqolalar ko'rib chiqilmagan holda mualliflarga qaytariladi.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ
Правила оформления рукописей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Объем оригинальных статей, включая таблицы, рисунки, литературу и резюме, ~10-15 страниц, обзоров и лекций ~ 15-20 страниц.
2. Статья должна быть напечатана через 1 интервала на компьютере, шрифт 12, поля по 2 см. со всех сторон. **Не допускается** нумерация страниц, использование колонок и сносок (внизу страницы).

3. Каждая статья должна содержать:

а) шифр УДК (если имеется);

б) полное название статьи и аннотации на русском, узбекском и на английском языках

в) полностью Ф.И.О. авторов, ученую степень, научное звание, название учреждения, в котором выполнена работа на русском, узбекском и на английском после каждой темы;

г) полностью Ф.И.О. научного руководителя (если имеется);

д) почтовый электронный адрес и телефоны автора, с кем следует вести редакционную работу.

е) слова, которые, по мнению автора должны быть выделены, подчеркиваются им в тексте.

ж) единицы измерения должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ), при необходимости в скобках после единицы измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

4. Статья должна быть тщательно выверена и построена с выделением следующих рубрик:

–актуальность,
–цель исследования,
–материалы и методы,
–результаты и обсуждение,
–выводы.

Изложение статьи должно быть ясным, без длинных исторических введений. Там, где в исследованиях без статистической обработки полученного материала трудно оценить достоверность заключений и выводов, статистическая обработка цифровых данных обязательна.

5. Иллюстрации представляются внутри текста, под рисунком указывается его номер (Рис. 1). Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Микрофотографии, фото, рисунки должны быть черно–белыми.

6. Таблицы должны быть напечатаны в тексте, иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Все цифры должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически.

7. Применяемые лекарственные вещества и методы их введения должны быть утверждены Фармакологическим комитетом Минздрава РУз и разрешены для клинического применения.

Материалы по новым аппаратам, приборам и инструментам, применяемым в медико–социальной экспертизе и реабилитации, должны иметь разрешение по новой медицинской технике Минздрава РУз.

8. Сокращения (кроме общепринятых) не допускаются. Условные обозначения при первом упоминании приводятся полностью.

9. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, который должен быть оформлен следующим образом:

Цитирование списка использованной основной литературы должно быть в объеме не менее 0,25 печатного листа.

Источники приводятся в алфавитном порядке с указанием фамилий авторов и инициалов, вначале отечественные, затем иностранные.

Полностью указываются названия книг, статей журналов, место издания, издательство, год издания, тома и номера выпуска, страницы «от» и «до».

Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в общем алфавитном порядке, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, – среди работ отечественных авторов в общем алфавитном порядке.

Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи.

Если цитируется несколько работ одного автора (в том числе и в соавторстве), их располагают в хронологическом порядке.

При ссылках на авторефераты диссертаций следует указывать их название.

Ссылаться на неопубликованные работы нельзя. За точность библиографии ответственность несет автор.

10. Представление в редакцию статей, опубликованных в других изданиях или направленных для публикаций в другие редакции, не допускается.

11. При несоблюдении перечисленных правил статьи возвращаются авторам без рассмотрения.

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан
для публикации основных научных результатов диссертаций
по естественным и гуманитарным наукам

Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali
Журнал гуманитарных и естественных наук
Journal of humanities & natural sciences

Выпуск 38 (№10) 2026 Vol. 1

Бош мухаррир **О.Козлова**
Бадиий мухаррир **Ж.Хамдамов**
Компютерда сахифаловчи **С.Султанова**

NASH.lits. AA № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ
Toshkent shahri, Olmazor tumani, Shifokorlar, 21



Издание зарегистрировано в редакционно–информационном
управлении города Ташкента.
(Свидетельство № 040226)

Все права защищены.
Перепечатка материала возможно только с разрешения редакции.
Мнение редакционной коллегии может не совпадать с мнением автора.
Ответственность за достоверность результатов и содержание рекламных материалов несут авторы и рекламодатели.

Объем – 5,2 а.л. Тираж – 99. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 2295–2023.
Отпечатано «TIBBIYOTNASHRIYOTIMATBAAUYI» МЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71) 214–90–64, e–mail: rio–tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716