WWW.SAMMU.UZ | WWW.TADQIQOT.UZ IMPACT-FACTOR SJIF: 6.025 ISSN: 2181-9300

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

ДАВРИЙЛИГИ: 2016-2026

ЖИЛД 11
СОН 5
2026

ЧОП ЭТИЛГАН САНА: 09.09.2026

Тадқиқот ва ишланмалар орқали бутун дунё бўйлаб илмий амалиётларни хабардор қилиш

ISSN 2181-9300

DOI Journal 10.26739/2181-9300

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

11 ЖИЛД, 5 СОН

ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 11, НОМЕР 5

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 11, ISSUE 5

ТОШКЕНТ-2026

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

№5 (2026) DOI http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2026-5

Бош муҳаррир:

Ризаев Жасур Алимжанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор,
Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Бош муҳаррир ўринбосари:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институти директор ўринбосари,
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Масъул котиб:
Шаханова Шахноза Шавкатовна
DSc, Самарқанд давлат тиббиёт университети, онкология кафедраси доценти
ORCID ID:0000-0003-0888-9150

Нашр учун масъул:
Алимов Жалолиддин Усмон ўғли
PhD, Доцент Тошкент давлат тиббиёт университети Чирчиқ филиали, ORCID ID:0009-0009-3959-9878

ТАҲРИРИЯТ КЕНГАШИ:

Арипова Тамара Уктамовна
Иммунология ва инсон геномикаси институти директори – тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси академиги

Jin Young Choi
Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва юз-жағ жаррохлиги департаменти профессори, Жанубий Кореянинг юз-жағ ва эстетик жаррохлик ассоциацияси президенти

Kemalettin Aydin
профессор Sağlık Bilimleri Üniversitesi ректори, ORCID ID:0000-0003-0714-7075

Абдуллаева Наргиза Нурмаматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарканд давлат тиббиёт университети проректори, 1-клиникаси бош врачи. ***ORCID ID:*** *0000-0002-7529-4248*

Орипов Фирдавс Суръатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарканд давлат тиббиёт университети Гистология, цитология ва эмбриология кафедраси мудири
ORCID ID: *0000-0002-0615-0144*

Мавлянов Фарход Шавкатович
тиббиёт фандар доктори, Самарқанд давлат тиббиёт университети болалар жарроҳлиги кафедраси доценти
ORCID ID: *0000-0003-2650-4445*

Магзумова Наргиза Махкамовна
тиббиёт фанлари доктори, Тошкент давлат тиббиёт университети Оилавий тиббиётда акушерлик ва гинекология кафедра профессори ***ORCID ID****: 0000-0002-9313-4918*

Очилов Улуғбек Усмонович
DSc, доцент, СамДТУ Дипломдан кейинги таълим факултети Психиатрия курси мудири. СамДТУ Илмий кенгаши котиби. https://orcid.org/0000-0003-3553-8727

Шавази Наргиз Нуралиена
DSc. Доцент, СамДМУ 3-сон акушерлик ва гинекология кафедраси мудири https://orcid.org/0000-0001-7859-9955

Юлдашев Равшан Захидович
Тожикистон Давлат тиббиёт университети Онкология ва нур ташхиси кафедраси мудири, Тиббиёт фанлари доктори, Профессор. Душанбе, Тожикистон. https://orcid.org/0009-0002-7165-5373

Самиева Гулноза Уткуровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарканд давлат тиббиёт университети ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Саидов Саидамир Аброрович
тиббиёт фанлар доктори, Тошкент фармацевтика институти
ORCID ID: *0000-0002-6616-5428*

Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович
тиббиёт фанлари доктори, Тошкент давлат тиббиёт университети, Тери-таносил, болалар тери-таносил касалликлари ва ОИТС кафедраси доценти
ORCID ID: *0000-0002-3022-916X*

Теребаев Билим Алдамуратович
тиббиёт фанлари доктори, доцент, Тошкент педиатрия тиббиёт институти Факультет болалар хирургия кафедраси. ***ORCID ID:*** *0000-0002-5409-4327*

Юлдашев Ботир Ахматович
тиббиёт фанлари доктори, Самарканд давлат тиббиёт университети №2-сон Педиатрия, неонаталогия ва болалар касалликлари пропедевтикаси кафедраси доценти.
ORCID ID: *0000-0003-2442-1523*

Ибрагимова Малика Худайбергановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор Тошкент давлат тиббиёт университети
ORCID ID:*0000-0002-9235-1742*

Даминов Феруз Асадуллаевич
Самарканд давлат тиббиёт университети, 2-сон Даволаш факультети декани, тиббиёт фанлари доктори, доцент. Самарқанд, Ўзбекистон.

Миржураев Элбек Миршавкатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор УзССВ Тиббий ходимларни касбий малакасини ривожлантириш марказининг Нейрореабилитация кафедраси мудири, Тошкент, Узбекистон

Тағаев Шерқабул Бойқабулович
тиббиёт фанлари доктори, хирургия кафедраси доценти Тошкент давлат тиббиёт университети. ORCID: 0009-0004-7661-9253.

Сайфутдинов Зайниддин Асамутдинович
PHD, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази, ORCID ID:0009-0007-5270-1297

Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: http://www.tadqiqot.uz/; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: http://www.tadqiqot.uz/; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

№5 (2026) DOI http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2026-5

Главный редактор:

Ризаев Жасур Алимджанович
доктор медицинских наук, профессор, Ректор Самаркандского государственного медицинского университета, **ORCID ID:** 0000-0001-5468-9403

Заместитель главного редактора:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
доктор медицинских наук, Заместитель директора Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан,
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Ответственный секретарь:
Шаханова Шахноза Шавкатовна
DSc, доцент кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID:0000-0003-0888-9150

Ответственный за публикацию:
Алимов Жалолиддин Усмон угли
PhD, Доцент Чирчикского филиала Ташкентского Государственного медицинского университета, ORCID ID:0009-0009-3959-9878

РЕДАКЦИОННЫЙ КОЛЛЕГИЯ:

Арипова Тамара Уктамовна
директор Института иммунологии и геномики человека доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

Jin Young Choi
профессор департамента оральной и челюстно-лицевой хирургии школы стоматологии Стоматологического госпиталя Сеульского национального университета, Президент Корейского общества челюстно-лицевой и эстетической хирургии

Kemalettin Aydin
профессор, ректор Университета медицинских наук (Sağlık Bilimleri Üniversitesi), ORCID ID:0000-0003-0714-7075

Абдуллаева Наргиза Нурмаматовна
*доктор медицинских наук, профессор, проректор Самаркандского государственного медицинского университета, **ORCID ID**: 0000-0002-7529-4248*

Орипов Фирдавс Суръатович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Гистологии, цитологии и эмбриологии Самаркандского государственного медицинского университета
***ORCID ID**: 0000-0002-0615-0144*

Мавлянов Фарход Шавкатович
*доктор медицинских наук, доцент кафедры Детской хирургии Самаркандского государственного медицинского университета, **ORCID ID:** 0000-0003-2650-4445*

Магзумова Наргиза Махкамовна
Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Семейной медицины Ташкентский государственный медицинский университет
***ORCID ID**: 0000-0002-9313-4918*

Очилов Улугбек Усманович
DSc, доцент, заведующий курсом психиатрии факультета постдипломного образования СамГМУ. Секретарь Ученого совета СамГМУ.
https://orcid.org/0000-0003-3553-8727

Шавази Наргиз Нуралиевна
DSc. доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии N 3 СамГМУ.
https://orcid.org/0000-0001-7859-9955

Юлдашев Равшан Захидович
Заведующий кафедрой Онкологии и лучевой диагностики Таджикского медицинского университета, д.м.н., профессор.Душанбе, Таджикистан
https://orcid.org/0009-0002-7165-5373

Самиева Гульноза Уткуровна
доктор медицинских наук, профессор Самаркандского государственного медицинского университета.
***ORCID ID:** 0000-0002-6142-7054*

Саидов Саидамир Аброрович
доктор медицинских наук, Ташкентский фармацевтический институт
***ORCID ID:** 0000-0002-6616-5428*

Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович
доктор медицинских наук, Ташкентский государственный медицинский университет, доцент кафедры Дерматовенерология, детская дерматовенерология и СПИД,
***ORCID ID**: 0000-0002-3022-916X*

Теребаев Билим Алдамуратович
доктор медицинских наук, доцент кафедры Факультетской детской хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института.
ORCID ID: 0000-0002-5409-4327

Юлдашев Ботир Ахматович
доктор медицинских наук, доцент кафедры Педиатрии, неонаталогии и пропедевтики детских болезней №2 Самаркандского государственного медицинского университета
***ORCID ID:** 0000-0003-2442-1523*

Ибрагимова Малика Худайберганова
доктор медицинских наук, профессор Ташкентский государственный медицинский университет
***ORCID ID:**0000-0002-9235-1742*

Даминов Феруз Асадуллаевич
Декан лечебного факультета №2 Самаркандского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, доцент. Самарканд, Узбекистан.

Мирджураев Эльбек Миршавкатович
Заведующий кафедрой Нейрореабилитации Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз, д.м.н., профессор Ташкент, Узбекистан

Тагаев Шеркабул Бойкабулович
доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии, Ташкентский государственный медицинский университет.
ORCID: 0009-0004-7661-9253.

Сайфутдинов Зайниддин Асамутдинович
PHD, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии ORCID ID:0009-0007-5270-1297

Верстка: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: http://www.tadqiqot.uz/; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: http://www.tadqiqot.uz/; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

№5 (2026) DOI http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2026-5

Chief Editor:

Rizaev Jasur Alimjanovich
MD, DSc, Professor of Dental Medicine,
Rector of the Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Deputy Chief Editor:

Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Responsible secretary:
Shakhanova Shakhnoza Shavkatovna
DSc, Docent Department of Oncology
Samarkand State medical university
ORCID ID:0000-0003-0888-9150

Responsible for publication:
Alimov Jaloliddin Usmon Ugli
PhD, Associate Professor at Chirchik Branch of Tashkent State Medical University,
ORCID ID:0009-0009-3959-9878

EDITORIAL BOARD:

Aripova Tamara Uktamovna
Director of the Institute of Immunology and Human Genomics - Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

Jin Young Choi
Professor Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Dentistry Dental Hospital Seoul National University, President of the Korean Society of Maxillofacial Aesthetic Surgery

Kemalettin Aydin
Professor, Rector of Health Sciences University (Sağlık Bilimleri Üniversitesi), ORCID ID:0000-0003-0714-7075

Abdullaeva Nargiza Nurmamatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector Samarkand State Medical University, Chief Physician of the 1st Clinic ORCID ID: 0000-0002-7529-4248

Oripov Firdavs Suratovich
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Samarkand State Medical University. ORCID ID: 0000-0002-0615-0144

Mavlyanov Farkhod Shavkatovich
Doctor of Medicine, Associate Professor of Pediatric Surgery, Samarkand State Medical University ORCID ID: 0000-0003-2650-4445

Magzumova Nargiza Makhamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Family Medicine, Tashkent State Medical University. ORCID ID: 0000-0002-9313-4918

Ochilov Ulugbek Usmanovich
DSc, Docent, Head of the Psychiatry Course at the Faculty of Postgraduate Education of SamSMU. Secretary of the Academic Council of SamSMU. https://orcid.org/0000-0003-3553-8727

Shavazi Nargiz Nuraliyena
DSc, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 3 of Samarkand State Medical University. https://orcid.org/0000-0001-7859-9955

Yuldashev Ravshan Zakhidovich
Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics at Tajik State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor. Dushanbe, Tajikistan https://orcid.org/0009-0002-7165-5373

Samieva Gulnoza Utkurovna
doctor of Medical Sciences, Professor, Samarkand State Medical University ***ORCID ID****: 0000-0002-6142-7054*

Saidov Saidamir
Doctor of Medical Sciences, Tashkent Pharmaceutical Institute, ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

Babadjanov Oybek Abdujabbarovich
Doctor of sciences in medicine, Tashkent State Medical University, Docent the Department of Dermatovenerology, pediatric dermatovenerology and AIDS, ORCID ID: 0000-0002-3022-916X

Terebaev Bilim Aldamuratovich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute, Faculty of Children Department of Surgery. ORCID ID: 0000-0002-5409-4327.

Yuldashev Botir Akhmatovich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatrics, Neonatology and Propaedeutics of Pediatrics, Samarkand State Medical University No. 2. ORCID ID: 0000-0003-2442-1523

Ibragimova Malika Xudayberganova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Tashkent State Medical University ORCID ID:0000-0002-9235-1742

Daminov Feruz Asadullaevich
Dean of the Faculty of Medicine No. 2, Samarkand State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor. Samarkand, Uzbekistan.

Mirjuraev Elbek Mirshavkatovich
Head of the Department of Neyroreabilitation Center for the development of professional qualification of medical workers, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tashkent, Uzbekistan https://orcid.org/0009-0008-2111-4388

Tagaev Sherkabul Baykabulovich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Surgery Department, Tashkent State Medical University ORCID: 0009-0004-7661-9253.

Sayfutdinov Zayniddin Asamutdinovich
PHD, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics ORCID ID:0009-0007-5270-1297

Page Maker: Khurshid Mirzakhmedov

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: http://www.tadqiqot.uz/; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: http://www.tadqiqot.uz/; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

МУНДАРИЖА | СОДЕРЖАНИЕ | CONTENT

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

1. **Egamberdiyeva Dilnoza Azizjanovna**
VERIFICATION OF ULTRASOUND CONCLUSIONS ON GENITAL INFANTILISM IN PUBERTAL GIRLS: COMPARISON OF UTERINE VOLUME WITH THE STAGE OF SEXUAL MATURATION.....10
2. **Khodjaeva Dilnoza Bobirovna**
DIAGNOSTIC AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF STERILE INFLAMMATION MARKERS IN FEMALE INFERTILITY.....16

ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

3. **Mukhitdinova Hura Nuritdinovna, Alauatdinova Gulhan Inyatdinovna**
AGE-RELATED CHANGES IN HEMATOLOGICAL PARAMETERS DURING BURN TOXEMIA IN CHILDREN AND ADULTS.....23

PEDIATRICS

4. **Shavazi Nurali Mamedovich, Khanturayeva Munisa Zokir qizi**
THE SIGNIFICANCE OF FECAL CALPROTECTIN AND SERUM PEPSINOGENS IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC GASTROENTERITIS IN EARLY CHILDHOOD.....32
5. **Madjidova Yakutkhon Nabiyevna, Karimova Gulkhumor Latifjon kizi**
DIFFERENTIATED TREATMENT STRATEGY FOR NEUROLOGICAL SYNDROMES IN FULL-TERM NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION (IUGR) DEPENDING ON ETIOLOGICAL FACTORS AND SEVERITY.....39
6. **Akhmedova Dilorom Ilkhamovna, Mamatkulova Rokhatoy Iskandarovna**
CLINICAL COURSE AND LABORATORY MARKERS OF INFLAMMATION IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS FOLLOWING COVID-19 INFECTION: A COMPARATIVE STUDY.....49

HYGIENE

7. **Tukhtarov Bakhrom Eshnazarovich, Valieva Marhabo Usmanovna, Eshnazarov Amiriddin Bakhrom ugli**
THE SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF DIETARY CORRECTION IN PROFESSIONAL ATHLETES.....55
8. **Utepov Parkhat Dusembaevich, Rizaev Jasur Alimdjanovich, Tukhtarov Bakheom Eshnazarovich**
BIOLOGICAL SECURITY IS THE FOUNDATION OF THE PROSPERITY OF CENTRAL ASIA.....62
9. **Utepov Parkhat Dusembaevich**
MANAGEMENT OF BIOLOGICAL RISKS IN CLINICAL-DIAGNOSTIC AND MICROBIOLOGICAL LABORATORIES.....71

INTERNAL MEDICINE

10. **Saipova Durdona S., Egamberdieva Dano A.**
COMBINED OROPHARYNGEAL-INTESTINAL DYSBIOSIS AND MICROBIAL LOAD IN COPD: ASSOCIATION WITH CLINICAL SEVERITY AND SYSTEMIC INFLAMMATION.....78
11. **Ubaydullayeva N.N., Khaydarova F.A., Ismatullayeva S.S**.
RELATIONSHIP BETWEEN CYTOKINE AND METABOLIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....85

BIOCHEMISTRY

12. **Djalalova Ozoda Kasimzhanovna, Aleynik Vladimir Alekseevich, Babich Svetlana Mikhailovna, Khamrakulov Sharif Hoshimovich**
CHANGES IN THE MATRIX STRUCTURE OF STARCH-PROTEIN SYSTEMS UNDER THE ACTION OF SALIVARY AMYLASE AT VARIOUS COMPONENT RATIOS.....92
13. **Kalankhodjaeva Shakhnoza Bakhtiyarovna**
MOLECULAR GENETIC MARKERS OF THE RISK OF COMPLICATIONS IN TURNER SYNDROME: A CONTEMPORARY REVIEW.....101

PSYCHONEUROLOGY

14. **Madjidova YukutxonvNabiyevna, Adambaev Zufar Ibragimovich, Samiyev Asliddin Sayitovich, Kodirov Javoxir Shuxratovich, Zukhritdinov Utkirbek Yuldoshevich**
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF STROKE IN ANDIJAN CITY: ANALYSIS OF PREVALENCE, MODIFIABLE RISK FACTORS, AND THE IMPACT OF SOMATIC COMORBIDITY ON SEVERITY AND OUTCOMES.....109
15. **Adambaev Zufar Ibragimovich, Samiyev Asliddin Sayitovich, Abdukarimova Ugiloy Akhmedovna**
THE EFFECT OF TRANSCUTANEOUS VAGUS NERVE STIMULATION ON CEREBRAL HEMODYNAMICS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS IN THE REMOTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE.....118
16. **Samandarova Maya Ismatillayevna, Madjidova Yakutkhon Nabiyevna**
NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES RECEIVING CHEMOTHERAPY.....125
17. **Nurmuhamedova M.A**.
NEUROLOGICAL AND COGNITIVE DISORDERS ASSOCIATED WITH BURNOUT SYNDROME IN PHYSICIANS: AN INTERGROUP COMPARATIVE ASPECT.....133

ONCOLOGY, RADIOLOGY AND HEMATOLOGY

18. **Savkin Aleksandr Vladimirovich, Abdusattorov Oybek Kobylovich**
MOLECULAR-GENETIC FEATURES OF THE DIAGNOSIS AND TARGETED THERAPY OF SOFT TISSUE SARCOMAS (LITERATURE REVIEW).....140
19. **Ulmasov Firdavs Gayratovich, Osmanova Elnara Zodiyevna, Rizaev Tokhir Abdujalolovich**
MOLECULAR BASIS OF SENSITIVITY AND RESISTANCE TO CDK4/6 INHIBITORS IN METASTATIC BREAST CANCER A LITERATURE REVIEW.....152
20. **Shakhanova Shakhnoza Shavkatovna, Nizamova Ikbola, Kamalova Barno Zafarovna**
SARCOPENIC OBESITY IN THE PROGNOSTIC STRATIFICATION OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER.....160
21. **Ulmasov Firdavs Gayratovich, Urazbaeva Azada Djanabaevna, Osmanova Elnara Zodiyevna**
BASELINE CARDIOMETABOLIC BURDEN AND CHANGES IN METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HR+/HER2− BREAST CANCER RECEIVING ENDOCRINE THERAPY.....167
22. **Ibragimova Sapura, Ishnazarova Khurshida**
INNOVATIVE APPROACHES TO HEMOPHILIA A THERAPY: FROM PRIMARY PREVENTION TO GENE THERAPY.....172
23. **Usmanov Bekzod Baymatovich, Agzamov Otabek Asilbekovich**
PERSONALIZED POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR SOFT TISSUE SARCOMAS: CLINICAL AND BIOLOGICAL RATIONALE FOR THE SELECTION OF 3D-CRT, IMRT, AND VMAT.....181
24. **Karimova Nargiza Sunnatillayevna, Xasanboyev Saidjon G'ayratjon o'g'li**
CLINICAL AND DOSIMETRIC RATIONALE FOR PERSONALIZED SELECTION OF MULTIMODAL IMAGING IN RADIOTHERAPY PLANNING FOR HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA.....192

25. **Yusupbekov Abrorbek Akhmedjanovich, Ismailova Jadida Akhmedjanovna, Umirov Avazbek Abdunazarovich**
PSYCHOLOGICAL STATUS AS A PREDICTOR OF REHABILITATION IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL AND CARDIA CANCER.....202

DERMATOVENEREOLOGY

26. **Imamov Otabek Sunnatovich, Nuraliev Nekkadam Abdullaevich, Abduvakhitova Indira Nurullaevna, Makhmudov Sherzod Khasanovich, Dzhumaev Normurod Davlatovich, Malikov Komil Zohidovich, Toxtayev Gayratillo Shuxratillo ogli**
CURRENT STATE OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF DERMATOMYCOSES IN THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN: REGULATORY AND ORGANIZATIONAL ANALYSIS AND PROSPECTS FOR IMPROVEMENT.....216
27. **Eshboev Egamberdi Khusanovich, Tokhtaev G'ayratillo Shuxratilla o'g'li, Oralov Firuz Abdukarim o'g'li**
CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES OF ROSACEA ACCORDING TO PATIENTS' DEMODEX STATUS.....226

DENTISTRY AND MAXILLOFACIAL SURGERY

28. **Akbarov Avzal Nigmatullaevich, Ziyadullaeva Nigora Saidullaevna, Tulyaganov Jamshid Shovkatovich**
INTEGRATED DENTAL RISK ASSESSMENT AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS UNDERGOING DIFFERENTIATED PROSTHODONTIC TREATMENT FOR ACID-DEPENDENT GASTRIC DISEASES.....235
29. **Chakkanov Faxritdin Xusanovich, Toshpulatova Kamola Ulugbek kizi**
ENHANCEMENT OF COMPREHENSIVE PREVENTION AND TREATMENT OF DENTAL CARIES AND PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH GASTRITIS.....240
30. **Chakkanov Fakhritdin Khusnovich, Ibodullayev Ravshan Abdijabbor ugli**
IMPROVEMENT OF METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF MAXILLOFACIAL DEFORMITIES ASSOCIATED WITH PREMATURE TOOTH LOSS.....247
31. **Akhmedov Alisher Astanovich, Pirmahmadov Diyorjon Bakhtiyorovich**
MODERN APPROACHES TO THE CORRECTION OF DENTOFACIAL ANOMALIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS USING INNOVATIVE REMOVABLE EXPANSION APPLIANCES.....255
32. **Islamova Nilufar Bustanovna, Ranakulov Akbar Ikromjon ugli**
RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF BONE TISSUE CHANGES IN THE LONG-TERM PERIOD FOLLOWING PROSTHETIC REHABILITATION WITH FIXED DENTAL BRIDGES.....263
33. **Kosimova Dilafruz Mahmadamin kizi, Abdullayeva Malikabonu Umedjanovna**
IDENTIFICATION OF PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE BASED ON DENTAL X-RAY IMAGES: PROSPECTS FOR A DIAGNOSTIC APPROACH AND CLINICAL APPLICATION.....270

OTORHINOLARYNGOLOGY

34. **Ulashev Shuxrat Maxmudovich, Khushvakova Nilufar Djurakulovna, Khamrakulova Nargiza Orzuevna**
ACUTE RHINOSINUSITIS AND ORBITAL COMPLICATIONS IN CHILDREN.....276
35. **Ulashev Shuxrat Maxmudovich**
IMPROVEMENT OF DIAGNOSIS AND COMPREHENSIVE TREATMENT OF RHINOSINUSOGENIC ORBITAL COMPLICATIONS IN CHILDREN.....284
36. **Kambarova Lobar Akhadovna, Nasretdinova Makhzuna Takhsinovna, Normuradov Nodir Alisherovich**
CLINICAL AND ORGANIZATIONAL ASPECTS OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SUBJECTIVE TINNITUS IN SENSORINEURAL HEARING LOSS IN OUTPATIENT PRACTICE.....294

37. **Nasretdinova Makhzuna Takhsinovna, Kambarova Lobar Akhadovna**
IMMEDIATE AND LONG-TERM OUTCOMES OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SUBJECTIVE TINNITUS IN SENSORINEURAL HEARING LOSS.301
38. **Raupova Kamola Mukhsinovna, Sheraliyev Aktam Sherali ugli**
DEPENDENCE OF VESTIBULAR AND AUDITORY DISORDERS ON WORK EXPERIENCE AND WORKING CONDITIONS CLASS IN WORKERS OF VIBRATION-HAZARDOUS OCCUPATIONS.....308
39. **Shadiyev Anvar Erkinovich**
CHRONIC ATROPHIC NASOPHARYNGITIS IN CEMENT INDUSTRY WORKERS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND PROSPECTS OF REGENERATIVE THERAPY (LITERATURE REVIEW).....316
40. **Shadiyev Anvar Erkinovich, Khodjieva Kamilla Feruzovna**
CLINICAL EFFICACY OF USING LYSOZYME IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF VARIOUS CLINICAL FORMS OF CHRONIC PHARYNGITIS.....327
41. **Shadiyev Anvar Erkinovich, Khodjieva Kamilla Feruzovna**
CLINICAL-ENDOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL CRITERIA FOR DIAGNOSING HYPERTROPHIC PHARYNGITIS IN CHILDREN.....335
42. **Sheraliyev Aktam Sherali ugli, Davronov Usmon Farmonkulovich**
DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR VESTIBULAR DISORDERS IN WORKERS OF VIBRATION-HAZARDOUS OCCUPATIONS: CLINICAL-INSTRUMENTAL AND MOLECULAR-BIOCHEMICAL MARKERS.....343
43. **Jonuzokov Otabek Kulmamatovich, Nasretdinova Makhzuna Takhsinovna, Erkinova Kamola Faxriddinovna**
THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL AND CYTOKINE MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC RHINOSINUSITIS IN CHILDREN WITH NEGATIVE SKIN PRICK TESTS.....351

SURGERY

44. **Elmuradov Golibjon Karshiyevich, Davlatov Salim Sulaymonovich**
SCORING ASSESSMENT OF THE TECHNICAL DIFFICULTY OF CHOLECYSTECTOMY AS A BASIS FOR CHOOSING THE SURGICAL APPROACH IN ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS.....358
45. **Makhmudov Umid Rustam ugli**
MODERN APPROACHES TO RECONSTRUCTIVE SURGERY FOR DEGENERATIVE MITRAL REGURGITATION: ANALYSIS OF EARLY AND MID-TERM OUTCOMES.....373
46. **Ayubov Ziyobek Yahyo ugli.**
CURRENT APPROACH TO CHOOSING CORONARY REVASCULARIZATION: CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING OR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION.....380
47. **Rizaev Jasur Alimdjanovich, Makhkamova Okila Abdushukurovna**
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CORRELATIONS IN ORAL TISSUE LESIONS IN PATIENTS WITH LIMITED AND DIFFUSE SYSTEMIC SCLEROSIS.....389

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

EGAMBERDIYEVA Dilnoza Azizjanovna
Independent Researcher
Andijan State Medical Institute

VERIFICATION OF ULTRASOUND CONCLUSIONS ON GENITAL INFANTILISM IN PUBERTAL GIRLS: COMPARISON OF UTERINE VOLUME WITH THE STAGE OF SEXUAL MATURATION

For citation: Egamberdiyeva Dilnoza Azizjanovna. Verification of ultrasound conclusions on genital infantilism in pubertal girls: comparison of uterine volume with the stage of sexual maturation.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390547

ABSTRACT

Objective: to assess the validity of ultrasound conclusions on genital infantilism when uterine volume is compared with the stage of sexual maturation. Materials and methods: 100 girls aged 10–18 years with menstrual disorders and body weight deviations were examined. Uterine volume was calculated using the prolate ellipsoid formula and compared not with an age-based norm but with the norm for the corresponding Tanner stage of breast development. Results: uterine volume increased consistently with the stage of maturation, from 6.6 ± 3.9 cm³ at Ma 1 to 36.6 ± 12.1 cm³ at Ma 4 ($p < 0.001$). All three linear dimensions increased synchronously ($p < 0.001$ for each). Endometrial thickness rose from 6.0 ± 2.1 mm at Ma 2 to 9.3 ± 2.8 mm at Ma 4. A volume of 3.0 cm³ or less was recorded in 3 patients, all at stages Ma 1–Ma 2 and premenarcheal. Uterine volume correlated closely with the Ma stage ($rs = 0.634$) and more weakly with body mass index ($rs = 0.388$); with the Ma stage held constant the association with body mass index disappeared entirely ($r = 0.080$; $p = 0.432$). Conclusion: none of the conclusions on genital infantilism was confirmed when recalculated for the stage of sexual maturation.

Keywords: genital infantilism, uterine volume, ultrasound, Tanner stages, adolescent girls, overdiagnosis, endometrium.

EGAMBERDIYEVA Dilnoza Azizjanovna
Mustaqil izlanuvchi
Andijon davlat tibbiyot institute

BALOG'AT YOSHIDAGI QIZLARDA GENITAL INFANTILIZM HAQIDAGI ULTRATOVUSH XULOSALARINI VERIFIKATSIYA QILISH: BACHADON HAJMINI JINSIY YETILISH BOSQICHI BILAN TAQQOSLASH

ANNOTATSIYA

Maqsad: bachadon hajmini jinsiy yetilish bosqichi bilan taqqoslaganda genital infantilizm haqidagi ultratovush xulosalarining asoslanganligini baholash. Material va usullar: hayz faoliyati buzilishlari va tana vazni og‘ishlari bo‘lgan 10–18 yoshli 100 nafar qiz tekshirildi. Bachadon hajmi

cho‘zinchoq ellipsoid formulasi bo‘yicha hisoblanib, yosh me’yori bilan emas, balki sut bezlari rivojlanishining tegishli Tanner bosqichi me’yori bilan taqqoslandi. Natijalar: bachadon hajmi jinsiy yetilish bosqichi bilan qonuniy ravishda ortdi — Ma 1 da 6,6 ± 3,9 sm³ dan Ma 4 da 36,6 ± 12,1 sm³ gacha ($p < 0,001$). Uchala chiziqli o‘lcham ham bir vaqtda ortdi (har biri uchun $p < 0,001$). Endometriy qalinligi Ma 2 da 6,0 ± 2,1 mm dan Ma 4 da 9,3 ± 2,8 mm gacha ko‘tarildi. 3,0 sm³ va undan kam hajm 3 bemorda qayd etildi; uchalasi ham Ma 1–Ma 2 bosqichida bo‘lib, menarxega yetmagan edi. Bachadon hajmi Ma bosqichi bilan yaqin ($rs = 0,634$), tana massa indeksi bilan esa kuchsizroq ($rs = 0,388$) korrelyatsiyalandi; Ma bosqichi qat’iy belgilanganda tana massa indeksi bilan bog‘liqlik butunlay yo‘qoldi ($r = 0,080$; $p = 0,432$). Xulosa: genital infantilizm haqidagi birorta ham xulosa jinsiy yetilish bosqichiga qayta hisoblanganda tasdiqlanmadi.
Kalit so‘zlar: genital infantilizm, bachadon hajmi, ultratovush tekshiruvi, Tanner bosqichlari, o‘smir qizlar, gipertashxis, endometriy.

ЭГАМБЕРДИЕВА Дилноза Азизжановна
Соискатель
Андижанский государственный медицинский институт

ВЕРИФИКАЦИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ЗАКЛЮЧЕНИЙ О ГЕНИТАЛЬНОМ ИНФАНТИЛИЗМЕ У ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА: СОПОСТАВЛЕНИЕ ОБЪЁМА МАТКИ СО СТАДИЕЙ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

АННОТАЦИЯ

Цель: оценить обоснованность ультразвуковых заключений о генитальном инфантилизме при сопоставлении объёма матки со стадией полового созревания. Материал и методы: обследованы 100 девочек 10–18 лет с нарушениями менструальной функции и отклонениями массы тела. Объём матки рассчитывали по формуле вытянутого эллипсоида и сопоставляли не с возрастным нормативом, а с нормативом для соответствующей стадии развития молочных желёз по классификации Таннера. Результаты: объём матки закономерно нарастал со стадией полового созревания — от 6,6 ± 3,9 см³ при Ma 1 до 36,6 ± 12,1 см³ при Ma 4 ($p < 0,001$). Все три линейных размера увеличивались синхронно ($p < 0,001$ для каждого). Толщина эндометрия возрастала с 6,0 ± 2,1 мм при Ma 2 до 9,3 ± 2,8 мм при Ma 4. Объём 3,0 см³ и менее зарегистрирован у 3 пациенток; все три находились на стадиях Ma 1–Ma 2 и не достигли менархе. Объём матки тесно коррелировал со стадией Ma ($rs = 0,634$) и слабее — с индексом массы тела ($rs = 0,388$); при фиксированной стадии Ma связь с индексом массы тела полностью исчезала ($r = 0,080$; $p = 0,432$). Заключение: ни одно заключение о генитальном инфантилизме при пересчёте на стадию полового созревания не подтвердилось.
Ключевые слова: генитальный инфантилизм, объём матки, ультразвуковое исследование, стадии Таннера, девочки-подростки, гипердиагностика, эндометрий.

ВВЕДЕНИЕ. Заключение о генитальном инфантилизме у девочки-подростка имеет серьёзные последствия: оно влечёт длительное диспансерное наблюдение, повторные исследования и нередко необоснованное назначение гормональной терапии, а также формирует у пациентки и её родителей тревогу относительно будущей фертильности. В условиях, когда ультразвуковое исследование органов малого таза стало рутинной процедурой и выполняется при любом обращении по поводу нарушений менструального цикла, частота таких заключений закономерно возрастает.

Между тем ультразвуковые нормативы размеров матки, применяемые в практике, традиционно привязаны к паспортному возрасту. Такой подход не учитывает индивидуальные различия темпов полового созревания, которые в пубертатном периоде весьма значительны: при одном и том же календарном возрасте девочки могут находиться на разных стадиях развития вторичных половых признаков (Marshall, Tanner, 1969). Разброс сроков наступления отдельных стадий достигает нескольких лет и считается вариантом нормы.

Размеры матки определяются не календарным возрастом, а уровнем эстрогенной стимуляции, то есть фактической стадией полового созревания. Нормативная модель объёма матки, построенная на большом массиве наблюдений, показывает выраженный нелинейный прирост именно в пубертатном периоде (Kelsey et al., 2016). Отсюда следует, что сопоставление измеренного объёма матки с возрастным нормативом у девочки с замедленным, но физиологическим темпом созревания закономерно приводит к заключению об отставании размеров.

Дополнительную сложность создаёт то, что у девочек-подростков с метаболическими нарушениями темпы полового созревания отличаются от среднепопуляционных: ожирение сопровождается опережающим развитием молочных желёз (Ibáñez et al., 2017). Это делает привязку к паспортному возрасту ещё менее надёжной именно в той группе, где ультразвуковое исследование назначается наиболее часто.

Несмотря на очевидность этих соображений, работ, в которых обоснованность заключений о генитальном инфантилизме оценивалась бы путём прямого сопоставления объёма матки со стадией полового созревания, в доступной литературе найти не удалось. Данные по подросткам Республики Узбекистан по этому вопросу отсутствуют.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить обоснованность ультразвуковых заключений о генитальном инфантилизме при сопоставлении объёма матки со стадией полового созревания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 100 девочек 10–18 лет с нарушениями менструальной функции и отклонениями массы тела, наблюдавшихся на базе Андижанского областного эндокринологического диспансера. Критерии исключения: врождённые пороки развития гениталий, дисгенезия гонад, новообразования гипофиза, матки и яичников.

Половое развитие оценивали по классификации Таннера с определением стадии развития молочных желёз (Ma) и регистрацией половой формулы Ma Ax P Me.

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполнялось трансабдоминально при наполненном мочевом пузыре, конвексным датчиком. Длину матки измеряли в продольном сечении от дна до наружного зева, переднезадний размер — в том же сечении перпендикулярно продольной оси, ширину — в поперечном сечении на уровне дна. Толщину эндометрия измеряли в продольном сечении как суммарное значение двух слоёв. Объём матки рассчитывали по формуле вытянутого эллипсоида $V = L \times W \times T \times 0{,}523$, где L — длина, W — ширина, T — переднезадний размер в сантиметрах.

Полученное значение сопоставляли не с возрастным нормативом, а с нормативом, соответствующим стадии развития молочных желёз у данной пациентки. Критерием рудиментарной матки считали объём 3,0 см³ и менее.

Все участницы и их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка выполнена в пакетах Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро — Уилка; поскольку для большинства показателей распределение отличалось от нормального, применялись непараметрические методы. Данные представлены как M ± SD с указанием диапазона. Для сравнения групп использовали критерий Краскела — Уоллиса, связь между количественными признаками оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Для разделения эффектов стадии полового созревания и массы тела рассчитывали частную ранговую корреляцию при фиксированной стадии Ma. Различия считали значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объём матки закономерно нарастал по мере прогрессирования полового созревания (табл. 1). Различия между стадиями высокодостоверны ($p < 0{,}001$).

ТАБЛИЦА 1. ОБЪЁМ МАТКИ И ВОЗРАСТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ РАЗВИТИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ

Стадия Ma	n	Возраст, годы	Объём матки, см³	Диапазон, см³
Ma 1	6	10,92 ± 0,83	6,6 ± 3,9	2,6–12,9
Ma 2	18	11,54 ± 0,75	11,6 ± 7,3	2,1–28,0
Ma 3	65	14,06 ± 1,57	33,7 ± 13,7	8,0–67,1
Ma 4	11	16,08 ± 0,74	36,6 ± 12,1	16,8–53,1

Примечание: различия объёма матки между стадиями — $p < 0,001$ (критерий Краскела — Уоллиса).

Прирост объёма обеспечивался увеличением всех трёх линейных размеров матки, причём изменения каждого из них были высокодостоверными (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. ЛИНЕЙНЫЕ РАЗМЕРЫ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ РАЗВИТИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ, ММ

Стадия Ma	n	Длина	Ширина	Переднезадний размер
Ma 1	6	27,8 ± 3,7	17,5 ± 5,4	23,7 ± 5,1
Ma 2	18	32,3 ± 7,7	21,8 ± 5,5	28,1 ± 6,7
Ma 3	65	45,5 ± 6,2	32,6 ± 6,2	41,7 ± 6,4
Ma 4	11	47,1 ± 5,3	34,5 ± 8,5	42,3 ± 3,9

Примечание: для всех трёх размеров различия между стадиями — $p < 0,001$.

Наибольший относительный прирост отмечен для ширины матки — от 17,5 мм при первой стадии до 34,5 мм при четвёртой, то есть практически вдвое. Длина и переднезадний размер увеличились в 1,7–1,8 раза. Такое соотношение отражает изменение формы матки в ходе пубертата: от узкой удлинённой к грушевидной, характерной для зрелого органа.

Толщина эндометрия также закономерно нарастала со стадией полового созревания (табл. 3), что служит функциональным подтверждением нарастающей эстрогенной стимуляции.

ТАБЛИЦА 3. ТОЛЩИНА ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ РАЗВИТИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ

Стадия Ma	n с числовым значением	Толщина эндометрия, мм	Линейный эндометрий, абс.
Ma 1	0	—	6
Ma 2	8	6,0 ± 2,1	10
Ma 3	58	8,4 ± 2,5	7
Ma 4	11	9,3 ± 2,8	0

Примечание: линейный эндометрий соответствует ранней фазе цикла или препубертатному состоянию и в расчёт средних значений не включался.

Обращает на себя внимание распределение случаев линейного эндометрия: на первой стадии он отмечен у всех 6 пациенток, на второй — у 10 из 18, на третьей — у 7 из 65, а на четвёртой не встречался вовсе. Эта динамика независимо подтверждает, что стадия развития молочных желёз отражает фактический уровень эстрогенной насыщенности.

Объём матки 3,0 см³ и менее, соответствующий критерию рудиментарной матки, зарегистрирован у 3 из 100 обследованных (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ОБЪЁМОМ МАТКИ 3,0 СМ³ И МЕНЕЕ

№	Возраст	Стадия Ma	Менархе	Объём, см³	Норматив, см³
1	10 лет 6 мес.	Ma 1	не наступило	2,6	1–5
2	12 лет 4 мес.	Ma 1	не наступило	2,8	1–5
3	11 лет 7 мес.	Ma 2	не наступило	2,1	3–10

Все три пациентки находились на ранних стадиях полового созревания и не достигли менархе. Их показатели соответствовали стадии развития, и ни в одном случае заключение о генитальном инфантилизме не нашло подтверждения при пересчёте.

Корреляционный анализ подтвердил, что определяющим фактором является именно стадия полового созревания, а не антропометрические характеристики. Объём матки тесно коррелировал со стадией Ma ($r_s = 0{,}634$; $p < 0{,}001$) и с возрастом ($r_s = 0{,}604$; $p < 0{,}001$), существенно слабее — с индексом массы тела ($r_s = 0{,}388$; $p < 0{,}001$). Принципиальным является результат частного корреляционного анализа: при фиксированной стадии Ma связь объёма матки с индексом массы тела полностью исчезает ($r = 0{,}080$; $p = 0{,}432$). Различия объёма матки между весовыми группами статистически незначимы: 24,0 ± 12,2 см³ при нормальной массе тела, 28,0 ± 19,4 при избыточной и 30,8 ± 15,2 см³ при ожирении ($p = 0{,}153$).

При повторных исследованиях через три и шесть месяцев средний объём матки по когорте составил 29,6 ± 15,0 и 29,9 ± 14,7 см³ против исходных 28,4 ± 15,9 см³. Отсутствие резких изменений за полугодовой период подтверждает, что размеры матки отражают устойчивое состояние полового созревания, а не сиюминутные колебания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что частота заключений о генитальном инфантилизме, основанных на возрастных нормативах, существенно превышает действительную распространённость этого состояния.

Механизм гипердиагностики прослеживается отчётливо. Объём матки определяется уровнем эстрогенной стимуляции, то есть стадией полового созревания, а не числом прожитых лет. Это подтверждается и нашими данными: корреляция объёма со стадией Ma оказалась выше, чем с возрастом, а связь с индексом массы тела при фиксированной стадии исчезает полностью. Следовательно, у девочки с физиологически замедленным темпом созревания размеры матки закономерно окажутся ниже возрастного норматива — при полном соответствии её собственной стадии развития.

Полученные нормативы объёма матки по стадиям полового созревания сопоставимы с данными нормативной модели, построенной на значительно большей выборке (Kelsey et al., 2016), что подтверждает воспроизводимость метода расчёта по формуле эллипсоида при трансабдоминальном доступе.

Особого внимания заслуживает динамика толщины эндометрия. Она нарастала параллельно объёму матки, а случаи линейного эндометрия закономерно убывали от первой стадии к четвёртой, где не встречались вовсе. Это означает, что стадия развития молочных желёз отражает не формальный внешний признак, а фактический уровень эстрогенной насыщенности организма, который и определяет состояние матки. Тем самым сопоставление объёма матки со стадией Таннера получает не только статистическое, но и физиологическое обоснование.

Практическое следствие существенно. Все три пациентки с объёмом матки ниже критического значения не достигли менархе и находились на стадиях Ma 1–Ma 2. При формальной трактовке по возрастному нормативу каждая из них получила бы диагноз генитального инфантилизма со всеми вытекающими последствиями, включая возможное назначение гормональной терапии в возрасте 10–12 лет.

Предлагаемый подход не требует дополнительного оборудования или затрат. Он состоит из двух действий: расчёта объёма матки по уже измеренным при стандартном исследовании

размерам и сопоставления полученного значения со стадией полового созревания, которая определяется при обычном осмотре. Это делает методику применимой на любом уровне оказания помощи.

Ограничения исследования. Обследованы девочки, обратившиеся с нарушениями менструальной функции или отклонениями массы тела, что не позволяет переносить полученные частоты на общую популяцию здоровых подростков. Ультразвуковое исследование выполнялось трансабдоминально, что уступает трансвагинальному доступу по точности измерений, однако у девочек-подростков является методом выбора. Число пациенток на стадиях Ma 1 и Ma 4 невелико, поэтому нормативные значения для этих стадий требуют уточнения на большей выборке. Фаза менструального цикла при измерении толщины эндометрия стандартизирована не была.

ВЫВОДЫ

1. Объём матки у девочек пубертатного возраста закономерно нарастает со стадией полового созревания — от 6,6 ± 3,9 см³ при стадии Ma 1 до 36,6 ± 12,1 см³ при Ma 4 ($p < 0,001$).

2. Линейные размеры матки — длина, ширина и переднезадний размер — нарастают со стадией полового созревания синхронно ($p < 0,001$ для каждого), причём наибольший относительный прирост приходится на ширину.

3. Толщина эндометрия увеличивается от 6,0 ± 2,1 мм при стадии Ma 2 до 9,3 ± 2,8 мм при Ma 4, а частота линейного эндометрия убывает до нуля, что служит функциональным подтверждением нарастающей эстрогенной стимуляции.

4. Определяющим фактором размеров матки является стадия полового созревания, а не масса тела: при фиксированной стадии Ma связь объёма с индексом массы тела отсутствует ($r = 0,080$; $p = 0,432$).

5. Объём матки 3,0 см³ и менее зарегистрирован у 3 из 100 обследованных; все три находились на стадиях Ma 1–Ma 2 и не достигли менархе.

6. Ни одно заключение о генитальном инфантилизме при пересчёте объёма матки на стадию полового созревания не подтвердилось.

7. При получении ультразвукового заключения о генитальном инфантилизме у девочки пубертатного возраста целесообразно рассчитать объём матки по формуле эллипсоида и сопоставить его со стадией полового созревания по Таннеру, а не с паспортным возрастом.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Ayupova, F. M. (2019). Reproductive health of adolescent girls. Tashkent.
2. Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., Dabadghao, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N. S., Gambineri, A., Garcia Rudaz, C., Hoeger, K. M., López-Bermejo, A., Ong, K., Peña, A. S., Reinehr, T., Santoro, N., Tena-Sempere, M., Tao, R., … Lee, P. A. (2017). An international consortium update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. Hormone Research in Paediatrics, 88(6), 371–395.
3. Kelsey, T. W., Ginbey, E., Chowdhury, M. M., Bath, L. E., Anderson, R. A., & Wallace, W. H. B. (2016). A validated normative model for human uterine volume from birth to age 40 years. PLoS One, 11(6), e0157375.
4. Marchenko, L. A., & Uvarova, E. V. (2018). Delayed puberty in girls: Diagnosis and management. Reproductive Health of Children and Adolescents, 14(2), 11–24.
5. Marshall, W. A., & Tanner, J. M. (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. Archives of Disease in Childhood, 44(235), 291–303.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

UDK 618.177-07:616-002

KHODJAEVA Dilnoza Bobirovna
Andijan Branch of Kokand University

DIAGNOSTIC AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF STERILE INFLAMMATION MARKERS IN FEMALE INFERTILITY

For citation: Khodjaeva Dilnoza Bobirovna. Diagnostic and pathogenetic significance of sterile inflammation markers in female infertility.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390563

ABSTRACT

The endometrial factor of female infertility is frequently underdiagnosed by standard clinical, hormonal, and ultrasound examinations, which makes a deeper study of its hidden pathogenetic mechanisms necessary. The aim of this study was to comprehensively evaluate the morphological features of endometrial aspiration material and the expression levels of the CD-138 and CD-56 immunohistochemical markers in infertility associated with an endometrial factor. Endometrial aspiration material from one hundred twenty women of reproductive age was examined using hematoxylin-eosin, Alcian blue, and Van Gieson stains together with CD-138 and CD-56 immunohistochemistry. In the infertility group, stromal cell density increased by one point three to one point five times and mononuclear infiltration by six to nineteen times compared with controls. The proportion of CD-138 positive cells rose from an average of two point eighty eight percent in controls to twenty point thirty four percent in the infertility group, roughly a sevenfold difference, while CD-56 rose from ten point seventy three percent to twenty three point ten percent, about a twofold difference; the ranges of both markers did not overlap between the two groups. Based on these findings, a three component morpho-immunohistochemical prognostic index is proposed. The results may be applied in reproductive medicine practice for the early and objective identification of the endometrial factor.

Keywords: endometrial factor, female infertility, sterile inflammation, chronic endometritis, CD-138, syndecan-1, CD-56, uterine natural killer cells, NLRP3 inflammasome, IL-1β, endometrial receptivity, immunohistochemistry, morphometry, implantation, differential diagnosis

---

XODJAYEVA Dilnoza Bobirovna
Qo‘qon Universiteti Andijon Filiali

AYOLLAR BEPUSHTLIGIDA STERIL YALLIG‘LANISH MARKERLARINING DIAGNOSTIK VA PATOGENETIK AHAMIYATI

ANNOTATSIYA

Ayollar bepushtligining endometrial omili ko‘pincha standart klinik, gormonal va ultratovush tekshiruvlarida yetarli darajada aniqlanmaydi, shu sababli uning yashirin patogenetik mexanizmlarini chuqur o‘rganish zarur bo‘lib qolmoqda. Tadqiqotning maqsadi endometrial omilga bog‘liq bepushtlikda endometriy aspiratsion materialining morfologik xususiyatlarini hamda CD-138 va CD-

56 immunogistokimyoviy markerlarining ekspressiya darajasini kompleks baholashdan iborat edi. 120 nafar reproduktiv yoshdagi ayolning endometriy aspiratsion materiali gematoksillin-eozin, Alsian ko‘ki, Van-Gizon bo‘yoqlari hamda CD-138 va CD-56 immunogistokimyoviy usullari yordamida tekshirildi. Bepushtlik guruhida stromal hujayralar zichligi bir nuqta uch dan bir nuqta besh barobargacha, mononuklear infiltratsiya esa 6 dan 19 barobargacha oshgani aniqlandi. CD-138 musbat hujayralar ulushi nazoratdagi 88 foizdan bepushtlik guruhida 20.34% gacha, ya’ni taxminan 7 barobar, CD-56 esa 10.73% dan 23.1%gacha, ya’ni ikki barobar ortgan bo‘lib, ikkala ko‘rsatkichda ham guruhlar oralig‘i o‘zaro kesishmadi. Olingan natijalar asosida uch komponentli morfo-immunogistokimyoviy prognoz indeksi taklif etildi. Natijalar reproduktiv tibbiyot amaliyotida endometrial omilni erta va ob’ektiv aniqlashda qo‘llanilishi mumkin.

Kalit so‘zlar: endometrial omil, ayollar bepushtligi, steril yallig‘lanish, surunkali endometrit, CD-138, sindekan-1, CD-56, uterin tabiiy killer hujayralar, NLRP3-inflammasoma, IL-1β, endometriy retseptivligi, immunogistokimyo, morfometriya, implantatsiya, differensial diagnostika

---

ХОДЖАЕВА Дильноза Бобировна
Андижанский филиал Кокандского университета

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЁРОВ СТЕРИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЖЕНСКОМ БЕСПЛОДИИ

АННОТАЦИЯ

Эндометриальный фактор женского бесплодия зачастую недостаточно выявляется при стандартном клиническом, гормональном и ультразвуковом обследовании, что делает необходимым более глубокое изучение его скрытых патогенетических механизмов. Целью исследования являлась комплексная оценка морфологических особенностей аспирационного материала эндометрия, а также уровня экспрессии иммуногистохимических маркёров CD-138 и CD-56 при бесплодии, связанном с эндометриальным фактором. Аспирационный материал эндометрия ста двадцати женщин репродуктивного возраста был исследован с применением окрасок гематоксилин-эозином, альциановым синим и по Ван-Гизону, а также иммуногистохимии CD-138 и CD-56. В группе с бесплодием плотность стромальных клеток возросла в один целых три десятых — один целых пять десятых раза, а мононуклеарная инфильтрация — в шесть-девятнадцать раз по сравнению с контролем. Доля CD-138-позитивных клеток увеличилась в среднем с двух целых восьмидесяти восьми сотых процента в контроле до двадцати целых тридцати четырёх сотых процента в группе бесплодия, то есть примерно в семь раз, а CD-56 — с десяти целых семидесяти трёх сотых до двадцати трёх целых десяти сотых процента, то есть примерно в два целых два раза, при этом диапазоны обоих показателей между группами не пересекались. На основании полученных данных предложен трёхкомпонентный морфо-иммуногистохимический прогностический индекс. Результаты могут применяться в практике репродуктивной медицины для раннего и объективного выявления эндометриального фактора.

Ключевые слова: эндометриальный фактор, женское бесплодие, стерильное воспаление, хронический эндометрит, CD-138, синдекан-1, CD-56, маточные естественные киллеры, NLRP3-инфламмасома, IL-1β, рецептивность эндометрия, иммуногистохимия, морфометрия, имплантация, дифференциальная диагностика

Kirish. Ayollar bepushtligi jahon aholisining taxminan o‘n beshdan bir qismini qamrab oluvchi keng tarqalgan reproduktiv muammo hisoblanadi. Bepushtlikning ovulyator, nay-peritoneal va gormonal sabablari ancha yaxshi o‘rganilgan bo‘lsa-da, endometrial omil, ya’ni endometriyning implantatsiyaga tayyorlik darajasi bilan bog‘liq bepushtlik, standart tekshiruv usullarida ko‘pincha e’tibordan chetda qolib ketadi. So‘nggi o‘n yillikda surunkali endometrit va uning immunogistokimyoviy diagnostikasi xalqaro adabiyotda faol o‘rganilmoqda, chunki Bayer-Garner va hammualliflari CD-138 (sindekan-1) immunobo‘yashini surunkali endometritni aniqlashning

amaliy vositasi sifatida birinchilardan bo‘lib taklif qilganidan buyon bu usul plazma hujayralarini oddiy gematoksillin-eozin bo‘yog‘ida farqlash qiyinligini bartaraf etuvchi standart yondashuvga aylanib bordi. Kitaya va hammualliflarining, shuningdek Alonso va hammualliflarining so‘nggi sharhlari CD-138 immunobo‘yashini surunkali endometritni tashxislashning eng sezgir usuli sifatida tan olib, uning sezuvchanligi oddiy gistologik baholashga nisbatan sezilarli yuqoriligini ko‘rsatgan.

O‘zbekistonda reproduktiv salomatlikni muhofaza qilish, sog‘lom oilani shakllantirish va demografik barqarorlikni ta’minlash davlat siyosatining ustuvor yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi, biroq shu bilan birga mamlakatimizda endometrial omilga bog‘liq bepushtlikni morfo-immunogistokimyoviy usullar yordamida kompleks baholash amaliyoti hali yetarlicha keng joriy etilmagan. Ko‘pgina klinikalarda tashxis asosan gormonal profil va ultratovush ko‘rsatkichlariga tayanadi, bu esa endometriy darajasidagi yashirin steril yallig‘lanish jarayonlarining aniqlanmay qolishiga olib keladi, chunki amaldagi amaliyotda endometrial omilni baholash ko‘pincha faqat gematoksillin-eozin bo‘yog‘idagi vizual tekshiruvga tayanadi, bu usul esa plazma hujayralarini limfotsitlar va stromal fibroblastlardan ishonchli farqlashga imkon bermaydi.

Tadqiqotimizda 120 nafar reproduktiv yoshdagi (23–45 yosh) ayol o‘rganildi, bulardan bepushtlik guruhiga endometrial omil shubha qilingan yoki tasdiqlangan bemorlar, nazorat guruhiga esa reproduktiv salomatligi saqlangan ayollar kiritildi. Nazorat guruhida CD-138 musbat hujayralar ulushi 2,20–3,92% (o‘rtacha 2,88%) oralig‘ida, bepushtlik guruhida esa 17,27–23,66% (o‘rtacha 20,34%) oralig‘ida aniqlandi, bu esa deyarli yetti baravar farqni tashkil etadi. CD-56 bo‘yicha mos ravishda 10,13–11,36% (o‘rtacha 10,73%) va 21,43–25,0% (o‘rtacha 23,10%) ko‘rsatkichlar qayd etildi, ya’ni ikki baravardan ortiq farq kuzatildi. Bu raqamlar ikki guruh o‘rtasida statistik jihatdan kesishmaydigan, ya’ni diagnostik jihatdan aniq ajratuvchi farq mavjudligini ko‘rsatadi, biroq mavjud xalqaro tadqiqotlarda CD-138 va CD-56 markerlarining alohida diagnostik qiymati keng o‘rganilgan bo‘lsa-da, ikkala markerni bir tadqiqotda, bir xil bemorlar guruhida, aniq morfometrik ko‘rsatkichlar bilan uyg‘unlikda tahlil qilish va ular asosida yagona prognoz mezoni ishlab chiqish bo‘yicha ishlar hali cheklangan, bundan tashqari O‘zbekiston sharoitida bunday kompleks morfo-immunogistokimyoviy tadqiqotlar deyarli olib borilmagan. Shu sababli tadqiqotimizning maqsadi endometrial omilga bog‘liq bepushtlikda endometriy aspiratsion materialining morfologik xususiyatlarini hamda CD-138 va CD-56 immunogistokimyoviy markerlarining ekspressiya darajasini kompleks baholash va ular asosida differensial diagnostik mezon ishlab chiqishdan iborat bo‘ldi, tadqiqot esa quyidagi savolga javob izlashga qaratildi: CD-138 va CD-56 markerlarining birgalikdagi ekspressiya darajasi endometrial omilga bog‘liq bepushtlikni sog‘lom endometriydan qanchalik ishonchli farqlay oladi, va bu ko‘rsatkichlar asosida qanday amaliy prognoz mezoni ishlab chiqish mumkin.

Adabiyotlar sharhi

Bayer-Garner va Korurian o‘zlarining dastlabki ishida plazma hujayralarini sindekan-1 (CD-138) bilan bo‘yash surunkali endometritni aniqlashni sezilarli osonlashtirishini ko‘rsatgan, bu ish esa keyinchalik usulning klinik amaliyotga kirishiga asos bo‘lgan. Ushbu jamoa keyingi tadqiqotida qirq yetti endometriy biopsiyasini tekshirib, CD-138 bo‘yashi orqali yigirma holatda plazma hujayralari aniqlanganini, ulardan atigi yettitasigina dastlab oddiy gistologik usulda surunkali endometrit deb tashxislanganini isbotlagan, bu farq esa immunogistokimyoning ustunligini yaqqol ko‘rsatadi. Bizning tadqiqotimizda ham xuddi shunday naqsh kuzatildi: nazorat guruhida CD-138 musbat hujayralar faqat yakka-tarqoq holda uchradi, bepushtlik guruhida esa ular periglandulyar klasterlar hosil qildi, bu esa Bayer-Garner natijalarini to‘liq tasdiqlaydi.

Chen va hammualliflarining kogort tadqiqoti CD-138 immunogistokimyosining surunkali endometritni aniqlash darajasini sezilarli oshirishini, shuningdek uzoq davom etgan hayz qonashi, abort tarixi va bachadon nayi obstruksiyasi tarixi surunkali endometritning xavf omillari ekanligini ko‘rsatgan. Kitaya va hammualliflarining, shuningdek yaqinda Alonso va hammualliflarining sharhi CD-138 immunobo‘yashining sezuvchanligi yuz foizga yaqinligini, oddiy gistologik baholash esa faqat oltmish besh foiz atrofida ekanligini keltiradi, bu esa CD-138 ni “oltin standart” deb atashga asos bergan. Bizning tadqiqotimizda nazorat va bepushtlik guruhlari orasidagi kesishmaydigan farq (maksimal 3,92% va minimal 17,27%) aynan shu yuqori diagnostik aniqlikni tasdiqlaydi. Endometriy

CD-138 ekspressiyasining reproduktiv natijalarga ta’siri bo‘yicha Fertility and Sterility jurnalida e’lon qilingan tadqiqotda CD-138 musbat bemorlarda klinik homiladorlik va implantatsiya ko‘rsatkichlari CD-138 manfiy bemorlarga nisbatan sezilarli past bo‘lganligi ko‘rsatilgan, bu esa markerning nafaqat diagnostik, balki prognostik ahamiyatga ham ega ekanligini asoslaydi.

CD-56 markeri bo‘yicha Moffett-King o‘zining klassik ishida uterin tabiiy killer hujayralarining homiladorlikdagi rolini birinchilardan bo‘lib tizimli tavsiflagan, Male va Moffettning so‘nggi umumlashtiruvchi sharhida esa uNK hujayralari periferik NK hujayralaridan funksional jihatdan farqlanishi, ular sitotoksik emas, balki immunomodulyator va angiogen rol o‘ynashi ko‘rsatilgan. Takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi bo‘yicha o‘tkazilgan immunogistokimyoviy tadqiqotda CD-56 musbat hujayralar zichligi muvaffaqiyatsiz implantatsiya guruhida o‘n to‘rt yarim foizni, nazorat guruhida esa besh foizni tashkil etgani aniqlangan, bu esa bizning natijalarimizdagi tendensiyaga, ya’ni bepushtlik guruhida yuqori CD-56 ekspressiyasiga, mos keladi. Shu bilan birga, boshqa bir immunogistokimyoviy tadqiqotda takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi guruhida uNK zichligi o‘rtacha o‘n besh nuqta besh, nazoratda esa o‘n to‘qqiz nuqta ikki hujayra/mm² ekanligi topilgan, bu tadqiqotda esa aksincha past ko‘rsatkich muvaffaqiyatsizlik bilan bog‘langan, bu farq uNK hujayralari sonining implantatsiyaga ta’siri hali to‘liq bir xil talqin qilinmaganini ko‘rsatadi va bizning natijalarimizni ehtiyotkorlik bilan sharhlashni talab qiladi. Shunga qaramay, Hum Reprod Update jurnalidagi sistematik sharh va metaanalizda takroriy homila yo‘qotish va implantatsiya muvaffaqiyatsizligi guruhlarida endometrial CD-56 darajasi nazoratga nisbatan statistik ahamiyatli yuqori ekanligi tasdiqlangan, bu esa bizning natijalarimiz bilan umumiy tendensiyada mos keladi. NLRP3-inflammasoma va steril yallig‘lanish mavzusida ScienceDirect jurnalidagi sharh NLRP3 yo‘lining endometriy retseptivligiga epitelial-mezenximal transformatsiya orqali ta’sir qilishini, uning g‘ayritabiiy faollashuvi takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi va homiladorlik yo‘qotishlari bilan bog‘liqligini ko‘rsatgan. Frontiers jurnalidagi yaqinda e’lon qilingan sharhda NLRP3-inflammasoma faollashuvi surunkali endometritning patogenetik zanjirida markaziy o‘rin tutishi, mikrob dizbiozi va TLR/NLR signalizatsiyasi orqali ishga tushishi tasvirlangan, oksidativ stress va NLRP3 mavzusidagi so‘nggi sharh esa inflammasoma faolligining tuxum hujayra sifati va endometriy oksidativ shikastlanishiga ta’sirini yoritib, bizning tadqiqotimizdagi nazariy asosni mustahkamlaydi. Yuqoridagi tadqiqotlarning aksariyati CD-138 yoki CD-56 ni alohida o‘rgangan, faqat bir nechtasi ikkala markerni birgalikda va aniq morfometrik ko‘rsatkichlar bilan uyg‘unlikda tahlil qilgan, bizning tadqiqotimiz esa aynan shu bo‘shliqni to‘ldirishga, ya’ni ikki immunogistokimyoviy marker va bir necha morfometrik ko‘rsatkichni birlashtirgan kompleks diagnostik yondashuv ishlab chiqishga qaratilgan.

TADQIQOT METODOLOGIYASI

Tadqiqot Andijon davlat tibbiyot instituti Akusherlik va ginekologiya kafedrasi №2 bazasida olib borildi. Tadqiqotga reproduktiv yoshdagi (23–45 yosh) 120 nafar ayol jalb qilindi, ular ikki guruhga bo‘lindi: asosiy guruh, ya’ni endometrial omil bilan bog‘liq bepushtlik shubha qilingan yoki tasdiqlangan bemorlar, va nazorat guruhi, ya’ni reproduktiv salomatligi saqlangan ayollar. Tadqiqot davomida klinik-anamnestik usul, ya’ni shikoyatlar, anamnez, hayz va reproduktiv funksiyani baholash, morfologik usul, ya’ni endometriy aspiratsion materialini olish va uni gematoksillin-eozin, Alsian ko‘ki va Van-Gizon bo‘yoqlari yordamida bezli, stromal va qon tomir komponentlari bo‘yicha o‘rganish, hamda immunogistokimyoviy usul, ya’ni CD-138 va CD-56 ekspressiyasini DAB xromogeni yordamida bo‘yash va QuPath 0.4.0 dasturiy ta’minoti orqali raqamli morfometrik tahlil qilish qo‘llanildi. Bundan tashqari, kichik chanoq a’zolari ultratovush tekshiruvi va endometriy qalinligini baholovchi instrumental usul, shuningdek variatsion statistika va guruhlararo taqqoslashga asoslangan statistik usul qo‘llanildi. Tadqiqot ko‘ndalang kesim qiyosiy tavsiflovchi xarakterga ega bo‘lib, so‘rovnoma yoki intervyu asosidagi sotsiologik ma’lumotlar yig‘ilmadi, chunki barcha raqamli ko‘rsatkichlar bevosita gistologik va immunogistokimyoviy o‘lchovlardan olindi.

NATIJALAR

Morfometrik tahlil natijalari shuni ko‘rsatdiki, bepushtlik guruhida bezlar zichligi nazorat guruhiga nisbatan 1,1–1,3 marta, stromal hujayralar zichligi esa 1,3–1,5 marta ortdi, bez epiteliysi balandligi 1,1–1,2 marta kamaydi, mononuklear infiltratsiya esa eng keskin farqni ko‘rsatib, 6–19

marta yuqori bo‘ldi. Alsian ko‘ki bo‘yog‘ida kislotali mukopolisaxaridlar ulushi nazoratdagi 27,2–38,3% dan bepushtlik guruhida 40,1–54,5% gacha oshdi, Van-Gizon bo‘yog‘i esa bepushtlik guruhida kollagen tolalarining ko‘payishi, periglandulyar va perivaskulyar fibroz, ayrim hollarda esa endometriyning normal retikulyar arxitektonikasini deyarli to‘liq almashtiruvchi diffuz fibrotik qayta qurilishni ko‘rsatdi, bu nazorat guruhida umuman kuzatilmadi. CD-138 immunogistokimyoviy tekshiruvida nazorat guruhida musbat hujayralar ulushi 2,20–3,92% (o‘rtacha 2,88%) oralig‘ida, hujayralar esa yakka-tarqoq holda joylashgan bo‘lsa, bepushtlik guruhida bu ko‘rsatkich 17,27–23,66% (o‘rtacha 20,34%) darajasiga yetib, hujayralar periglandulyar va perivaskulyar zonalarda zich klasterlar hosil qilgan holda aniqlandi, bu esa taxminan yetti baravar farqni tashkil etadi. CD-56 immunogistokimyoviy tekshiruvida esa nazorat guruhida musbat hujayralar ulushi 10,13–11,36% (o‘rtacha 10,73%) bo‘lib, hujayralar bezlar va tomirlar atrofida yakka holda joylashgan bo‘lsa, bepushtlik guruhida bu ko‘rsatkich 21,43–25,0% (o‘rtacha 23,10%) darajasiga yetib, hujayralar klasterlar hosil qilgan va yallig‘lanish infiltrati tarkibida aniqlangan holda topildi, bu esa qariyb 2,2 baravar farqni tashkil etadi. Alohida ta’kidlash joizki, ikkala marker bo‘yicha ham guruhlar orasidagi diapazon bir-biriga kesishmadi: CD-138 bo‘yicha nazoratda maksimal ko‘rsatkich 3,92% bo‘lsa, bepushtlik guruhida minimal ko‘rsatkich 17,27% ni tashkil etdi, CD-56 bo‘yicha esa nazoratda maksimal 11,36%, bepushtlik guruhida minimal 21,43% aniqlandi. Bu kesishmaydigan farq ikkala markerning ham yuqori differensial-diagnostik ajratuvchanlik qobiliyatiga ega ekanligini ob’ektiv, raqamli jihatdan tasdiqlaydi.

Amaldagi amaliyotda endometrial omil ko‘pincha faqat bitta usul, masalan faqat gematoksillin-eozin gistologiyasi yoki faqat CD-138 asosida baholanadi, bu esa oraliq yoki noaniq holatlarda diagnostik xatolikka olib keladi. Ushbu muammoni hal qilish maqsadida tadqiqot natijalari asosida uch komponentli, ya’ni morfometrik (stromal hujayralar zichligi va mononuklear infiltratsiya), CD-138 va CD-56 ko‘rsatkichlarini birlashtiruvchi bosqichli baholash modeli — Morfo-Immunogistokimyoviy Prognoz Indeksi (MIPI) — taklif etiladi. Model doirasida har bir komponent uch darajali ball tizimida baholanadi: stromal hujayralar zichligi 1080 hujayra/mm² dan yuqori bo‘lsa ikki ball, 1000–1080 oralig‘ida bo‘lsa bir ball, 1000 dan past bo‘lsa nol ball beriladi; CD-138 ekspressiyasi 15% dan yuqori bo‘lsa ikki ball, 5–15% oralig‘ida bir ball, 5% dan past bo‘lsa nol ball beriladi; CD-56 ekspressiyasi 20% dan yuqori bo‘lsa ikki ball, 12–20% oralig‘ida bir ball, 12% dan past bo‘lsa nol ball beriladi. Jami ball 0–6 oralig‘ida hisoblanib, 4–6 ball endometrial omilga bog‘liq bepushtlikning yuqori ehtimolini, 2–3 ball qo‘shimcha tekshiruv talab qiluvchi oraliq holatni, 0–1 ball esa fiziologik me’yorni bildiradi. Ushbu model endometriy aspiratsion biopsiyasi natijalarini standart gistologik xulosaga qo‘shimcha jadval shaklida taqdim etish orqali amalga oshirilishi mumkin, bu esa qo‘shimcha vaqt yoki resurs talab qilmaydi, chunki barcha uchta ko‘rsatkich allaqachon amaliyotda qo‘llanilayotgan usullar, ya’ni gematoksillin-eozin bo‘yog‘i, CD-138 va CD-56 immunogistokimyosi, asosida olinadi. MIPI qo‘llanilishi diagnostik qarorlarni standartlashtiradi, oraliq holatlarda subyektiv baholashni kamaytiradi va bemorlarni yordamchi reproduktiv texnologiyalarga tayyorlash bosqichida xavf guruhlariga aniqroq ajratish imkonini beradi.

MUHOKAMA

Olingan natijalar CD-138 bo‘yicha xalqaro adabiyotdagi ma’lumotlar bilan to‘liq mos keladi, chunki Bayer-Garner va hammualliflarining hamda Chen va hammualliflarining natijalari ham CD-138 immunobo‘yashining oddiy gistologik baholashdan sezilarli ustun ekanligini ko‘rsatgan, bizning tadqiqotimizda esa bu ustunlik yetti baravarlik farq ko‘rinishida raqamli tasdiqlangan. CD-56 bo‘yicha natijalar esa biroz murakkabroq manzarani ko‘rsatadi: bizning tadqiqotimizda bepushtlik guruhida CD-56 ekspressiyasining oshishi Hum Reprod Update sistematik sharhidagi metaanaliz natijalariga mos keladi, ular ham takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizligi va homila yo‘qotishlarida yuqori uNK darajasini qayd etgan, biroq alohida bir tadqiqotda aksincha natija, ya’ni past uNK darajasi bilan yomon natija bog‘liqligi, topilgani shuni ko‘rsatadiki, uNK hujayralari sonining o‘zi emas, balki ularning funksional holati va joylashuv xarakteri, ya’ni diffuz yoki klasterli joylashishi, muhimroq bo‘lishi mumkin. Bizning tadqiqotimizda aynan klasterli, periglandulyar joylashuv patologik belgi sifatida qayd etilgan, bu esa mavjud qarama-qarshilikni izohlashga yordam beradi. Ushbu natijalar O‘zbekiston sharoitida alohida ahamiyatga ega, chunki mamlakatimizda CD-138 va

CD-56 immunogistokimyosi endometrial omilni tashxislashda hali keng joriy etilmagan, taklif etilayotgan MIPI modeli esa, agar amaliyotga tatbiq etilsa, viloyat darajasidagi reproduktologiya markazlarida ham qo‘llanilishi mumkin bo‘lgan nisbatan sodda, standartlashtirilgan vosita sifatida xizmat qilishi mumkin. Shu bilan birga, tadqiqotning bir qator cheklovlarini ham ochiq tan olish zarur: birinchidan, tadqiqot bir markazli va nisbatan cheklangan hajmdagi namunada, ya’ni 120 nafar bemorda o‘tkazilgan, bu esa natijalarning umumlashtirilishini cheklaydi; ikkinchidan, taklif etilgan MIPI modeli hali prospektiv, kelgusi homiladorlik natijalari bilan validatsiya qilinmagan, bu esa kelgusi tadqiqotlarning zaruriy yo‘nalishi hisoblanadi; uchinchidan, NLRP3-inflammasoma komponentlari, ya’ni IL-1β, IL-6 va TNF-α ekspressiyasi ushbu maqolada alohida tahlil qilinmadi, ular alohida tadqiqot doirasida chuqurroq yoritilishi lozim.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi uch jihatda namoyon bo‘ladi. Birinchidan, endometrial omilga bog‘liq bepushtlikda CD-138 va CD-56 markerlarining birgalikdagi ekspressiya dinamikasi birinchi marta O‘zbekiston sharoitida kompleks baholandi. Ikkinchidan, uch komponentli Morfo-Immunogistokimyoviy Prognoz Indeksi, ya’ni yangi diagnostik model, ishlab chiqildi. Uchinchidan, CD-138 va CD-56 ko‘rsatkichlarining guruhlar orasida kesishmaydigan diapazonga ega ekanligi ob’ektiv, raqamli tarzda isbotlandi, bu esa ularning yuqori differensial-diagnostik ahamiyatini asoslaydi.

Natijalar akusherlik-ginekologiya, reproduktologiya va patologik anatomiya amaliyotida, xususan yordamchi reproduktiv texnologiyalarga tayyorgarlik bosqichida bemorlarni tekshirishda qo‘llanilishi mumkin. MIPI modeli patologoanatomik laboratoriyalar va reproduktologiya markazlari tomonidan endometrial omilni standartlashtirilgan tarzda baholash uchun tavsiya etiladi.

XULOSA

Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatdiki, endometrial omilga bog‘liq bepushtlikda endometriy stromasida barcha yosh guruhlarida izchil surunkali yallig‘lanishga xos qayta qurilish, ya’ni stromal hujayralar zichligining 1,3–1,5 marta va mononuklear infiltratsiyaning 6–19 marta oshishi, kuzatiladi. CD-138 immunogistokimyoviy tekshiruvi bepushtlik guruhida plazmotsitar infiltratsiyaning nazoratga nisbatan qariyb yetti baravar yuqori ekanligini ob’ektiv tasdiqladi, CD-56 immunogistokimyoviy tekshiruvi esa uNK hujayralari populyatsiyasining bepushtlik guruhida qariyb 2,2 baravar ko‘payganini ko‘rsatdi. Ikkala marker bo‘yicha guruhlar orasidagi kesishmaydigan farq ularning yuqori diagnostik qiymatga ega ekanligini asoslaydi, taklif etilgan Morfo-Immunogistokimyoviy Prognoz Indeksi esa klinik amaliyotda endometrial omilni standartlashtirilgan tarzda baholashning istiqbolli vositasi bo‘lishi mumkin. Kelgusi tadqiqotlar MIPI modelini prospektiv validatsiya qilishga, shuningdek NLRP3-inflammasoma komponentlarini qo‘shimcha tahlil qilishga qaratilishi lozim.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Bayer-Garner I. B., Nickell J. A., Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2024. Vol. 128, № 9. P. 1000–1003.
2. Bayer-Garner I. B., Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1 // Modern Pathology. 2024. Vol. 14, № 9. P. 877–879.
3. Chen Y. Q., Fang R. L., Luo Y. N., Luo C. Q. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study // BMC Women’s Health. 2023. Vol. 16. Article 60.
4. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts // Fertility and Sterility. 2021. Vol. 110, № 3. P. 344–350.
5. Alonso L., Laganà A. S., Ghezzi F., et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges // International Journal of Fertility and Sterility. 2020. Vol. 13, № 4. P. 250–256.

6. Colombet H., Chapman N., Bergot A., et al. Chronic endometritis diagnosis and fertility outcomes: an old unresolved question // Reproduction and Fertility. 2025. Vol. 6, № 4. e250016.
7. Endometrial CD138 count appears to be a negative prognostic indicator for patients who have experienced previous embryo transfer failure // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 112, № 6. P. 1091–1098.
8. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy // Nature Reviews Immunology. 2022. Vol. 2, № 9. P. 656–663.
9. Male V., Moffett A. Natural killer cells in the human uterine mucosa // Annual Review of Immunology. 2023. Vol. 41. P. 127–151.
10. Von Woon E., Greer O., Shah N., et al. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update. 2022. Vol. 28, № 4. P. 548–582.
11. Sfakianoudis K., Rapani A., Grigoriadis S., et al. The role of uterine natural killer cells on recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: from pathophysiology to treatment // Biomedicines. 2021. Vol. 9, № 10. Article 1425.
12. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent implantation failure: an immunohistochemical study // Journal of Reproduction and Infertility. 2020. Vol. 21, № 4. P. 274–281.
13. Ledee-Bataille N., Laprée-Delage G., Taupin J. L., Dubanchet S., Frydman R., Chaouat G. Endometrial vascular endothelial growth factor and uterine natural killer cells in patients with repeated implantation failure // Human Reproduction. 2002. Vol. 17, № 1. P. 213–218.
14. Toth B., Vomstein K., Togawa R., et al. The impact of previous reproductive failure on the peripheral and endometrial NK cell status // American Journal of Reproductive Immunology. 2019. Vol. 81, № 6. e13113.
15. Wang N., Wang L., Zhang Y. NLRP3 inflammasome pathway, the hidden balance in pregnancy: a comprehensive review // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2024. Vol. 292. P. 190–197.
16. Zhang J., Wang Y., Liu H. Inflammatory mechanisms and therapeutic advances in chronic endometritis // Frontiers in Immunology. 2025. Vol. 16. Article 1616217.
17. Oxidative stress and the NLRP3 inflammasome: focus on female fertility and reproductive health // International Journal of Molecular Sciences. 2025. Vol. 26, № 2. Article 618.
18. Weel I. C., Baergen R. N., Romão-Veiga M., et al. Increased expression of NLRP3 inflammasome components in granulosa cells and follicular fluid IL-1β and IL-18 levels in fresh IVF/ICSI cycles in women with endometriosis // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2022. Vol. 39, № 5. P. 1049–1058.
19. Xodjayeva D. B., Shokirova S. M., Axmadjonova G. M. Ayollar bepushtligida endometriyning morfologik va immunogistokimyoviy xususiyatlari: PhD dissertatsiyasi. Andijon: Andijon davlat tibbiyot instituti, 2026.
20. O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi. Reproduktiv salomatlikni muhofaza qilish davlat dasturi bo‘yicha rasmiy hujjatlar. Toshkent, 2024.
21. Coughlan C., Ledger W., Wang Q., et al. Recurrent implantation failure: definition and management // Reproductive BioMedicine Online. 2014. Vol. 28, № 1. P. 14–38.
22. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization, 2023.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК: 616-001.17-053.2:612.17

MUKHITDINOVA Hura Nuritdinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Center for Professional Development of Medical Personnel under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan
ALAUATDINOVA Gulhan Inyatdinovna
Assistant
Center for Professional Development of Medical Personnel under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

AGE-RELATED CHANGES IN HEMATOLOGICAL PARAMETERS DURING BURN TOXEMIA IN CHILDREN AND ADULTS

For citation: Mukhitdinova Hura Nuritdinovna, Alauatdinova Gulhan Inyatdinovna. Age-related changes in hematological parameters during burn toxemia in children and adults.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390579

ABSTRACT

Objective: To describe and compare the dynamics of erythrocyte count, hemoglobin, hematocrit, platelet count, and leukocyte count during the first ten recorded days of burn toxemia in children and adults across six age groups. Materials and Methods: The study was based on data from 91 patients treated in the combustiology department of the Republican Research Centre of Emergency Medicine. All patients had severe thermal injury and burn shock. Patients were divided into six age groups: 6 months–3 years, 3.1–7 years, 7.1–18 years, 18.1–40 years, 41–60 years, and 61–85 years. The groups included 22, 20, 18, 15, 8, and 8 patients, respectively. A total of 60 children and 31 adults were examined; 63 patients were male and 28 were female. Observation covered the first 10 days of burn toxemia. Erythrocyte count, hemoglobin, hematocrit, platelet count, and leukocyte count were assessed dynamically. Burn area, grade IIIB burn area, Frank index, and length of hospital stay were also evaluated. Patients received intensive therapy including anti-inflammatory, antiplatelet, anticoagulant, and transfusion interventions. Data were analyzed descriptively, and percentage changes were calculated relative to the group mean values on day 1. Results: Burn area ranged from 33.6% to 58.2% across the groups, while the Frank index ranged from 42.1 to 112.3 units, indicating differences in burn severity between age groups. Erythrocyte count decreased in all groups, with the greatest reductions observed in group 5 (31.1%), group 6 (29.2%), and group 1 (28.9%). Hemoglobin and hematocrit generally decreased in parallel. The largest relative decrease in hemoglobin occurred in group 1, reaching 36.8%, from 119.5 to 75.5 g/L by day 10; hematocrit decreased by 37.2%. In group 5, by day 3 hemoglobin decreased from 136.5 to 90.0 g/L (34.1%), while hematocrit decreased from 45.0% to 29.0% (35.6%). In group 6, the lowest hemoglobin value was observed on day 8, decreasing from 146.3 to 101.0 g/L (31.0%). Leukocyte dynamics were heterogeneous: in group 5, leukocytes decreased from 11.9 to 4.3 $\times 10^9$/L on day 3; in group 6, they decreased to 6.0 $\times 10^9$/L on day 6 and then increased to 18.6 $\times 10^9$/L on day 8. Thus, the timing and magnitude of hematological changes differed among age groups, and these differences cannot be explained by age alone.

Conclusion: During the first 10 days of burn toxemia, erythrocyte count, hemoglobin, and hematocrit decreased in all age groups. The largest relative decrease in hemoglobin was recorded on day 10 in the youngest children and on day 3 in patients aged 41–60 years. Platelet and leukocyte dynamics varied among age groups. Evaluation of hematological parameters should take into account age, burn severity, fluid balance, blood loss, transfusion therapy, and the patient's clinical condition. Patient-level longitudinal analysis is required to determine the independent effect of age on hematological changes.

Keywords: thermal burn, burn toxemia, anemia, erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, platelets, leukocytes, age groups, intensive care.

MUXITDINOVA Xura Nuritdinovna
Tibbiyot fanlari doktori, professor
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi
Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi
ALAUATDINOVA Gulxan Inyatdinovna
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi
Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi

BOLALAR VA KATTALARDA KUYISH TOKSEMIYASI DAVRIDA GEMATOLOGIK KO‘RSATKICHLARNING YOSHGA BOG‘LIQ O‘ZGARISHLARI

ANNOTATSIYA

Maqsad: Kuyish toksemiyasining qayd etilgan dastlabki o‘n kunida bolalar va kattalarda oltita yosh guruhi bo‘yicha eritrotsitlar soni, gemoglobin, gematokrit, trombotsitlar va leykotsitlar miqdori dinamikasini tavsiflash va taqqoslash. Material va metodlar: Tadqiqot Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazining kombustiologiya bo‘limida davolangan 91 nafar bemor ma’lumotlari asosida o‘tkazildi. Bemorlarning barchasida og‘ir termik shikastlanish va kuyish shoki kuzatilgan. Bemorlar 6 oy–3 yosh, 3,1–7 yosh, 7,1–18 yosh, 18,1–40 yosh, 41–60 yosh va 61–85 yosh guruhlariga ajratildi. Guruhlarda mos ravishda 22, 20, 18, 15, 8 va 8 nafar bemor bo‘lgan. Jami 60 nafar bola va 31 nafar katta yoshli bemor tekshirildi; ulardan 63 nafari erkak va 28 nafari ayol edi. Kuzatuv kuyish toksemiyasining dastlabki 10 kuni davomida olib borildi. Eritrotsitlar soni, gemoglobin, gematokrit, trombotsitlar va leykotsitlar miqdori dinamikada baholandi. Shuningdek, kuyish maydoni, III B darajali kuyish maydoni, Frank indeksi va shifoxonada davolanish davomiyligi o‘rganildi. Bemorlarga yallig‘lanishga qarshi, antiagregant, antikoagulyant va transfuzion muolajalarni o‘z ichiga olgan intensiv terapiya o‘tkazildi. Ma’lumotlar tavsifiy tahlil qilindi, foiz o‘zgarishlari 1-kundagi guruh o‘rtacha ko‘rsatkichlariga nisbatan hisoblandi. Natijalar: Kuyish maydoni guruhlar bo‘yicha 33,6–58,2%, Frank indeksi esa 42,1–112,3 birlik oralig‘ida bo‘lib, kuyish og‘irligi yosh guruhlari o‘rtasida farq qilgan. Barcha guruhlarda eritrotsitlar sonining kamayishi kuzatilib, eng katta pasayish 5-guruhda 31,1%, 6-guruhda 29,2% va 1-guruhda 28,9% ni tashkil etdi. Gemoglobin va gematokrit ko‘rsatkichlari ham asosan parallel ravishda pasayib bordi. Gemoglobinning eng katta nisbiy kamayishi 1-guruhda 36,8% bo‘lib, 10-kunda 119,5 dan 75,5 g/l gacha pasaydi; gematokrit esa 37,2% ga kamaydi. 5-guruhda 3-kundayoq gemoglobin 136,5 dan 90,0 g/l gacha (34,1%), gematokrit esa 45,0 dan 29,0% gacha (35,6%) pasaydi. 6-guruhda gemoglobinning eng past qiymati 8-kunda kuzatilib, 146,3 dan 101,0 g/l gacha (31,0%) kamaydi. Leykotsitlar dinamikasi turlicha bo‘lib, 5-guruhda 3-kuni 11,9 dan 4,3 $\times 10^9$/l gacha, 6-guruhda esa 6-kuni 6,0 $\times 10^9$/l gacha pasayib, 8-kuni 18,6 $\times 10^9$/l gacha oshdi. Shunday qilib, gematologik ko‘rsatkichlarning o‘zgarish vaqti va darajasi yosh guruhlarida turlicha bo‘lib, bu farqlarni faqat yosh omili bilan izohlash mumkin emas. Xulosa: Kuyish toksemiyasining dastlabki 10 kunida barcha yosh guruhlarida eritrotsitlar, gemoglobin va gematokrit ko‘rsatkichlarining pasayishi kuzatildi. Gemoglobinning eng katta nisbiy pasayishi eng kichik yoshdagi bolalarda 10-kuni, 41–60 yoshli bemorlarda esa 3-kuni qayd etildi. Trombotsitlar va leykotsitlar dinamikasi yosh guruhlari bo‘yicha turlicha kechdi. Gematologik ko‘rsatkichlarni baholashda yosh, kuyish og‘irligi, suyuqlik balansi, qon yo‘qotish,

transfuzion terapiya va bemorning klinik holatini hisobga olish zarur. Yoshning gematologik o‘zgarishlarga mustaqil ta’sirini aniqlash uchun individual ma’lumotlarga asoslangan longitudinal tahlil talab etiladi.

Kalit so‘zlar: termik kuyish, kuyish toksemiyasi, anemiya, eritrotsitlar, gemoglobin, gematokrit, trombotsitlar, leykotsitlar, yosh guruhlari, intensiv terapiya.

МУХИТДИНОВА Хура Нуритдиновна
Доктор медицинских наук, профессор
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан
АЛАУАТДИНОВА Гулхан Инятдиновна
Ассистент
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОЖОГОВОЙ ТОКСЕМИИ У ДЕТЕЙ И И ВЗРОСЛЫХ

АННОТАЦИЯ

Цель: Описать и сравнить динамику количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и лейкоцитов в течение первых десяти зарегистрированных суток ожоговой токсемии у детей и взрослых в шести возрастных группах. Материалы и методы: Исследование проведено на основании данных 91 пациента, находившегося на лечении в отделении комбустиологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. У всех пациентов отмечались тяжелая термическая травма и ожоговый шок. Пациенты были разделены на шесть возрастных групп: 6 месяцев–3 года, 3,1–7 лет, 7,1–18 лет, 18,1–40 лет, 41–60 лет и 61–85 лет. В группах было соответственно 22, 20, 18, 15, 8 и 8 пациентов. Всего обследовано 60 детей и 31 взрослый; 63 пациента были мужского пола и 28 – женского. Наблюдение проводилось в течение первых 10 суток ожоговой токсемии. В динамике оценивали количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество тромбоцитов и лейкоцитов. Также изучали площадь ожога, площадь ожога IIIБ степени, индекс Франка и продолжительность стационарного лечения. Пациентам проводилась интенсивная терапия, включавшая противовоспалительные, антиагрегантные, антикоагулянтные и трансфузионные мероприятия. Данные анализировали описательными методами, а процентные изменения рассчитывали относительно средних групповых показателей 1-х суток. Результаты: Площадь ожога в группах составляла 33,6–58,2%, а индекс Франка 42,1–112,3 единицы, что указывало на различия тяжести ожоговой травмы между возрастными группами. Во всех группах наблюдалось снижение количества эритроцитов; наибольшее снижение отмечено в 5-й группе – 31,1%, в 6-й — 29,2% и в 1-й – 28,9%. Показатели гемоглобина и гематокрита также преимущественно снижались параллельно. Наибольшее относительное снижение гемоглобина отмечено в 1-й группе – на 36,8%: к 10-м суткам показатель снизился со 119,5 до 75,5 г/л; гематокрит уменьшился на 37,2%. В 5-й группе уже на 3-и сутки гемоглобин снизился со 136,5 до 90,0 г/л (34,1%), а гематокрит – с 45,0 до 29,0% (35,6%). В 6-й группе минимальное значение гемоглобина наблюдалось на 8-е сутки и снизилось со 146,3 до 101,0 г/л (31,0%). Динамика лейкоцитов была неоднородной: в 5-й группе на 3-и сутки их количество снизилось с 11,9 до 4,3 $\times 10^9$/л; в 6-й группе на 6-е сутки – до 6,0 $\times 10^9$/л, а на 8-е сутки увеличилось до 18,6 $\times 10^9$/л. Таким образом, сроки и степень изменений гематологических показателей различались между возрастными группами, и эти различия нельзя объяснить только возрастным фактором. Заключение: В течение первых 10 суток ожоговой токсемии во всех возрастных группах наблюдалось снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Наибольшее относительное снижение гемоглобина у детей младшего возраста отмечено на 10-е сутки, а у пациентов 41–60 лет – на 3-и сутки. Динамика тромбоцитов и лейкоцитов различалась между возрастными группами.

При оценке гематологических показателей необходимо учитывать возраст, тяжесть ожога, водный баланс, кровопотерю, трансфузионную терапию и клиническое состояние пациента. Для определения независимого влияния возраста на гематологические изменения требуется продольный анализ индивидуальных данных.

Ключевые слова: термический ожог, ожоговая токсемия, анемия, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, возрастные группы, интенсивная терапия.

RELEVANCE

Severe thermal injury is frequently accompanied by a progressive reduction in oxygen-carrying capacity. Blood loss during surgery and wound care can coexist with anemia of critical illness. In a clinical study of transfused adults with major burns, nonsurgical transfusions accounted for more than half of administered red-cell units, demonstrating that operative blood loss alone does not explain the transfusion burden [1]. Experimental evidence also shows that burn injury can redirect bone-marrow cell production from erythroid toward myeloid lineages [2]. These mechanisms provide a rationale for monitoring circulating blood cells, although routine counts cannot directly quantify marrow activity. Age may modify the physiological context in which hematological changes occur. Pediatric research has documented differences in cardiac and metabolic responses across age groups, without demonstrating that every component of the inflammatory response varies in the same direction [3]. Consequently, comparisons between infants, older children, adults, and older adults require attention to baseline hematological values, burn extent, comorbidity, and treatment exposure. Longitudinal studies of thermal injury demonstrate that erythrocyte-related indices, platelets, and leukocytes change over time [4,5]. A 2025 multicenter analysis further associated a marked early leukocyte decline with acute kidney injury in adults with severe burns [6]. Therefore, a decreasing leukocyte count cannot automatically be interpreted as resolution of inflammation. Similarly, the multicenter randomized transfusion trial in major burns showed that transfusion strategies must be assessed by clinical outcomes rather than by an assumption that higher hemoglobin is always better [7].

The clinical value of the present material lies in its serial description of five routinely available hematological measures across six age groups. Joint interpretation of their trajectories may help identify periods requiring reassessment of blood loss, fluid balance, oxygen delivery, and inflammatory or infectious complications. This analysis describes the observed patterns without treating age as an isolated cause or blood counts as direct measurements of hematopoiesis.

OBJECTIVE

To describe and compare the trajectories of erythrocyte count, hemoglobin, hematocrit, platelet count, and leukocyte count during the first ten recorded days of burn toxemia in children and adults across six age groups.

MATERIALS AND METHODS

This descriptive secondary analysis used the aggregate tables of an observational report involving 91 patients admitted with severe thermal injury and burn shock to the combustiology department of the Republican Research Centre of Emergency Medicine. Patients were divided into six age groups: 6 months–3 years, 3.1–7 years, 7.1–18 years, 18.1–40 years, 41–60 years, and 61–85 years. Group sizes reconstructed from the demographic table were 22, 20, 18, 15, 8, and 8, respectively; 60 patients were children and 31 were adults. The cohort included 63 male and 28 female patients. The lower boundary of the fourth group was also printed as 19 years in the laboratory tables; the methods definition of 18.1–40 years is used consistently here. Burn extent, the area classified as grade IIIB injury, the Frank index, and hospital length of stay were available as group descriptors. Mean arterial pressure and broader biochemical and coagulation variables were monitored in the original report, but serial quantitative data suitable for the present analysis were available for the five blood measures listed above. The recorded observation period covers days 1–10; the original report does not clearly distinguish admission-day numbering from the onset of the toxemia phase. Accordingly, “day” denotes the source-recorded observation day.

Patients received intensive care. The source describes anti-inflammatory, antiplatelet, anticoagulant, and transfusion interventions, but does not provide standardized drug regimens,

indications, doses, or patient-level exposure. These treatments are therefore considered potential influences on the observed trajectories, not evaluated interventions. No untreated or alternative-treatment comparison group was available. Numerical values are presented as the reported mean followed by the source dispersion term. The source does not identify whether this term is a standard deviation or standard error; it is not relabeled. Missing cells remain missing and were not imputed. Erythrocytes are expressed in $\times 10^{12}$/L, hemoglobin in g/L, hematocrit in %, and platelets and leukocytes in $\times 10^{9}$/L. The erythrocyte unit printed as $\times 10^{9}$/L in the original table has been corrected to match the magnitude of the reported values.

Analysis was descriptive. Percentage change was calculated from group means as (follow-up mean − day-1 mean) / day-1 mean × 100. Such changes do not represent average paired patient-level changes. Original significance symbols were not reproduced because the statistical tests, daily sample sizes, repeated-measures handling, and definition of dispersion were unavailable. No new P values, confidence intervals, or adjusted age effects were calculated. The source material did not provide the study dates, ethics approval details, or consent procedures; these require author verification before submission.

Table 1.

AGE-GROUP COMPOSITION AND BURN CHARACTERISTICS

No.	Age	n	Burn area %	Grade IIIB area %	Frank index units	Hospital stay days
1	6 months–3 years	22	33.6±10.1	9.0±6.5	42.1±16.6	22.2±9.6
2	3.1–7 years	20	50.8±14.9	25.8±11.6	88.7±36.8	46.3±18.4
3	7.1–18 years	18	50.7±12.7	11.7±6.5	76.3±19.1	34.3±18.2
4	18.1–40 years	15	58.2±14.1	20.2±12.0	112.3±35.6	48.0±19.6
5	41–60 years	8	53.8±15.0	13.3±8.1	90.0±25.0	26.5±13.4
6	61–85 years	8	35.7±10.6	20.5±7.8	77.3±30.2	41.6±19.3

Values are reproduced from the source; the meaning of ± is unspecified. Group sizes are reconstructed from the male and female counts in the demographic table. Burn severity descriptors are retained as reported, not recalculated.

RESULTS AND DISCUSSION

Baseline characteristics and interpretation of age comparisons. The groups differed numerically in burn extent and severity. Mean burn area ranged from 33.6% in group 1 to 58.2% in group 4; the mean Frank index ranged from 42.1 to 112.3 units. The longest reported mean hospital stays occurred in groups 4 and 2, at 48.0 and 46.3 days. These differences preclude attributing between-group blood-count patterns to age alone. The following results describe the available group means rather than independently adjusted age effects.

Erythrocyte count. In group 1, erythrocytes decreased from 3.8 to 2.7 $\times 10^{12}$/L by day 10, a 28.9% reduction relative to the initial group mean. Group 2 decreased from 4.1 to 3.5 $\times 10^{12}$/L by day 10 (14.6%). In group 3, values reached 3.6 $\times 10^{12}$/L on days 7 and 10, compared with 4.6 $\times 10^{12}$/L initially (21.7%). Group 4 decreased from 5.0 to 3.9 $\times 10^{12}$/L by day 9 (22.0%); its day-10 value was unavailable. Group 5 had an early nadir of 3.1 $\times 10^{12}$/L on day 3 versus 4.5 $\times 10^{12}$/L initially (31.1%), followed by fluctuations. Group 6 reached a nadir of 3.4 $\times 10^{12}$/L on day 8 versus 4.8 $\times 10^{12}$/L initially (29.2%). Thus, reductions occurred in every group, with different timing and magnitude.

Table 2.

ERYTHROCYTE COUNT DURING DAYS 1–10, $\times 10^{12}$/L

Day	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
1	3.8±0.5	4.1±0.5	4.6±0.3	5.0±0.4	4.5±0.8	4.8±0.3

2	3.9±0.5	3.9±0.5	4.5±0.4	4.96±0.36	4.4±0.5	5.1±0.3
3	3.8±0.3	3.6±0.7	4.6±0.3	5.1±0.2	3.1±0.01	3.7±0.02
4	3.4±0.3	3.5±0.3	3.9±0.4	4.7±0.2	4.1±0.4	4.7±0.5
5	3.9±0.3	3.8±0.4	3.9±0.4	4.2±0.3	4.0±0.6	4.6±0.02
6	3.5±0.3	3.4±0.3	3.7±0.2	4.4±0.3	3.4±0.01	4.4±0.4
7	3.2±0.3	3.4±0.1	3.6±0.3	4.2±0.2	4.1±0.8	4.2±0.4
8	3.4±0.2	3.7±0.4	3.7±0.3	4.4±0.6	3.9±0.02	3.4±0.03
9	3.4±0.1	3.5±0.2	3.9±0.02	3.9±0.4	4.3±0.6	4.0±0.3
10	2.7±0.7	3.5±0.2	3.6±0.02	—	3.9±0.8	4.0±0.2

Groups are defined in Table 1. Values retain the source ± term, which was not defined as standard deviation or standard error. — = not reported. Statistical significance has not been independently verified.

Hemoglobin and hematocrit. Hemoglobin and hematocrit generally decreased in parallel, although individual daily patterns varied (Tables 3 and 4). The largest relative hemoglobin reduction from the day-1 group mean occurred in group 1 by day 10: from 119.5 to 75.5 g/L (36.8%). Hematocrit in this group decreased from 38.2% to 24.0% (37.2%). This late decline in the youngest group is clinically relevant and should not be omitted from the age comparison. In group 2, the lowest mean hemoglobin was 101.2 g/L on day 9, compared with 124.4 g/L initially (18.6%). In group 3, hemoglobin reached 104.8 g/L on day 7 versus 139.2 g/L initially (24.7%), and hematocrit reached 33.0% versus 44.1% (25.2%). In group 4, day-9 hemoglobin was 115.0 g/L versus 152.5 g/L (24.6%), while hematocrit was 31.5% versus 46.3% (32.0%). These recalculated changes differ from some percentages stated in the source narrative. Group 5 showed an early simultaneous decline in hemoglobin, erythrocytes, and hematocrit on day 3. Hemoglobin decreased from 136.5 to 90.0 g/L (34.1%), and hematocrit from 45.0% to 29.0% (35.6%). Group 6 showed its lowest mean hemoglobin on day 8, at 101.0 g/L versus 146.3 g/L initially (31.0%), with hematocrit decreasing from 47.2% to 35.0% (25.8%). Group-level means do not determine the proportion of patients meeting age- and sex-specific anemia criteria and cannot establish individual transfusion indications.

Table 3.

HEMOGLOBIN CONCENTRATION DURING DAYS 1–10, G/L

Day	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
1	119.5±17.5	124.4±17.4	139.2±10.4	152.5±10.4	136.5±25.5	146.3±10.2
2	115.5±14.9	115.8±16.7	135.9±14.5	152.2±12.47	129.0±12.0	158.2±9.4
3	112.6±9.9	113.9±18.2	139.4±10.8	152.0±4.0	90.0±8.0	117.0±12.0
4	102.2±10.5	108.7±13.7	118.8±13.6	142.3±7.6	123.0±10.0	142.5±13.5
5	115.5±9.5	115.0±15.6	117.6±13.3	126.0±9.5	98.3±30.3	142.0±1.0
6	105.7±9.7	101.4±8.8	108.3±5.1	135.6±8.7	101.0±9.0	134.5±13.5
7	93.4±8.5	102.2±5.8	104.8±9.8	125.0±8.0	123.0±25.0	127.0±14.0
8	101.2±6.6	111.8±12.6	114.8±8.6	126.8±12.9	117.0±11.0	101.0±15.0
9	99.5±1.5	101.2±6.2	116.0±16.0	115.0±13.0	128.5±19.5	122.0±9.3
10	75.5±16.5	102.5±17.3	106.0±27.0	—	115.5±25.5	124.0±21.0

Groups are defined in Table 1. Values retain the source ± term, which was not defined as standard deviation or standard error. — = not reported. Statistical significance has not been independently verified.

Table 4.

HEMATOCRIT DURING DAYS 1–10, %

Day	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
1	38.2±4.2	38.1±6.4	44.1±3.9	46.3±5.4	45.0±5.3	47.2±3.0
2	37.1±4.7	36.3±5.2	42.4±4.8	49.0±4.7	43.5±5.5	49.8±3.4
3	33.4±3.9	34.8±7.1	42.5±4.3	38.5±9.5	29.0±6.0	36.0±5.0
4	33.0±2.9	33.4±3.3	38.3±2.9	42.0±1.5	39.5±3.5	46.0±6.0
5	37.5±2.5	36.0±5.6	38.4±3.7	39.3±1.8	38.0±7.3	46.0±1.0

6	34.4±3.3	33.4±2.9	34.5±1.5	41.0±4.0	31.0±5.0	43.0±4.0
7	30.6±3.4	33.8±1.8	33.0±4.4	36.7±0.4	39.0±5.0	40.5±4.5
8	34.3±2.7	33.6±6.1	37.2±2.6	35.0±2.0	37.0±3.1	35.0±4.2
9	32.5±0.5	32.2±1.8	36.0±6.0	31.5±3.5	41.5±5.5	40.0±5.0
10	24.0±3.1	34.0±4.0	35.0±4.0	—	37.5±7.5	38.5±1.5

Groups are defined in Table 1. Values retain the source ± term, which was not defined as standard deviation or standard error. — = not reported. Statistical significance has not been independently verified.

Platelet count. Across all available observations, platelet group means ranged from 149.0 ×10⁹/L in group 2 on day 7 to 277.0 ×10⁹/L in group 6 on day 9 (Table 5). Group 4 decreased from 248.0 to 172.5 ×10⁹/L by day 9 (30.4%). Group 5 decreased from 209.5 to 155.0 ×10⁹/L by day 10 (26.0%). Several cells were missing, including group 1 on day 10, group 3 on day 9, and group 5 on days 7–8. There was no uniform decline across all groups. However, the available group means cannot exclude thrombocytopenia in individual patients, establish normal platelet function, or demonstrate that a particular drug regimen stabilized platelet counts.

Table 5.

PLATELET COUNT DURING DAYS 1–10, ×10⁹/L

Day	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
1	196.7±29.9	197.3±28.1	208.8±16.3	248.0±25.6	209.5±14.5	218.0±22.0
2	209.7±26.3	177.7±15.8	212.2±29.9	221.0±29.71	185.3±25.3	198.5±12.0
3	244.6±57.4	200.5±43.0	195.0±15.0	240.0±21.0	200.0±16.0	247.9±19.0
4	192.0±18.1	192.7±39.9	215.0±27.5	224.7±3.6	180.0±28.0	200.0±21.0
5	227.0±26.0	218.0±28.0	202.6±27.9	186.7±22.2	193.5±18.5	190.0±19.0
6	213.5±26.8	194.5±18.0	199.5±4.5	219.5±44.3	190.5±24.0	—
7	181.0±13.2	149.0±21.0	187.0±16.0	212.3±11.8	—	170.5±16.0
8	184.5±32.0	191.0±21.0	179.3±20.2	216.0±16.0	—	186.0±18.0
9	206.0±45.0	184.4±15.7	—	172.5±13.2	196.0±18.0	277.0±21.0
10	—	217.7±25.7	180.0±43.0	—	155.0±35.0	179.0±13.0

Groups are defined in Table 1. Values retain the source ± term, which was not defined as standard deviation or standard error. — = not reported. Statistical significance has not been independently verified.

Leukocyte count. Initial leukocyte group means ranged from 9.7 to 16.0 ×10⁹/L (Table 6). Pediatric trajectories were variable: group 2 reached 15.4 ×10⁹/L on days 7–8, and group 3 reached 16.0 ×10⁹/L again on day 9. Group 1 fluctuated between 8.2 and 13.1 ×10⁹/L. These patterns do not support a uniform, persistent leukocytosis in all children; interpretation requires age-specific reference intervals and clinical findings. In group 4, leukocytes decreased from 15.8 to 8.7 ×10⁹/L by day 6 (44.9%), followed by a rise to 12.0 ×10⁹/L on day 8. Group 5 reached 4.3 ×10⁹/L on day 3 versus 11.9 ×10⁹/L initially (63.9%). Group 6 decreased to 6.0 ×10⁹/L on day 6, then increased to 18.6 ×10⁹/L on day 8. The day-3 leukocyte value in group 6 was missing; therefore, the narrative claim of a measured day-3 decline in that group could not be retained. Neither immune recovery nor infection can be established from total leukocyte count alone.

Table 6.

LEUKOCYTE COUNT DURING DAYS 1–10, ×10⁹/L

Day	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
1	12.7±3.9	12.9±3.8	16.0±4.7	15.8±4.9	11.9±1.6	9.7±3.4
2	12.3±4.6	12.8±3.7	16.9±5.4	14.9±2.65	13.2±6.8	12.2±2.1
3	11.3±2.3	13.3±2.8	12.4±2.6	14.2±4.2	4.3±0.3	—
4	8.3±1.4	9.5±1.7	11.7±4.0	10.1±1.7	9.5±3.5	12.9±3.1
5	9.4±1.3	11.9±1.9	8.7±1.3	9.7±1.8	10.9±7.2	8.9±3.6
6	13.1±4.7	9.6±3.4	13.6±3.8	8.7±2.0	7.0±1.6	6.0±1.0
7	9.0±1.9	15.4±6.9	9.8±2.6	8.9±0.9	7.1±0.9	7.8±0.8

8	8.6±3.3	15.4±2.8	12.2±2.5	12.0±4.1	6.4±1.5	18.6±2.6
9	10.9±2.2	11.7±1.5	16.0±6.0	9.2±2.5	9.8±0.2	12.4±3.7
10	8.2±0.75	13.0±3.8	12.2±4.0	—	8.5±0.5	11.3±4.7

Groups are defined in Table 1. Values retain the source ± term, which was not defined as standard deviation or standard error. — = not reported. Statistical significance has not been independently verified.

Clinical and pathophysiological interpretation. The parallel changes in erythrocytes, hemoglobin, and hematocrit indicate an evolving reduction in circulating red-cell measures, but they do not distinguish erythrocyte loss from dilution or reduced production. The clinical transfusion study by Posluszny and colleagues supports the contribution of anemia of critical illness beyond surgical blood loss [1]. Experimental marrow findings provide a plausible biological mechanism for impaired erythropoiesis [2], but reticulocytes, erythropoietin, iron indices, and marrow measurements were not available here. Consequently, neither hemolysis nor suppressed hematopoiesis can be claimed as a demonstrated mechanism in this cohort. Different timing of nadirs is a more defensible observation than a claim that only selected age groups develop anemia. The youngest group showed its largest hemoglobin decline at the end of the recorded interval, whereas adults aged 41–60 years showed an early nadir. Differences in burn burden, fluid resuscitation, surgery, transfusion timing, and comorbidity could all contribute. Prior pediatric work supports age-aware assessment but does not substitute for adjustment of these variables in the current cohort [3].

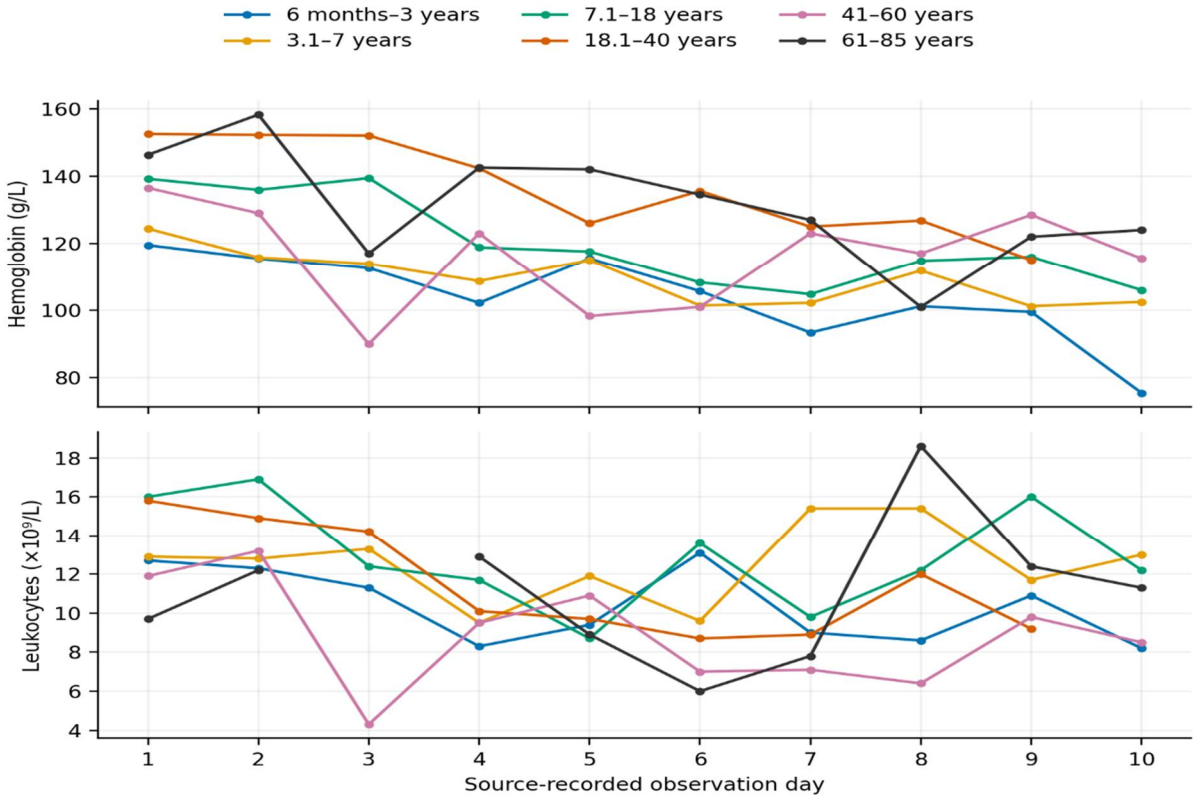


Figure 1. Hemoglobin and leukocyte trajectories by age group. Points represent reported group means; lines are interrupted where data are missing. Error bars are omitted because the source does not define its dispersion measure. Connecting lines do not imply that an identical set of patients contributed on every day.

Prospective research on post-burn hematological parameters and observational work on blood-cell kinetics emphasize the value of serial rather than isolated measurements [4,5]. In the present data, platelet group means were less variable than some red-cell and leukocyte measures, yet absence of a uniform group-level decline is not proof of preserved hemostasis. Platelet number and function are distinct outcomes. Likewise, a falling leukocyte count may reflect multiple processes. The 2025 adult study linking a marked early leukocyte decrease to acute kidney injury reinforces this caution [6]; its early resuscitation time window and individual-level analyses differ from those of the present report.

The observed hemoglobin decreases warrant interpretation alongside bleeding, perfusion, hemodynamics, and treatment history rather than an inference that transfusion was necessarily inadequate. The randomized TRIBE study in adults with major burns found that a restrictive strategy reduced blood utilization without significant differences in several measured clinical outcomes [7]. That finding does not provide a transfusion rule for this mixed pediatric–adult aggregate dataset. No treatment recommendation or causal claim regarding antiplatelet, anticoagulant, anti-inflammatory, nutritional, or transfusion therapy can be derived from the available comparisons.

Limitations. The analysis is limited by aggregate rather than patient-level data, unequal group sizes, small older-adult groups, unknown daily denominators, missing observations, an undefined dispersion measure, and incomplete reporting of statistical methods. Individual longitudinal changes, anemia prevalence, and adjusted associations cannot be estimated. Some original percentages and significance statements do not match the tabulated values. Study dates, detailed treatment exposures, baseline anemia status, measured blood loss, fluid balance, infection status, organ dysfunction, and clinical outcomes were not available. The findings therefore remain descriptive and hypothesis-generating.

CONCLUSION

The first ten recorded days of burn toxemia were accompanied by reductions in erythrocyte count, hemoglobin, and hematocrit across all six age groups, with differing timing of the lowest group means. The largest relative hemoglobin decline occurred in the youngest children by day 10, while patients aged 41–60 years demonstrated an early nadir on day 3. Platelet and leukocyte trajectories were heterogeneous and did not establish treatment efficacy, uniform inflammatory resolution, or individual clinical outcomes. Serial interpretation of blood counts should integrate age, burn severity, fluid balance, blood loss, transfusion exposure, and clinical status. Confirmation of independent age effects requires patient-level longitudinal analysis with appropriate adjustment.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Posluszny J.A. Jr, Conrad P., Halerz M., Shankar R., Gamelli R.L. Classifying transfusions related to the anemia of critical illness in burn patients // Journal of Trauma. – 2011. – Vol. 71, No. 1. – P. 26–31. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181f2d9ed
2. Posluszny J.A. Jr, Muthumalaiappan K., Kini A.R., et al. Burn injury dampens erythroid cell production through reprioritizing bone marrow hematopoietic response // Journal of Trauma. – 2011. – Vol. 71, No. 5. – P. 1288–1296. DOI: 10.1097/TA.0b013e31822e2803
3. Jeschke M.G., Norbury W.B., Finnerty C.C., et al. Age differences in inflammatory and hypermetabolic postburn responses // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121, No. 3. – P. 497–507. DOI: 10.1542/peds.2007-1363
4. Dinsdale R.J., Devi A., Hampson P., et al. Changes in novel haematological parameters following thermal injury: A prospective observational cohort study // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – Article 3211. DOI: 10.1038/s41598-017-03222-w
5. Osuka A., Ishihara T., Shimizu K., Shintani A., Ogura H., Ueyama M. Natural kinetics of blood cells following major burn: Impact of early decreases in white blood cells and platelets as prognostic markers of mortality // Burns. – 2019. – Vol. 45, No. 8. – P. 1901–1907. DOI: 10.1016/j.burns.2019.07.014
6. Rizzo J.A., Thomas J.M., Aden J.K., et al. Decrease in total leukocyte count is associated with acute kidney injury after severe burn // Journal of Burn Care & Research. – 2025. – Vol. 46, No. 4. – P. 850–853. DOI: 10.1093/jbcr/iraf039
7. Palmieri T.L., Holmes J.H. 4th, Arnoldo B., et al. Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE): A multicenter randomized prospective trial of blood transfusion in major burn injury // Annals of Surgery. – 2017. – Vol. 266, No. 4. – P. 595–602.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

SHAVAZI Nurali Mamedovich
DSc, professor
KHANTURAYEVA Munisa Zokir qizi
PhD student
Samarkand State Medical University

THE SIGNIFICANCE OF FECAL CALPROTECTIN AND SERUM PEPSINOGENS IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC GASTROENTERITIS IN EARLY CHILDHOOD

For citation: Shavazi Nurali Mamedovich, Khanturayeva Munisa Zokir qizi. The significance of fecal calprotectin and serum pepsinogens in the diagnosis of allergic gastroenteritis in early childhood.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390610

ABSTRACT

The article analyzes the problem of allergic gastroenteritis, a condition common in early childhood that is difficult to diagnose because of which it lacks specific clinical signs. Based on a systematic analysis of the scientific literature, the modern classification, etiopathogenetic mechanisms and the current principles of diagnosis and treatment of the disease are outlined. In the results and discussion section, particular attention is given to the diagnostic value of non-invasive biomarkers — fecal calprotectin and serum pepsinogens — in differentiating allergic gastroenteritis from other organic and functional intestinal diseases, as well as in the dynamic monitoring of treatment efficacy. It is substantiated that the combined use of these two biomarkers allows a non-invasive assessment of the allergic inflammatory process in different parts of the gastrointestinal tract.
Keywords: allergic gastroenteritis, food allergy, early childhood, fecal calprotectin, serum pepsinogen, non-IgE reactions, elimination diet, pediatric gastroenterology.

SHAVAZI Nurali Mamedovich
t.f.d., professor
XANTURAYEVA Munisa Zokir qizi
doktorant
Samarqand Davlat Tibbiyot universititeti

ERTA YOSHDAGI BOLALARDA ALLERGIK GASTROENTERIT KASALLIGINI TASHXISLASHDA FEKAL KALPROTEKTIN VA ZARDOB PEPSINOGENLARNING AHAMIYATI

ANNOTATSIYA

Maqolada erta yoshdagi bolalarda keng tarqalgan, ammo klinik jihatdan o'ziga xos belgilarga ega bo'lmaganligi sababli tashxislanishi qiyin kechadigan patologiya — allergik gastroenterit muammosi tahlil qilingan. Ilmiy adabiyotlarni tizimli tahlil qilish asosida kasallikning zamonaviy tasnifi, etiopatogenetik mexanizmlari, diagnostika va davolashning zamonaviy tamoyillari yoritilgan. Natijalar va muhokama qismida allergik gastroenteritni boshqa organik va funksional ichak

kasalliklaridan farqlashda hamda davolash samaradorligini dinamik nazorat qilishda noinvaziv biomarkerlar — fekal kalprotektin va zardob pepsinogenlarining diagnostik ahamiyati alohida muhokama qilingan. Bu ikki biomarkerlarni kompleks qo'llash oshqozon-ichak traktining turli qismlaridagi allergik yallig'lanish jarayonini invaziv bo'lmagan usulda baholash imkonini berishi asoslangan.

Kalit so‘zlar: allergik gastroenterit, oziq-ovqat allergiya, erta yosh, fekal kalprotektin, qon zardob pepsinogeni, non-IgE reaksiyalar, eliminatsion parhez, bolalar gastroenterologiyasi.

ШАВАЗИ Нурали Мамедович
д.м.н., профессор
ХАНТУРАЕВА Муниса Зокир кизи
Докторант
Самаркандский государственный медицинский университет

ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА И СЫВОРОТОЧНЫХ ПЕПСИНОГЕНОВ В ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

АННОТАЦИЯ

В статье проанализирована проблема аллергического гастроэнтерита — широко распространённой у детей раннего возраста патологии, диагностика которой затруднена из-за отсутствия специфических клинических признаков. На основе систематического анализа научной литературы освещены современная классификация, этиопатогенетические механизмы, а также современные принципы диагностики и лечения заболевания. В разделе результатов и их обсуждения особое внимание уделено диагностическому значению неинвазивных биомаркеров — фекального кальпротектина и сывороточных пепсиногенов — в дифференциальной диагностике аллергического гастроэнтерита с другими органическими и функциональными заболеваниями кишечника, а также в динамическом контроле эффективности лечения. Обосновано, что комплексное применение данных двух биомаркеров позволяет неинвазивно оценивать аллергический воспалительный процесс в различных отделах желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: аллергический гастроэнтерит, пищевая аллергия, ранний возраст, фекальный кальпротектин, сывороточный пепсиноген, non-IgE реакции, элиминационная диета, детская гастроэнтерология.

Kirish. Allergik gastroenterit — oshqozon-ichak trakti (OIT) devorining oziq-ovqat allergenlarga nisbatan patologik immun javob reaksiyasi natijasida rivojlanadigan, ko'pincha eozinofilli infiltratsiya bilan namoyon bo'ladigan yallig'lanish kasalligi hisoblanadi. So'nggi 10 yilliklarda dunyo bo'ylab, xususan erta yoshdagi bolalar orasida oziq-ovqat allergiyasi va uning gastrointestinal shakllari chastotasining sezilarli o'sishi qayd etilmoqda [1, 5]. Turli mualliflar ma'lumotlariga ko'ra, erta bolalik davrida oziq-ovqatga nisbatan allergiya chastotasi 6–8% ni tashkil etsa, umumiy aholida bu ko'rsatkich 2–2,5% gacha kamayadi [1].

Muammoning dolzarbligi shundaki, allergik gastroenterit klinik o’ziga xos belgilarga ega emas — u ko'pincha funksional ichak kasalliklari, infeksion enterokolitlar, hatto ichak yallig'lanishli kasalliklari (IYK) — Kron kasalligi va yarali kolit bilan bir xil klinik manzarani beradi [4, 15]. Bundan tashqari, oziq-ovqat allergiyasining gastrointestinal shaklining katta qismi IgE bilan bog'liq bo'lmagan (non-IgE) mexanizm orqali kechadi, bu esa an'anaviy allergologik testlarning diagnostik qiymatini keskin pasaytiradi. Natijada amaliyotda ko'pincha “disbakterioz”, “laktaza yetishmovchiligi” yoki “funksional kolika” tashxislari ostida yashiringan holda qoladi, bemorlarga esa o’z vaqtida zarur eliminatsion parhez tavsiya etilmaydi.

Shu sababli erta yoshdagi bolalarda allergik gastroenteritni o'z vaqtida aniq tashxislash, davolash taktikasini individuallashtirish hamda uning kechishini nazorat qilish uchun ishonchli, noinvaziv

biomarkerlardan foydalanish muammosi zamonaviy pediatriya va bolalar gastroenterologiyasining dolzarb yo'nalishlaridan biri bo'lib qolmoqda.

Tadqiqot maqsadi — erta yoshdagi bolalarda allergik gastroenterit kasalligining etiopatogenezi, klinikasi, diagnostikasi va davolash tamoyillarini zamonaviy adabiyotlar asosida tahlil qilish, shuningdek zardob pepsinogenlari va fekal kalprotektinning ushbu patologiyani diagnostika qilish hamda uning kechishini nazorat qilishdagi ahamiyatini asoslash orqali kasallikni yuritish taktikasini optimallashtirish yo'llarini ishlab chiqishdan iborat.

MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqot materiali sifatida 2007–2023-yillar oralig'ida chop etilgan, erta yoshdagi bolalarda oziq-ovqat allergiyasining gastrointestinal shakllari, allergik gastroenteropatiyalarning etiopatogenezi, klinikasi va diagnostikasi, shuningdek fekal kalprotektin va zardob pepsinogenlarining turli gastroenterologik patologiyalardagi diagnostik ahamiyatiga bag'ishlangan 15 ta ilmiy-tadqiqot va sharh maqolasi tanlab olindi.

NATIJALAR VA ULARNING MUHOKAMA QILISH

O'tkazilgan tahlil shuni ko'rsatdiki, allergik gastroenterit — oshqozon va ichak devorining bir yoki bir nechta oziq-ovqat oqsillarga nisbatan immunopatologik reaksiyasi natijasida rivojlanadigan, gistologik jihatdan shilliq qavat, ba'zan mushak yoki seroz qavatning eozinofillar bilan infiltratsiyalanishi bilan tavsiflanadigan kasalliklar guruhini tashkil etadi [15]. Tahlil qilingan manbalarda immunologik mexanizmiga ko'ra oziq-ovqat allergiyasinining gastrointestenal shakli shartli ravishda uch guruhga bo'linishi aniqlandi:

1) IgE-vositachiligidagi reaksiyalar — klinik belgilar allergen qabul qilingandan so'ng bir necha daqiqadan 2 soatgacha bo'lgan davrda rivojlanadi;

2) IgE bilan bog'liq bo'lmagan, asosan hujayra-vositachiligidagi reaksiyalar — belgilar kechiktirilgan tarzda namoyon bo'ladi, bunga oziq-ovqat oqsillar keltirib chiqargan enterokolit sindromi, enteropatiya va allergik proktokolit kiradi [5];

3) aralash reaksiyalar — eozinofilli ezofagit, gastrit, gastroenterit va kolit [1].

Manbalar tahlili shuni ko'rsatadiki, aynan non-IgE va aralash shakllarning ustunlik qilishi klinik amaliyotda diagnostik xatoliklarning asosiy sababi hisoblanadi, chunki bunday hollarda klassik allergologik testlar informativ emas [4, 5]. Patogenetik jihatdan ushbu jarayon bir necha bosqichda rivojlanadi: birinchi bosqichda ichak shilliq qavatining bar'yer funksiyasi yetarli darajada shakllanmaganligi natijasida oziq-ovqat oqsillarning submukoz qatlamga o'tishi kuchayadi [2]; ikkinchi bosqichda T-helper1/T-helper2 muvozanatining buzilishi fonida antigen-spetsifik T-limfotsitlar faollashadi — chaqaloqlik davridagi fiziologik T-helper2-siljish begona oqsillarning erta kiritilishi bilan birga IgE-vositachiligidagi sensibilizatsiya xavfini oshiradi, ayni paytda ko'p hollarda reaksiya T-helper1-yo'nalishdagi, sitotoksik T-limfotsitlar ishtirokidagi mexanizm bo'yicha kechadi [2]; uchinchi bosqichda esa eozinofillar, semiz hujayralarning va neytrofillarning to'qimaga migratsiyasi va degranulyatsiyasi natijasida shilliq qavatning bevosita zararlanishi yuz beradi [2]. Bundan tashqari, bir qator mualliflar ichak mikrobiotsinozini tarkibining buzilishi allergik sensibilizatsiya rivojlanishiga qulay sharoit yaratishini ta'kidlaydilar [8], bu esa kasallik patogenezining nafaqat immunologik, balki mikroekologik komponentga ham ega ekanligidan dalolat beradi.

Tahlil natijalari shuni ko'rsatadiki, allergik gastroenteritning klinik manzarasi bolaning yoshiga, zararlanish sathiga va immunologik mexanizmning turiga qarab sezilarli darajada farqlanadi. Hayotining birinchi oylaridagi bolalarda ko'pincha o'tkir enterokolit sindromi uchraydi. U allergen qabul qilingandan 1–4 soat o'tgach fontansimon qusish, 5–10 soatdan so'ng diareya, bolaning holsizanib qolishi bilan namoyon bo'ladi, og'ir hollarda gipovolemik shokgacha rivojlanishi mumkin, surunkali shakli esa davomiy qusish va vazn ortishining sekinlashishi bilan kechadi [5]. Bir yoshgacha bo'lgan bolalarda yana bir keng tarqalgan turi — allergik proktokolit bo'lib, u axlatda qon va shilimshiq izlari borligi bilan tavsiflanadi, biroq bola umumiy holati qoniqarli bo'lib qoladi [4]. Oziq-ovqat oqsillari keltirib chiqargan enteropatiyada esa 2–24 oylik bolalarda surunkali diareya, malabsorbsiya va jismoniy rivojlanishning orqada qolishi bilan namoyon bo'lib, gistologik jihatdan

seliakiyaga o'xshash klinik belgilar namoyon mumkin, bu esa differensial diagnostikani murakkablashtiradi [5].

Eozinofilli gastroenterit va gastrit uchun qorin og'rig'i, diareya, qusish va jismoniy rivojlanishning orqada qolishi xos bo'lib bunda periferik qonda eozinofiliya kuzatiladi [1]. Muhokama jarayonida shu narsa aniqlandiki, ko'pgina hollarda gastrointestinal simptomlar boshqa a'zo-tizimlarning zararlanishi bilan birga kechadi, bu "allergik marsh" fenomeni sifatida talqin qilinadi va shifokorlardan kompleks diagnostik yondashuvni talab qiladi [3].

Tahlil qilingan manbalar allergik gastroenteritni tashxislashning asosiy usuli sifatida anamnez to'plash, klinik kuzatuv va diagnostik eliminatsion parhezni ko'rsatadi [4, 5]. Laboratoriya diagnostikasida umumiy qon tahlilida eozinofiliya, temir tanqisligi anemiyasi, gipoproteinemiya; axlat tahlilida yashirin qon va eozinofillar aniqlanishi mumkin. Endoskopik-gistologik tekshiruv eozinofil gastroenteropatiyalarni tasdiqlashning eng ishonchli usuli hisoblanadi [1], biroq bu usulning invazivligi, bolalarda anesteziya zarurati va yuqori narxi uni kundalik amaliyotda cheklaydi. Aynan shu cheklov noinvaziv biomarkerlar — fekal kalprotektin va qon zardob pepsinogenlarini qo'llashning klinik zaruratini keltirib chiqaradi, ular natijalari quyida batafsil muhokama qilingan.

Fekal kalprotektinning diagnostik ahamiyati

Tahlil qilingan manbalarga ko'ra, fekal kalprotektin (FKP) — 1980 yilda M.K. Fagerhol tomonidan kashf etilgan, molekulyar massasi taxminan 36 kDa bo'lgan kalsiy va rux bog'lovchi oqsil bo'lib, u asosan neytrofil leykotsitlar sitoplazmasida, shuningdek monotsitlar va faollashgan makrofaglarda uchraydi [7, 8]. Kalsiy bilan bog'langanidan so'ng u leykotsitlarga va mikrob fermentlariga chidamli bo'lib qoladi, bu esa uning axlatda xona haroratida 7 kungacha o'zgarmasdan saqlanishini ta'minlaydi. Ichak shilliq qavati zararlanganda neytrofillar faollashadi yoki halok bo'ladi, natijada kalprotektin katta miqdorda axlatga chiqariladi — uning miqdori sog'lom odamlarnikiga nisbatan 5 baravardan bir necha ming baravargacha oshishi mumkin [7].

Turli mualliflar tomonidan keltirilgan ma'lumotlarning qiyosiy tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, FKP ning ichak yallig'lanishli kasalliklarini funksional buzilishlardan farqlashdagi sezuvchanligi 90–100%, spetsifikligi esa 80–97% oralig'ida bo'ladi [7, 10]. Muhokama natijasida shu xulosaga kelindiki, FKP faqat IYKga xos bo'lmay, balki ichak shilliq qavatining har qanday neytrofil yoki eozinofil yallig'lanishini aks ettiruvchi universal biomarker bo'lib, u oziq-ovqat allergiyaning gastrointestinal shakllarida ham axlat tarkibida yuqori miqdorda aniqlanadi [11]. Bu esa o'z navbatida, quyidagi amaliy imkoniyatlarni beradi:

— differensial diagnostika: FKP ning yuqori bo'lishi organik jarayon mavjudligidan dalolat berib, shifokorni qo'shimcha tekshiruvga yo'naltiradi, me'yorda bo'lsa esa funksional buzilish ehtimoli ko'proq bo'ladi [3, 11];

— davolash samaradorligini monitoring qilish: eliminatsion parhezi fonida FKP darajasining pasayishi shilliq qavat regeneratsiyasini bilvosita tasdiqlaydi va takroriy endoskopik tekshiruvlar zaruratini kamaytiradi [11].

Shu bilan birga, tahlil natijalari muhim cheklovlarni ham ko'rsatdi: birinchidan, erta yoshdagi bolalarda FKP ning fiziologik darajasi kattalarnikiga qaraganda ancha yuqori bo'lib, bu natijalarni talqin qilishda ehtiyotkorlikni talab qiladi [10]; ikkinchidan, FKP darajasiga ovqatlanish turi va ayrim dorilar ta'sir ko'rsatishi mumkin; uchinchidan, FKP etiologik jihatdan spetsifik bo'lmay, uning yuqori bo'lishi allergik jarayon, infeksion enterokolit yoki IYK bilan bog'liq bo'lishi mumkin, shu sababli u hech qachon yagona diagnostik mezon sifatida emas, balki klinik-anamnestik ma'lumotlar bilan birgalikda baholanishi lozim [10].

Zardob pepsinogenlarining diagnostik ahamiyati

Tahlil qilingan adabiyotlarga ko'ra, pepsinogen — pepsinning noaktiv shakli bo'lib, oshqozon shilliq qavatining bezli hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi va immunokimyoviy xususiyatlariga ko'ra ikki turga bo'linadi: faqat oshqozon tubi va tana qismidagi asosiy hujayralar tomonidan sintez qilinadigan pepsinogen I (PG1) hamda oshqozonning barcha bo'limlarida, shuningdek 12 barmoqli ichak-Brunner bezlarida ishlab chiqariladigan pepsinogen II (PG2) [13]. Shu sababli PG1 darajasi va PG1/PG2 nisbati oshqozon tubidagi bezlari holatini, xususan ularning atrofik o'zgarishlarini bilvosita aks ettiruvchi ko'rsatkich hisoblanadi.

Manbalarda zardob pepsinogenlarini aniqlash usuli an'anaviy ravishda katta yoshdagi bemorlarda atrofik gastrit va oshqozon saratonini erta bosqichda skrining qilish uchun qo'llanilishi ko'rsatilgan [13]. Muhokama jarayonida shu narsa aniqlandiki, allergik gastroenteropatiyalarda bu ko'rsatkichning ahamiyati boshqacharoq: oshqozonning eozinofil infiltratsiyasi shilliq qavat bezli apparatining funksional holatiga ta'sir ko'rsatib, PG1 va PG2 darajalari hamda ularning nisbatining o'zgarishiga olib kelishi mumkin, bu esa jarayonning oshqozonning tubi yoki antral bo'limda joylashganligini va uning og'irlik darajasini bilvosita baholash imkonini beradi. Bundan tashqari, pepsinogenlarni aniqlash noinvaziv usul bo'lib, endoskopik biopsiyani o’rnini bosuvchi skrining vositasi sifatida, xususan takroriy endoskopik tekshiruvlarni cheklash lozim bo'lgan yosh bolalarda qo'llanilishi mumkin [13]. Zardob gastrin-17 bilan birgalikda pepsinogenlarni aniqlash oshqozonning antral va tub qizmlari funksional holatini kompleks baholash imkonini berishi ham ko'rsatildi.

Shu bilan birga, tahlil shuni ham ko'rsatdiki, pepsinogenlarning aynan allergik gastroenteritdagi diagnostik qimmati bo'yicha maxsus, keng qamrovli pediatrik tadqiqotlar hozircha yetarli emas, mavjud ma'lumotlarning katta qismi kattalar populyatsiyasida atrofik gastrit va oshqozon saratoni skriningi kontekstida to'plangan [13]. Shu sababli muhokama natijasida quyidagi xulosaga kelindi: pepsinogenlarni allergik gastroenteropatiya diagnostikasida qo'llash hozircha qo'shimcha — oshqozon shilliq qavatining funksional-morfologik holatini bilvosita baholovchi usul sifatida qaralishi, uni fekal kalprotektin, klinik-anamnestik ma'lumotlar hamda zarur hollarda endoskopik-gistologik tekshiruv bilan birgalikda qo'llash maqsadga muvofiqdir.

Ikki markerni kompleks qo'llashning amaliy ahamiyati

Olingan natijalarni umumlashtirish shuni ko'rsatdiki, fekal kalprotektin asosan ichakning distal bo'limlarida yallig'lanishini aks ettirsa, zardob pepsinogenlari oshqozonning proksimal bo'limidagi holati haqida ma'lumot beradi. Shu tariqa ikki markerni birgalikda qo'llash orqali OITning turli sathlarida kechayotgan allergik yallig'lanish jarayonini kompleks, noinvaziv tarzda baholash mumkin bo'ladi. Bu, o'z navbatida: 1) tashxis qo'yish jarayonini tezlashtiradi va invaziv tekshiruvlar sonini kamaytiradi; 2) eliminatsion parhezi va medikamentoz davolash samaradorligini dinamik nazorat qilish imkonini beradi; 3) kasallikning qaysi bo'limda ustunlik qilishini bilvosita aniqlashga yordam beradi; 4) klinik amaliyotda oddiy, arzon va bola uchun og'riqsiz usul sifatida keng qo'llanilishi mumkin.

Tahlil qilingan manbalarga ko'ra, allergik gastroenteritni davolashning asosiy va etiopatogenetik jihatdan asoslangan usuli — eliminatsion dietoterapiyasi, ya'ni oziq-ovqat allergenni bolaning yoki emizikli ona ovqatlanish ratsionidan to'liq chiqarib tashlashdir [5]. Sun'iy yoki aralash ovqatlantirishdagi bolalarda klinik ko'rinishning og'irlik darajasiga qarab yuqori darajada gidrolizlangan yoki aminokislotali aralashmalar tayinlanadi — og'ir shakllarda aminokislotali aralashmalar, yengil va o'rta og'ir shakllarda esa yuqori gidrolizlangan aralashmalar birinchi tanlov hisoblanadi. Eliminatsion parhezning davomiyligi kamida 6 oy, anamnezida og'ir reaksiyalar kuzailganda esa 12–18 oygacha davom ettirilishi tavsiya etiladi [4].

Dietoterapiyadan tashqari, ko'rsatmalarga ko'ra antigistamin preparatlar, og'ir hollarda kortikosteroidlar qo'llanilishi ko'rsatilgan [1]. Alohida e'tiborga molik jihat — bir qator tadqiqotlarda probiotik va sinbiotik preparatlarning qo'shimcha terapiya sifatida qo'llanilishi ichak mikrobiotsinozini tiklash, shilliq bar'yer funksiyasini mustahkamlash va sekretor IgA sintezini rag'batlantirish orqali ijobiy klinik natija berishi isbotlangan [14]. Muhokama natijasida shu narsa aniqlandiki, davolash samaradorligini nazorat qilishda klinik ko'rsatkichlar bilan bir qatorda fekal kalprotektin va qon zardob pepsinogenlari darajasining dinamikasini kuzatib borish takroriy endoskopik tekshiruvlarga bo'lgan ehtiyojni kamaytiradi va davolash taktikasini o'z vaqtida korreksiya qilish imkonini yaratadi.

XULOSALAR

Erta yoshdagi bolalarda allergik gastroenterit turli xildagi klinik belgilarga ega ekanligi, ko'p hollarda IgE bilan bog'liq bo'lmagan mexanizmlar orqali kechuvchi va shu sababli o'z vaqtida tashxislanishi qiyin bo'lgan patologiya hisoblanadi. Kasallikning asosiy klinik-morfologik variantlari yoshga bog'liq o'ziga xos xususiyatlarga ega bo'lib, ularni farqlash davolash taktikasini individuallashtirish uchun zarur. Tashxis qo'yishning asosini anamnez, klinik kuzatuv va diagnostik

eliminatsion parhezi tashkil etadi, klassik allergologik testlar esa faqat IgE-vositachiligidagi shakllarda informativ. Fekal kalprotektin ichak shilliq qavatining yallig'lanish faolligini yuqori sezuvchanlik bilan aks ettiruvchi, ammo etiologik jihatdan nospesifik noinvaziv marker bo'lib, u allergik gastroenteritni differensial diagnostika qilishda hamda davolash samaradorligini dinamik nazorat qilishda qimmatli axborot beradi. Zardob pepsinogenlari oshqozon shilliq qavati bezli apparatining funksional holatini bilvosita baholash imkonini berib, allergik gastroenteropatiyaning oshqozon segmentidagi ko'rinishlarini noinvaziv monitoring qilish uchun qo'shimcha vosita sifatida qaralishi mumkin. Fekal kalprotektin va zardob pepsinogenlarini kompleks qo'llash oshqozon-ichak traktining turli sathlaridagi allergik yallig'lanish jarayonini bir vaqtning o'zida baholash, invaziv tekshiruvlar sonini kamaytirish va davolash taktikasini optimallashtirish imkonini beradi. Erta yoshdagi bolalarda davolashning etiopatogenetik asosini eliminatsion dietoterapiyasi tashkil etib, uning muddati va aralashma turini tanlash kasallik shakli va og'irlik darajasiga qarab individual belgilanishi lozim. Ushbu biomarkerlarning bolalar populyatsiyasidagi yosh me'yorlarini aniqlash va ularning allergik gastroenteropatiyaning turli klinik shakllaridagi diagnostik qimmatini standartlashtirish bo'yicha keng qamrovli, ko'p markazli tadqiqotlar o'tkazish dolzarbligicha qolmoqda.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Шумилов П.В., Дубровская М.И., Юдина О.В., Мухина Ю.Г., Тертычный А.С. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 44–53.
2. Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Макарова С.Г., Казакова С.Н., Гусева И.М. Механизмы развития пищевой аллергии // Обзоры литературы. — 2007.
3. Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Коновалова А.М., Липатова Е.С. Маски пищевой аллергии у детей // Практическая медицина. — 2018. — № 2 (113). — С. 5–10.
4. Konobeitsev O.Kh. Gastrointestinal allergy: algorithms for the outpatient pediatrician // Lechaschi Vrach. — 2023. — Vol. 26, No. 12. — P. 45–49.
5. Makarova S.G., Lavrova T.E., Novik G.A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy // Lechaschi Vrach. — 2023. — Vol. 26, No. 6. — P. 20–28.
6. Филатова Т.А., Лаврова Т.Е. Многообразие клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста и современные возможности диетотерапии // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2011. — № 3. — С. 88–93.
7. Долгих Т.И. Фекальный кальпротектин – неинвазивный биомаркер воспалительного процесса в кишечнике // Лабораторная диагностика. Спецвыпуск. — 2013. — № 2. — С. 44–46.
8. Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Чашкова Е.Ю., Богородская С.Л., Пак В.Е. Фекальный кальпротектин и микробиота кишечника // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. — Т. 1, № 4 (110). — С. 145–149.
9. Голощапов О.В., Вавилов В.Н., Зубаровская Л.С. и др. Фекальный кальпротектин – новый количественный биомаркер острой и хронической реакции “трансплантат против хозяина” с вовлечением кишечника после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая онкогематология. — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 31–37.
10. Камалова А.А., Гарина Г.А., Валеева И.Х., Гайфутдинова А.Р. Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2023. — Т. 68, № 5. — С. 138–143.
11. Ливзан М.А., Долгих Т.И., Лялюкова Е.А. Фекальный кальпротектин в комплексной диагностике заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2013. — № 12. — С. 83–86.

12. Татьянина О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С., Цимбалова Е.Г., Кучеренко А.Г., Лохматов М.М. Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 3. — С. 46–51.

13. Дорн О.Ю., Песков С.А., Степанова Е.Г., Клинова Т.В., Паламарчук М.В., Цикаленко Е.А., Аникина Т.В. Использование методов неинвазивной диагностики заболеваний желудка в современной клинической практике // Медицина и образование в Сибири. — 2013. — № 1.

14. Ревякина В.А. Нарушения микробиоты и пищевая аллергия у детей // Медицинский Совет. — 2018. — № 3. — С. 83–85.

15. Лазебник Л.Б., Гусейн-Заде М.Г., Ефремов Л.И., Сагынбаева В.Э., Князев О.В. Фекальный кальпротектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2013. — № 8. — С. 11–16.

16. Rizaev Zh. A., Nurmamatova K. Ch., Tukhtarov B. E. ORGANIZATION OF TREATMENT AND PREVENTIVE CARE FOR ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN //BBK: 51.1 l0ya43 S-56 A-95. – P. 113.

17. Amonov, Sh. E. Effectiveness of treatment chronic sinusitis in children with the Parisinus 2 inhaler / Sh. E. Amonov, K. F. Erkinova // Оториноларингологія. – 2026. – № 1–2 (9). – P. 65–69. – DOI: 10.37219/29zbj828.

18. Rizaev , Zh. A. The role of the immune system of the oral cavity when patients are infected with the coronavirus SARS-COV-2 / Zh. A. Rizaev , E. A. Rizaev , A. S. Kubaev // Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. – 2020. – No. 3. – P. 67-69. – EDN GBYVTK.

19. Yusupov Mashrab , Rizaev Zhasur , Ziyadullaev Shuxrat . The value of cytokines in children with escherichiosis . Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 4, pp.58-63

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Madjidova Yakutkhon Nabiyevna
Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor, Tashkent State Medical University
Karimova Gulkhumor Latifjon kizi
Independent Researcher, Andijan State Medical Institute

DIFFERENTIATED TREATMENT STRATEGY FOR NEUROLOGICAL SYNDROMES IN FULL-TERM NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION (IUGR) DEPENDING ON ETIOLOGICAL FACTORS AND SEVERITY

For citation: Madjidova Yakutkhon Nabiyevna, Karimova Gulkhumor Latifjon kizi. Differentiated treatment strategy for neurological syndromes in full-term newborns with intrauterine growth restriction (iugr) depending on etiological factors and severity.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390629

ABSTRACT

Aim. To develop a differentiated treatment regimen for neurological disorders in full-term newborns with intrauterine growth restriction (IUGR) based on an individualized approach taking into account etiology and the degree of central nervous system damage.

Material and methods. In a prospective study, 98 full-term infants with small for gestational age (SGA) status were examined. Patients were divided into three groups according to the severity of neurological disorders: mild (n=42), moderate (n=38) and severe (n=18). The assessment included the HINE scale, Doppler ultrasound of cerebral blood flow (resistance index - RI), neurosonography, amplitude-integrated EEG (aEEG), and determination of neuronal damage markers (S100B and NSE).

Results. The individualized approach demonstrated high clinical efficacy. In mild cases, drug therapy was not required and all parameters normalized spontaneously. In the moderate group, therapy improved cerebral blood flow, reduced ischemia and neurological deficit. In the severe group, stabilization was achieved: levels of brain damage markers decreased and episodes of depressed activity on aEEG reduced; the number of cysts remained unchanged.

Conclusions. Stratification of newborns with IUGR according to etiopathogenesis and severity of lesions allows avoiding unnecessary drug load and concentrating efforts on severe cases, thereby significantly improving neurological outcomes.

Keywords: intrauterine growth restriction, IUGR, SGA, periventricular leukomalacia, cerebral blood flow, neuroprotection, newborns.

Madjidova Yakutxon Nabiyevna
tibbiyot fanlari doktori, professor Toshkent davlat tibbiyot universiteti
Karimova Gulxumor Latifjon qizi
mustaqil izlanuvchi Andijon davlat tibbiyot institute

TO‘LIQ MUDDATLI YANGI TUG‘ILGAN CHAQALOQLARDA HOMILALIK RIVOJLANISH KECHIKISHI (HRK) FONIDAGI NEVROLOGIK SINDROMLARNING

DAVOLASH TAKTIKASINI ETIOLOGIK OMILLAR VA JARAYON OG‘IRLIGIGA QARAB BELGILASH

ANNOTATSIYA

Tadqiqot maqsadi. To‘liq muddatli yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda intrauterin o‘sish cheklanishi (IUGR / ZVUR) bilan bog‘liq nevrologik buzilishlarni davolashning differentsial sxemasini ishlab chiqish, individual yondashuv asosida etiologiya va markaziy nerv tizimining shikastlanish darajasini hisobga olgan holda.

Material va usullar. Prospektiv tadqiqotda 98 nafar to‘liq muddatli SGA (gestatsion yoshiga nisbatan kichik) chaqaloqlar tekshirildi. Bemorlar nevrologik buzilishlarning og‘irligiga qarab uch guruhga bo‘lindi: yengil (n=42), o‘rtacha og‘ir (n=38) va og‘ir (n=18). Baholashda HINE shkala, miya qon oqimining dopplerografiyasi (rezistentlik indeksi - RI), neyrosonografiya, amplitudali-integrallashgan EEG (aEEG) hamda neyronlar shikastlanish markerlari (S100B va NSE) aniqlash qo‘llanildi.

Natijalar. Individual yondashuv yuqori klinik samaradorlikni ko‘rsatdi. Yengil holatlarda dori-darmon terapiyasi talab qilinmadi, barcha ko‘rsatkichlar o‘z-o‘zidan normallashdi. O‘rtacha og‘ir guruhda terapiya miya qon oqimini yaxshiladi, ishemiyani kamaytirdi va nevrologik defitsitni qisqartirdi. Og‘ir guruhda jarayonni stabilizatsiya qilishga erishildi: miya shikastlanish markerlari pasaydi, aEEG da faollikni bosqichma-bosqich pasayish epizodlari kamaydi; kistalar soni o‘zgarmadi.

Xulosalar. ZVUR li yangi tug‘ilgan chaqaloqlarni etiologik-patogenetik variantlari va shikastlanish og‘irligiga ko‘ra stratifikatsiya qilish keraksiz dori yuklamasidan qochish va kuchlarni og‘ir holatlarga qaratish imkonini beradi, natijada nevrologik natijalarni sezilarli darajada yaxshilaydi.

Kalit so‘zlar: intrauterin o‘sish cheklanishi, ZVUR, SGA, periventrikulyar leykomalatsiya, miya qon oqimi, neyroproteksiya, yangi tug‘ilgan chaqaloqlar.

Маджидова Якутхон Набиевна
Д.м.н., профессор, Ташкентский Государственный Медицинский Университет
Каримова Гулхумор Латифжон кизи
Соискатель, Андижанский Государственный Медицинский Институт

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ТЯЖЕСТИ

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Разработать дифференцированную схему терапии неврологических нарушений у доношенных новорождённых с ЗВУР на основе индивидуализированного подхода с учётом этиологии и степени поражения ЦНС.

Материал и методы. В проспективном исследовании обследовано 98 доношенных детей с SGA. Пациенты разделены на три группы по тяжести неврологических нарушений: лёгкую (n=42), среднетяжёлую (n=38) и тяжёлую (n=18). Применялись шкала HINE, допплерография мозгового кровотока (RI), нейросонография, aEEG и определение маркёров повреждения нейронов (S100B, NSE).

Результаты. Индивидуализированный подход показал высокую эффективность. При лёгких нарушениях медикаментозная терапия не требовалась, показатели нормализовались спонтанно. В среднетяжёлой группе терапия улучшила мозговой кровоток, уменьшила ишемию и неврологический дефицит. В тяжёлой группе достигнута стабилизация: снизились маркёры повреждения мозга и эпизоды угнетения на aEEG; количество кист не изменилось.

Выводы. Стратификация новорождённых с ЗВУР по этиопатогенезу и тяжести поражения позволяет избежать ненужной медикаментозной нагрузки и сконцентрировать усилия на тяжёлых случаях, существенно улучшая неврологические исходы.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, ЗВУР, SGA, перивентрикулярная лейкомаляция, церебральный кровоток, нейропротекция, новорожденные.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема неврологических нарушений у доношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и малой массой тела для гестационного возраста (SGA) сохраняет высокую актуальность в современной перинатальной неврологии [2, 3, 10, 13, 14]. В настоящее время фенотип SGA рассматривается не просто как антропометрическое отклонение, а как надёжный маркер тяжёлого антенатального метаболического стресса, которому подвергался плод [19]. Неврологические проявления у таких детей отличаются значительным полиморфизмом - от транзиторных изменений мышечного тонуса до тяжёлых органических поражений центральной нервной системы [5, 7]. Улучшение отдалённого прогноза требует отказа от стандартных, унифицированных схем лечения в пользу строго дифференцированного подхода, основанного на этиопатогенетических механизмах повреждения и степени выраженности неврологического дефицита.

Этиопатогенетические аспекты. Анализ обследованной когорты показал, что ведущей причиной формирования ЗВУР (до 80% случаев) является хроническая фетоплацентарная недостаточность, развивающаяся на фоне гестоза и артериальной гипертензии у матери [15, 16, 19]. Этот патологический процесс закономерно приводит к длительной внутриутробной гипоксии и выраженному дефициту пластических субстратов, необходимых для нормального развития плода.

С патогенетической точки зрения у доношенных детей с ЗВУР можно выделить два ключевых механизма, определяющих направленность терапевтической коррекции:

1. Церебральная гемодинамическая недостаточность. По данным допплерографического исследования у этих пациентов отмечается статистически значимое повышение индекса резистентности (RI) в бассейнах передней и средней мозговых артерий (в СМА - 0,78±0,05 против 0,65±0,04 в контрольной группе) [6, 12]. Данный показатель отражает повышенное периферическое сосудистое сопротивление и критическое снижение диастолического кровотока, что обусловливает формирование стойкой ишемии мозговой ткани.

2. Структурное повреждение мозговой паренхимы. Хроническая гипоксия запускает процессы окислительного стресса и свободнорадикального повреждения липидов, приводящие к цитотоксическому отёку и избирательной гибели преолигодендроцитов. На нейросонографии эти изменения проявляются диффузной гиперэхогенностью перивентрикулярного белого вещества и/или вентрикуломегалией [11, 18].

Таким образом, патогенетически обоснованная терапия должна быть направлена, с одной стороны, на восстановление адекватного церебрального кровотока путём устранения ангиоспазма, а с другой - на проведение активной нейропротекции, прерывающей каскад апоптоза нейронов и глиальных клеток.

Цель исследования: разработать и оценить клинико-инструментальную эффективность дифференцированного подхода к терапии неврологических синдромов у доношенных новорождённых с ЗВУР в раннем неонатальном периоде, предполагающего стратификацию лечебных мероприятий в зависимости от ведущего этиологического фактора (хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия) и тяжести неврологического дефицита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представляет собой проспективное когортное клиническое исследование с использованием метода сравнительного анализа.

Материал исследования. В исследование включены 98 доношенных новорожденных (37–41 неделя гестации) с задержкой внутриутробного развития и массой тела при рождении ниже 10-го перцентиля (SGA), находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и неонатологическом отделении в период 2022–2025 гг. Критерии исключения. Из исследования исключались новорождённые с множественными врождёнными пороками развития, хромосомными аномалиями, внутриутробными инфекциями TORCH-комплекса, тяжёлой асфиксией в родах (pH крови из пуповины <7,0), а также пациенты с гемолитической болезнью новорождённых.

Пациенты были распределены на три группы в зависимости от выраженности неврологических нарушений: лёгкую (n=42), среднетяжёлую (n=38) и тяжёлую (n=18).
Лёгкая степень (преимущественно функциональные расстройства) - 42 ребёнка;
Средняя степень (субклиническое поражение центральной нервной системы) - 38 детей;
Тяжёлая степень (органическое поражение ЦНС) - 18 детей.
Контрольную группу составили 30 здоровых доношенных новорождённых с массой тела, соответствующей гестационному возрасту.
Методы исследования. Клинико-неврологическое обследование выполняли с использованием унифицированной шкалы Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) на 1–3-и и 30-е сутки жизни [1].
Из инструментальных методов применяли:
нейросонографию (НСГ) с цветным допплеровским картированием на аппарате Philips Affiniti 50 (секторный датчик 5–8 МГц) для оценки структуры мозга, состояния перивентрикулярной зоны, желудочковой системы и церебральной гемодинамики (рассчитывали индекс резистентности RI в передней и средней мозговых артериях) [6];
амплитудно-интегрированную электроэнцефалографию (aEEG) с непрерывным мониторингом в течение первых 72 часов жизни и далее по клиническим показаниям;
лабораторное определение нейроспецифических белков S100B и NSE в сыворотке крови иммуноферментным методом [9].
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 13.0 и языка Python (библиотеки SciPy и Pandas). Количественные данные представлены в формате M ± SD. Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента (для зависимых и независимых выборок), критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.
Лечебная тактика в каждой группе строилась на основе разработанного алгоритма, который включал общие патогенетические мероприятия и дифференцированные подходы в зависимости от степени тяжести неврологических нарушений (подробно описано в соответствующем разделе диссертации).
Этические аспекты. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. От родителей (законных представителей) всех детей получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Стратификация пациентов по степени тяжести неврологических нарушений

Для выбора оптимальной лечебной тактики проводилась комплексная оценка состояния новорождённых, включавшая клиническое обследование по шкалам, нейровизуализацию и функциональное мониторирование биоэлектрической активности мозга. По результатам этой оценки все пациенты были разделены на три группы в зависимости от выраженности неврологических нарушений.
Лёгкая степень тяжести (функциональные нарушения) диагностирована у 42 детей. Клинически она проявлялась преходящими изменениями мышечного тонуса по типу транзиторной дистонии и снижением рефлекторной активности. Суммарный балл по шкале HINE составлял 5–9. При нейросонографии конфигурация желудочковой системы оставалась нормальной, однако часто отмечалась умеренная диффузная гиперэхогенность паренхимы, которую расценивали как проявление задержки созревания мозга при отсутствии очаговых изменений. На aEEG сохранялась возрастная ритмика с адекватной реакцией на сенсорные стимулы и отсутствием эпилептиформной активности.
Средняя степень тяжести (субклиническое поражение ЦНС) установлена у 38 детей. Для неё были характерны более стойкие нарушения мышечного тонуса и рефлексов (суммарный балл по HINE 10–14). На нейросонографии выявлялись признаки перивентрикулярной лейкомаляции без кистозной трансформации, единичные кисты сосудистых сплетений или диффузная гиперэхогенность, указывающая на задержку миелинизации [11]. На aEEG регистрировалась умеренная дезорганизация ритма и единичные спайки.

Тяжёлая степень тяжести (органическое поражение ЦНС) выявлена у 18 детей. Клиническая картина включала судорожный синдром, выраженную мышечную гипотонию, нарушения сосания и глотания. Суммарный балл по шкале HINE превышал 14. При нейросонографии определялись грубые структурные изменения: кистозная перивентрикулярная лейкомаляция, порэнцефалия, внутрижелудочковые кровоизлияния или выраженная вентрикуломегалия [4, 9]. На aEEG отмечался паттерн «тихого фона» с глубокой супрессией биоэлектрической активности, отсутствием реакции на стимулы и эпилептиформными разрядами на фоне повышенного содержания нейроспецифических белков S100B и NSE в сыворотке крови.

Дифференцированная лечебная тактика

Терапевтический подход формировался индивидуально с обязательным учётом ведущих этиологических факторов (хроническая внутриутробная ишемия, повышение индекса резистентности церебральных сосудов) и степени выраженности неврологических нарушений.

1. Общие патогенетические мероприятия (применялись во всех группах)

Всем детям в первую очередь обеспечивали стабильную системную гемодинамику для поддержания достаточной перфузии мозга, особенно в наиболее уязвимые первые сутки жизни. Особое внимание уделяли профилактике артериальной гипотензии. Проводили тщательную коррекцию гомеостаза - поддержание оптимальной температуры тела и нормогликемии, чтобы снизить дополнительную метаболическую нагрузку на ишемизированную нервную ткань.

2. Дифференцированные подходы в зависимости от степени тяжести

При лёгкой степени тяжести основная задача заключалась в создании оптимальных условий для естественного созревания нервной системы без дополнительной медикаментозной нагрузки. Фармакотерапия не назначалась. Главный акцент делался на немедикаментозных методах: кинестетической стимуляции, тактильном контакте («метод кенгуру»). Дети находились под тщательным динамическим наблюдением невролога с обязательным контрольным нейросонографическим исследованием к концу первого месяца жизни. Родителей активно обучали правильному уходу и приёмам раннего развивающего взаимодействия с ребёнком.

При средней степени тяжести (субклиническое поражение ЦНС) требовался уже активный терапевтический подход, направленный на ограничение дальнейшего ишемического повреждения и стимуляцию восстановительных процессов, в первую очередь миелинизации. Медикаментозное лечение включало курсы нейрометаболической терапии продолжительностью 3–4 недели, целью которых было улучшение энергетического обмена в нейронах. Дополнительно назначались вазоактивные препараты для оптимизации церебральной микроциркуляции при допплерографически подтверждённом повышении индекса резистентности. Из реабилитационных мероприятий применяли лечебный массаж и физиотерапию. Эффективность оценивали с помощью повторной нейросонографии через месяц, что позволяло объективно проследить динамику эхогенности паренхимы и состояния желудочковой системы.

При тяжёлой степени органического поражения ЦНС проводилась немедленная интенсивная терапия в условиях стационара с последующим переходом к длительной мультидисциплинарной реабилитации. Медикаментозная тактика включала активную нейропротекцию: инфузионную терапию для борьбы с отёком мозга и препараты, снижающие эксайтотоксичность. При наличии судорожного синдрома (по клиническим данным и aEEG) назначалась противосудорожная терапия. Проводилась энергичная коррекция повышенного периферического сосудистого сопротивления с целью разорвать порочный круг «гипоксия - спазм - ишемия» [18]. После стабилизации состояния выполнялась магнитно-резонансная томография для уточнения объёма и характера поражения мозговой паренхимы [9]. С первых дней начиналась ранняя реабилитация с привлечением невролога, физиотерапевта, логопеда и дефектолога.

Оценка эффективности дифференцированной терапии

Ниже представлены основные показатели динамики клинико-инструментальных данных у пациентов разных групп тяжести на фоне проводимого лечения (срок наблюдения - 1 месяц). Данные, приведённые в таблице 1, подтверждают высокую эффективность немедикаментозной тактики у детей с лёгкой степенью неврологических нарушений. На фоне комплексного подхода отмечено статистически значимое улучшение по всем оцениваемым параметрам.

При повторной оценке по шкале Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) средний балл снизился с 7,8±1,5 до 4,5±0,7, что соответствует возрастной норме. Индекс резистентности в средней мозговой артерии (RI СМА) уменьшился с 0,76±0,04 до 0,64±0,03, практически достигнув значений контрольной группы. Это свидетельствует о полном восстановлении церебральной гемодинамики у большинства детей данной категории. Ультразвуковые признаки гиперэхогенности белого вещества полностью регрессировали у всех пациентов, а данные aEEG демонстрировали восстановление возрастной ритмики и адекватную реакцию на стимулы.

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ЛЁГКОЙ СТЕПЕНЬЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

показатель	до лечения (1–3 сутки)	после лечения (30 сутки)	p-value
Клиническая оценка (Шкала HINE)	7,8 ± 1,5 баллов	4,5 ± 0,7 баллов	<0,05
Индекс резистентности (RI) в СМА	0,76 ± 0,04	0,64 ± 0,03	<0,05
НСГ: Гиперэхогенность белого вещества	30% (умеренная)	0% (нормализация)	<0,01
aEEG: Нарушения ритма	Не выявлены	Сохранная возрастная ритмика	-

Таким образом, у детей с лёгкими нарушениями применение выжидательно-стимулирующей тактики без медикаментозной нагрузки оказалось полностью оправданным и привело к нормализации неврологического статуса в течение первого месяца жизни.

Согласно таблице 2, у детей со средней степенью тяжести (субклиническое поражение ЦНС) комплексная терапия продемонстрировала выраженный положительный эффект. Отмечался значительный регресс неврологического дефицита и улучшение структурно-функциональных показателей.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ СО СРЕДНЕЙ СТЕПЕНЬЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

показатель	до лечения (1–3 сутки)	после лечения (30 сутки)	p-value
Клиническая оценка (Шкала HINE)	12,4 ± 2,3 баллов	8,2 ± 1,1 баллов	<0,01
Индекс резистентности (RI) в СМА	0,78 ± 0,05	0,68 ± 0,04	<0,05
НСГ: Признаки ПВЛ / Гиперэхогенность	80% (диффузная)	25% (остаточная очаговость)	<0,01
НСГ: Вентрикуломегалия	40% (1–2 ст.)	15% (стабилизация/регресс)	<0,05

Средний балл по шкале HINE снизился с 12,4±2,3 до 8,2±1,1 (p<0,01), что отражало заметное уменьшение нарушений мышечного тонуса и восстановление рефлекторной деятельности. Индекс резистентности в средней мозговой артерии уменьшился с 0,78±0,05 до 0,68±0,04, подтверждая эффективность вазоактивной терапии на фоне исходно повышенного периферического сопротивления сосудов.

На контрольной нейросонографии частота признаков перивентрикулярной лейкомаляции и диффузной гиперэхогенности паренхимы снизилась с 80 % до 25 %, а вентрикуломегалия регрессировала в большинстве случаев (с 40 % до 15 %).

Таким образом, у пациентов данной группы целенаправленная медикаментозная и реабилитационная терапия позволила существенно улучшить ближайшие неврологические исходы и предотвратить прогрессирование структурных изменений.

Результаты лечения пациентов с тяжёлой степенью органического поражения ЦНС (таблица 3) были наименее благоприятными. Несмотря на проведение полноценной интенсивной терапии, у большинства детей сохранялась выраженная неврологическая симптоматика. Средний балл по шкале HINE снизился лишь с 16,5±2,1 до 13,0±1,8.

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНЬЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

показатель	до лечения (1–3 сутки)	после лечения (30 сутки)	p-value
Клиническая оценка (Шкала HINE)	16,5 ± 2,1 баллов	13,0 ± 1,8 баллов	<0,05
Индекс резистентности (RI) в СМА	0,82 ± 0,06	0,72 ± 0,05	<0,05
aEEG: Супрессия фона («тихий фон»)	60%	15%	<0,01
Биохимия: Белок S100B (нг/мл)	5,4 ± 1,2	2,2 ± 0,8	<0,01
НСГ: Кистозная трансформация	45%	40% (посткистоз-ные рубцы)	>0,05

Примечание: p-value - уровень статистической значимости различий между показателями до и после лечения.

Положительной динамикой можно считать статистически значимое снижение индекса резистентности (с 0,82±0,06 до 0,72±0,05) и уровня нейроспецифического белка S100B в сыворотке крови (с 5,4±1,2 до 2,2±0,8 нг/мл). Эти изменения свидетельствуют о купировании острых процессов эксайтотоксичности и стабилизации метаболизма нейронов. Кроме того, частота паттерна «тихий фон» на амплитудно-интегрированной ЭЭГ уменьшилась с 60 % до 15 %.

В то же время частота кистозной трансформации паренхимы практически не изменилась (с 45 % до 40 %, p>0,05), что подтверждает формирование необратимых постгипоксических изменений в ткани мозга уже на ранних этапах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают, что рациональный выбор лечебной тактики у доношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития должен основываться на чёткой стратификации пациентов по степени выраженности неврологических расстройств [13, 15].

У детей с лёгкой степенью функциональных нарушений удалось добиться полной нормализации клинических и инструментальных показателей без применения каких-либо медикаментозных средств. Это свидетельствует о том, что выявляемые изменения (умеренная гиперэхогенность паренхимы и транзиторная дистония) носят преимущественно характер задержки морфофункционального созревания мозга, а не стойкого органического

повреждения. Восстановление индекса резистентности (RI) в средней мозговой артерии до физиологических значений (0,64) исключительно за счёт стабилизации системной гемодинамики и немедикаментозных мероприятий подтверждает обратимый характер церебрального вазоспазма при отсутствии глубокого структурного поражения [1, 14].

У пациентов со средней степенью тяжести комплексное применение вазоактивных и нейрометаболических препаратов позволило эффективно прервать порочный круг «хроническая ишемия - повышение сосудистого сопротивления». Снижение RI с 0,78 до 0,68 сопровождалось отчётливым регрессом признаков перивентрикулярной ишемии по данным нейросонографии. Выявленная корреляция между улучшением микроциркуляции и уменьшением объёма гиперэхогенных зон подчёркивает ведущую роль нарушений кровотока в развитии субклинических форм перивентрикулярной лейкомаляции [18].

В группе с тяжёлой степенью органического поражения, несмотря на интенсивную терапию, сохранялась выраженная неврологическая симптоматика. Тем не менее, положительная динамика биохимических маркёров (снижение S100B) и функциональных показателей (уменьшение частоты супрессии на aEEG) имеет важное прогностическое значение. Эти изменения указывают на эффективность нейропротективных мероприятий в отношении зоны пенумбры (обратимо повреждённой ткани) и купирование острого периода ишемии.

В то же время сохранение кистозной трансформации свидетельствует о том, что в зоне тотального некроза уже в раннем неонатальном периоде сформировались необратимые изменения. Это подчёркивает необходимость длительной и мультидисциплинарной реабилитации для максимально возможной компенсации формирующегося неврологического дефицита [3, 17, 20].

ВЫВОДЫ

Дифференцированный подход к ведению доношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития, основанный на комплексной оценке тяжести неврологических нарушений с использованием шкалы Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), нейросонографии и амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии, позволяет существенно оптимизировать лечебную тактику и заметно улучшить функциональные исходы.

При лёгкой степени неврологических расстройств патогенетически обоснованным и достаточным является полный отказ от медикаментозного лечения в пользу немедикаментозных методов (кинестетическая стимуляция, тактильный контакт по методу «кенгуру» и оптимизация ухода). Такой подход обеспечивает полную нормализацию церебральной гемодинамики и клинической картины в течение первого месяца жизни.

У пациентов со средней степенью тяжести включение в комплекс терапии нейрометаболических и вазоактивных препаратов способствует достоверному снижению периферического сосудистого сопротивления (индекс резистентности), регрессу признаков перивентрикулярной ишемии по данным нейросонографии и уменьшению выраженности неврологического дефицита.

При тяжёлой степени органического поражения центральной нервной системы интенсивная терапия в остром периоде эффективна для стабилизации состояния, снижения уровня нейроспецифических маркёров повреждения (S100B) и частоты эпизодов угнетения биоэлектрической активности на ЭЭГ. Однако она не предотвращает формирование постгипоксических кистозных изменений, что определяет необходимость раннего начала длительной мультидисциплинарной реабилитации.

Индекс резистентности (RI) в средней мозговой артерии является чувствительным и объективным маркёром эффективности проводимой терапии и демонстрирует тесную корреляцию с динамикой неврологического статуса у детей с задержкой внутриутробного развития.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Профилактика, диагностика и коррекция нарушений развития у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2023;102(2):7-38.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Клинические рекомендации по ведению детей с задержкой внутриутробного развития и малой массой тела к гестационному возрасту (SGA). Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018;97(4):145-163.
3. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Руденко С.В. и др. Перинатальные исходы и долгосрочное развитие детей, рождённых с малой массой тела к гестационному возрасту. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(3):312-320.
4. Заваденко Н.Н., Суворин А.В., Румянцева А.Г. и др. Нейровизуализация в диагностике минимальных мозговых дисфункций у детей с задержкой психомоторного развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022;67(4):45-52.
5. Петренко Ю.В., Стрижова Н.В., Зубарева Е.А. Нейросонография в диагностике перинатальных поражений ЦНС у новорождённых с задержкой внутриутробного развития. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020;(1):52-60.
6. Пыркова Е.В., Чистякова Г.Н. Неврологические нарушения у доношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(5):38-45.
7. Ханакаева Л.Х., Гудимова В.И., Байбарина Е.Н. и др. Особенности нейровизуализации и когнитивного развития детей, рождённых с задержкой внутриутробного развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022;67(2):112-120.
8. Шабалов Н.П., Любшин М.Д. Неврология новорождённых. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 512 с.
9. Bora S, Pienaar A, Inder TE, et al. White matter microstructure of small for gestational age preterm infants: a diffusion tensor imaging study. Pediatr Res. 2020;87(6):1095-1102. DOI: 10.1038/s41390-019-0714-1.
10. Eixarch E, Meler E, Iraola A, et al. Neurodevelopmental outcome in infants with intrauterine growth restriction: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(12):1945-1953. DOI: 10.1080/14767058.2019.1650935.
11. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagn Ther. 2022;49(1-2):1-12. DOI: 10.1159/000519236.
12. Francis A, van Batenburg-Eddes T, de Groot L, et al. Executive function deficits in preterm and small-for-gestational-age children at school age. Early Hum Dev. 2021;158:105128. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105128.
13. Gressens P, Fleiss B, Rakic S, et al. The impact of fetal growth restriction on the developing brain: from mechanisms to interventions. Nat Rev Neurol. 2022;18(10):621-636. DOI: 10.1038/s41582-022-00692-7.
14. Inder TE, Volpe JJ, Darras BT. Fetal and neonatal neurology. In: Volpe's Neurology of the Newborn. 7th ed. Elsevier; 2024:456-512.
15. Sacchi C, De Carli A, Sacchi L, et al. Neurodevelopmental outcomes following intrauterine growth restriction: a systematic review. J Pediatr. 2022;240:1-12. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.08.012.
16. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. Clin Med Insights Pediatr. 2020;14:1-12. DOI: 10.1177/1179556520973890.
17. Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 2023;28(1):101428. DOI: 10.1016/j.siny.2023.101428.

18. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. J Physiol. 2022;600(1):3-19. DOI: 10.1113/JP281644.
19. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. Pediatrics. 2021;147(3):e2020016850. DOI: 10.1542/peds.2020-016850.
20. Murray E, Fernandes M, Fazel M, et al. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. BJOG. 2022;129(5):749-760. DOI: 10.1111/1471-0528.16947.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

AKHMEDOVA Dilorom Ilkhamovna
MAMATKULOVA Rokhatoy Iskandarovna
Tashkent State Medical University
Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Pediatrics

CLINICAL COURSE AND LABORATORY MARKERS OF INFLAMMATION IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS FOLLOWING COVID-19 INFECTION: A COMPARATIVE STUDY

For citation: Akhmedova Dilorom Ilkhamovna, Mamatkulova Rokhatoy Iskandarovna. Clinical Course and Laboratory Markers of Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis Following COVID-19 Infection: A Comparative Study.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390671

ABSTRACT

Background: COVID-19 infection may affect immune regulation and inflammatory activity in children. Objective: To compare disease activity, functional status, joint involvement and laboratory inflammatory markers in children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA) after COVID-19 and in a comparison group. Materials and methods: Eighty children were studied: 40 diagnosed with JIA for the first time after COVID-19 and 40 with JIA diagnosed before COVID-19. Disease activity was evaluated using JADAS-27 and functional limitations using CHAQ; joint manifestations, blood counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were assessed. Results: Mean JADAS-27 was 18.6 ± 4.2 versus 12.3 ± 3.8 ($p < 0.001$); high disease activity was observed in 65.0% versus 25.0%. Mean CHAQ was 1.8 ± 0.5 versus 1.2 ± 0.4 ($p < 0.001$). CRP was 52.4 ± 22.6 versus 34.6 ± 16.4 mg/L in the two groups. Conclusion: The post-COVID-19 group had higher measured disease activity, functional limitations and inflammatory markers. The observational comparison does not establish that COVID-19 caused JIA.

Keywords: COVID-19, juvenile idiopathic arthritis, JADAS-27, CHAQ, platelets, leukocyte formula, ESR, C-reactive protein.

AXMEDOVA Dilorom Ilhomovna
MAMATQULOVA Rohatoy Iskandarovna
Toshkent davlat tibbiyot universiteti
Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

COVID-19 INFEKSIYASIDAN KEYIN RIVOJLANGAN YUVENIL IDIOPATIK ARTRITNING KLINIK KECHISHI VA LABORATOR YALLIG‘LANISH KO‘RSATKICHLARI: TAQQOSLAMA TADQIQOT

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi: COVID-19 infeksiyasi bolalardagi immunoregulyatsiya va yallig‘lanish faolligiga ta’sir qilishi mumkin. Maqsad: COVID-19 dan keyin yuvenil idiopatik artrit (YIA) tashxisi qo‘yilgan bolalarda kasallik faolligi, funksional holat, bo‘g‘imlar zararlanishi va laborator yallig‘lanish

ko‘rsatkichlarini taqqoslash. Material va usullar: 80 nafar bola o‘rganildi: COVID-19 dan keyin birinchi marta YIA tashxisi qo‘yilgan 40 nafar va COVID-19 dan avval YIA tashxisi mavjud bo‘lgan 40 nafar bola. Kasallik faolligi JADAS-27, funksional cheklanishlar CHAQ orqali baholandi; bo‘g‘imlar holati, umumiy qon tahlili, eritrotsitlar cho‘kish tezligi (ECHT) va C-reaktiv oqsil (CRO) tekshirildi. Natijalar: JADAS-27 mos ravishda 18,6 ± 4,2 va 12,3 ± 3,8 ball ($p < 0,001$), yuqori faollik 65,0% va 25,0% ni tashkil etdi. CHAQ 1,8 ± 0,5 va 1,2 ± 0,4 ball ($p < 0,001$), CRO esa 52,4 ± 22,6 va 34,6 ± 16,4 mg/l bo‘ldi. Xulosa: COVID-19 dan keyin tashxis qo‘yilgan guruhda kasallik faolligi, funksional cheklanishlar va yallig‘lanish ko‘rsatkichlari yuqoriroq bo‘lgan; ushbu taqqoslash sababiy bog‘liqlikni isbotlamaydi.

Kalit so‘zlar: COVID-19, yuvenil idiopatik artrit, JADAS-27, CHAQ, trombotsitlar, leykotsitar formula, ECHT, C-reaktiv oqsil.

Ахмедова Дилором Ильхамовна
Маматкулова Рохатой Искандаровна
Ташкентский государственный медицинский университет
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ, РАЗВИВШЕМСЯ ПОСЛЕ ЗАРАЖЕНИЯ COVID-19: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

АННОТАЦИЯ

Актуальность: COVID-19 может влиять на иммунорегуляцию и выраженность воспалительных процессов у детей. Цель: сопоставить активность заболевания, функциональное состояние, поражение суставов и лабораторные показатели воспаления у детей с впервые диагностированным после COVID-19 ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и в группе сравнения. Материал и методы: исследованы 80 детей: 40 с впервые диагностированным после COVID-19 ЮИА и 40 с диагнозом ЮИА, установленным до COVID-19. Оценивались индексы JADAS-27 и CHAQ, характер суставных поражений, общий анализ крови, СОЭ и С-реактивный белок (СРБ). Результаты: показатель JADAS-27 составлял 18,6 ± 4,2 и 12,3 ± 3,8 балла ($p < 0,001$), высокая активность выявлена у 65,0% и 25,0% соответственно. Индекс CHAQ составлял 1,8 ± 0,5 и 1,2 ± 0,4 ($p < 0,001$), уровень СРБ — 52,4 ± 22,6 и 34,6 ± 16,4 мг/л. Заключение: в группе с диагнозом ЮИА после COVID-19 отмечены более высокая активность заболевания, функциональные ограничения и показатели воспаления; данные не доказывают причинную роль инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, ювенильный идиопатический артрит, JADAS-27, CHAQ, тромбоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ, С-реактивный белок.

Кириш

Ювенил идиопатик артрит (ЮИА) болалик даврида бошланувчи, бўғимларда сурункали яллиғланиш жараёни билан тавсифланадиган гетероген ревматологик касалликлар гуруҳига оиддир. Касалликнинг клиник кўриниши бўғимлар зарарланишининг тарқалиши, яллиғланиш фаоллиги, функционал чекланишлар ва лаборатор кўрсаткичлар билан белгиланади. Касаллик фаоллигини ўз вақтида баҳолаш даволаш тактикасини танлаш ва асоратлар хавфини камайтиришда муҳим аҳамиятга эга.

COVID-19 пандемияси даврида SARS-CoV-2 инфекциясининг иммун тизимига таъсири ва унинг турли яллиғланиш касалликлари билан эҳтимолий боғлиқлигига алоҳида эътибор қаратилди. Инфекциядан кейинги иммунологик ўзгаришлар айрим беморларда яллиғланиш жараёнларининг кучайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бироқ COVID-19 инфекцияси ва ювенил артрит ўртасидаги сабабий боғлиқликни аниқлаш учун клиник, иммунологик ва эпидемиологик маълумотларни комплекс баҳолаш талаб этилади. ЮИАда касаллик фаоллигини аниқлаш учун Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)

индексидан, жумладан JADAS-27 кўрсаткичидан фойдаланилади. Беморнинг кундалик фаолиятидаги чекланишлар эса Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) ёрдамида баҳоланиши мумкин. Ушбу индексларни лаборатор яллиғланиш маркерлари билан биргаликда таҳлил қилиш касалликнинг клиник хусусиятларини кенгроқ ёритиш имконини беради. Умумий қон таҳлилидаги ўзгаришлар, жумладан гемоглобин миқдорининг пасайиши, лейкоцитоз, тромбоцитоз ва ЭЧТнинг ошиши бевосита яллиғланиш жараёни билан боғлиқдир. СРО эса тизимли яллиғланиш фаоллигини баҳолашда қўлланиладиган муҳим лаборатор маркерлардан бири ҳисобланади. Шу муносабат билан, COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ ювенил артрит кузатилган болаларда клиник фаоллик, бўғимлар зарарланиши ва лаборатор яллиғланиш кўрсаткичларини ўзаро таққослаш долзарб илмий вазифалардан бири ҳисобланади.

Тадқиқот мақсади

COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ ювенил идиопатик артрит кузатилган болаларда касаллик фаоллиги, функционал ҳолат, бўғимлар зарарланиши ва лаборатор яллиғланиш кўрсаткичларини таққослаш гуруҳидаги болалар маълумотлари билан солиштириш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари

Тадқиқот маълумотларига кўра, иштирокчилар икки гуруҳга ажратилган:

- **Асосий гуруҳ:** COVID-19 инфекциясидан олдин ювенил идиопатик артрит ташхиси бўлмаган ва инфекциядан кейин биринчи марта ушбу ташхис қўйилган 40 нафар бола.
- **Таққослама гуруҳ:** COVID-19 инфекциясидан олдин ювенил идиопатик артрит билан касалланган 40 нафар бола.

Касаллик фаоллиги JADAS-27 индекси орқали баҳоланган. Тақдим этилган маълумотларда юқори фаоллик 17 баллдан юқори, ўртача фаоллик 8,5–17 балл, паст фаоллик эса 8,5 баллдан паст кўрсаткич сифатида таснифланган.

Функционал ҳолат CHAQ индекси ёрдамида баҳоланган. Бундан ташқари, бўғимларнинг симметрик ва асимметрик зарарланиши, зарарланган бўғимларнинг локализацияси, касаллик давомийлиги ва рецидивлар сони таҳлил қилинган. Лаборатор текширувлар доирасида гемоглобин, лейкоцитлар, нейтрофиллар, лимфоцитлар, моноцитлар, эозинофиллар, тромбоцитлар, ЭЧТ ва СРО кўрсаткичлари баҳоланган. Миқдорий натижалар ўртача қиймат ва стандарт оғиш (M±SD), сифат кўрсаткичлари эса мутлақ сон ва фоизларда ифодаланган. Гуруҳлараро фарқларнинг статистик аҳамияти тақдим этилган натижаларда келтирилган p-қийматлар асосида баён қилинган. Статистик усулларнинг якуний тавсифида миқдорий маълумотларнинг тақсимланиши, дисперсиялар тенглиги ва сифат кўрсаткичларига мос тестлар ҳисобга олиниши зарур. Статистик аҳамиятлилик даражаси $p<0,05$ деб белгиланган.

Тадқиқот натижалари

1. Касаллик фаоллиги ва функционал ҳолат

Асосий ва таққослаш гуруҳларида касаллик фаоллиги кўрсаткичларини солиштириш асосий гуруҳда клиник фаолликнинг юқорироқ эканлигини кўрсатди. JADAS-27 бўйича ўртача балл асосий гуруҳда 18,6±4,2, таққослаш гуруҳида 12,3±3,8 баллни ташкил этди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик аҳамиятли бўлган ($p<0,001$). Юқори фаоллик асосий гуруҳда 26 нафар (65,0%) беморда, таққослаш гуруҳида эса 10 нафар (25,0%) беморда қайд этилган. Ўртача фаоллик мос равишда 11 нафар (27,5%) ва 20 нафар (50,0%) беморда, паст фаоллик эса 3 нафар (7,5%) ва 10 нафар (25,0%) беморда кузатилган.

CHAQ индекси асосий гуруҳда 1,8±0,5, назорат гуруҳида 1,2±0,4 баллни ташкил этган ($p<0,001$). Бу натижа асосий гуруҳда кундалик фаолият билан боғлиқ функционал чекланишлар кўпроқ ифодаланган бўлиши мумкинлигини кўрсатади (1-жадвал).

1-жадвал. Касаллик фаоллиги ва функционал ҳолат кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=40)	Таққослама гуруҳ(n=40)	p-қиймат
JADAS-27, ўртача балл	18,6±4,2	12,3±3,8	<0,001
Юқори фаоллик, n (%)	26 (65,0%)	10 (25,0%)	<0,001
Ўртача фаоллик, n (%)	11 (27,5%)	20 (50,0%)	0,030

Паст фаоллик, n (%)	3 (7,5%)	10 (25,0%)	0,028
CHAQ индекси, балл	1,8±0,5	1,2±0,4	<0,001

Изоҳ: натижалар тақдим этилган дастлабки маълумотлар асосида келтирилди.

2. Бўғимлар зарарланишининг хусусиятлари

Бўғимлар зарарланишининг симметрик ва асимметрик шакллари таҳлил қилинганда, асосий гуруҳда симметрик зарарланиш 28 нафар (70,0%) беморда, таққослаш гуруҳида эса 20 нафар (50,0%) беморда кузатилган. Асимметрик зарарланиш мос равишда 12 нафар (30,0%) ва 20 нафар (50,0%) беморда аниқланган. Тақдим этилган p=0,056 қийматига кўра, гуруҳлар ўртасидаги фарқ 0,05 даражасида статистик аҳамиятга эга эмас. Касаллик давомийлиги асосий гуруҳда 8,4±3,2 ой, таққослаш гуруҳида 14,6±5,1 ойни ташкил этган (p<0,001). Рецидивларнинг ўртача сони эса асосий гуруҳда 2,1±0,8, таққослаш гуруҳида 1,4±0,6 бўлган (p<0,001; 2-жадвал).

Ушбу натижалар асосий гуруҳда касаллик давомийлиги қисқароқ бўлишига қарамай, қайд этилган рецидивлар сони ва касаллик фаоллиги юқорироқ бўлганини кўрсатади. Бироқ касаллик давомийлиги, кузатув муддати ва рецидивларни ҳисоблаш тартиби аниқлаштирилмасдан туриб, бу фарқларнинг сабаблари ҳақида қатъий хулоса чиқариш мумкин эмас.

2-жадвал. Бўғимлар зарарланиши ва касаллик кечишининг айрим кўрсаткичлари

Кўрсаткич	**Асосий гуруҳ (n=40)**	**Таққослама гуруҳ(n=40)**	**p-қиймат**
Симметрик зарарланиш, n (%)	28 (70,0%)	20 (50,0%)	0,056
Асимметрик зарарланиш, n (%)	12 (30,0%)	20 (50,0%)	0,056
Касаллик давомийлиги, ой	8,4±3,2	14,6±5,1	<0,001
Рецидивлар сони, ўртача	2,1±0,8	1,4±0,6	<0,001

Бўғимларнинг анатомик локализацияси бўйича таҳлилда тизза бўғимлари асосий гуруҳда 34 нафар (85,0%), таққослаш гуруҳида 28 нафар (70,0%) беморда зарарланган (p=0,093). Билак бўғимлари мос равишда 30 нафар (75,0%) ва 22 нафар (55,0%) беморда аниқланган (p=0,049). Метакарпофалангал бўғимларнинг зарарланиши эса асосий гуруҳда 26 нафар (65,0%), таққослаш гуруҳида 16 нафар (40,0%) беморда кузатилган (p=0,018). Демак, тақдим этилган натижаларга кўра, билак ва метакарпофалангал бўғимлар зарарланиш частотаси асосий гуруҳда юқорироқ бўлган. Тизза бўғимлари зарарланишида ҳам сон жиҳатидан фарқ кузатилган, аммо бу фарқ статистик аҳамиятлилик даражасига етмаган. Ушбу фарқларнинг иммунологик ёки патогенетик сабабларини аниқлаш учун қўшимча маълумотлар, жумладан яллиғланиш маркерлари, иммунологик кўрсаткичлар, тасвирий текширувлар ва COVID-19 инфекциясигача ҳамда ундан кейинги клиник маълумотлар талаб этилади.

3. Коморбид ҳолатлар таҳлили

Коморбид ҳолатларни баҳолашда кардиоваскуляр, респиратор, гастроинтестинал, неврологик, эндокрин, буйрак ва гематологик касалликлар учраш частотасини таҳлил қилиш режалаштирилган.

Тақдим этилган маълумотларда кардиоваскуляр касалликлар кўрсаткичи асосий гуруҳда 0,200±0,065, таққослаш гуруҳида 0,125±0,052 ни ташкил этган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик аҳамиятга эга бўлмаган (t=0,90; p=0,371).

4. Умумий қон таҳлили ва яллиғланиш маркерлари

Умумий қон таҳлили натижалари асосий ва таққослаш гуруҳлари ўртасида бир қатор фарқларни кўрсатди. Гемоглобин даражаси асосий гуруҳда 102,4±13,6 г/л, таққослаш гуруҳида 109,8±11,4 г/л бўлган. Тақдим этилган натижаларга кўра, гемоглобин миқдори асосий гуруҳда таққослаш гуруҳига нисбатан 7,4 г/л паст бўлган. Бу ҳолат яллиғланиш билан боғлиқ анемия, темир танқислиги ёки бошқа омиллар билан боғлиқ бўлиши мумкин, аммо анемиянинг аниқ сабабини белгилаш учун қўшимча текширувлар талаб этилади. Лейкоцитлар миқдори асосий гуруҳда 13,6±4,2×10⁹/л ва таққослаш гуруҳида 11,2±3,4×10⁹/л ни ташкил этган. Нейтрофиллар улуши асосий гуруҳда 72,4±8,6%, таққослаш гуруҳида 66,8±7,4% бўлган.

Лимфоцитлар улуши эса мос равишда 18,6±6,2% ва 24,2±5,8% ни ташкил этган. Тромбоцитлар миқдори асосий гуруҳда 468,2±98,4×10⁹/л ва таққослаш гуруҳида 386,4±84,2×10⁹/лбўлган. Ушбу кўрсаткичлар асосий гуруҳда яллиғланиш билан боғлиқ гематологик ўзгаришлар яққолроқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. ЭЧТ асосий гуруҳда 48,6±16,4 мм/соат, таққослаш гуруҳида 38,2±14,8 мм/соатни ташкил этган. ЭЧТ 20 мм/соатдан юқори бўлган беморлар улуши мос равишда 90,0% ва 70,0% ни ташкил қилган.

СРО кўрсаткичи асосий гуруҳда 52,4±22,6 мг/л ва таққослаш гуруҳида 34,6±16,4 мг/л бўлган. СРО 10 мг/л дан юқори бўлган беморлар улуши асосий гуруҳда 95,0%, таққослаш гуруҳида 75,0% ни ташкил этган.

3-жадвал. Умумий қон таҳлили ва яллиғланиш маркерлари кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=40)	Таққослаш гуруҳи (n=40)	Тақдим этилган p
Гемоглобин, г/л	102,4±13,6	109,8±11,4	<0,001
Лейкоцитлар, ×10^9/л	13,6±4,2	11,2±3,4	<0,001
Нейтрофиллар, %	72,4±8,6	66,8±7,4	<0,001
Лимфоцитлар, %	18,6±6,2	24,2±5,8	<0,001
Моноцитлар, %	8,2±2,4	7,6±2,1	0,042
Эозинофиллар, %	2,8±1,4	2,4±1,2	0,248
Тромбоцитлар, ×10^9/л	468,2±98,4	386,4±84,2	<0,001
ЭЧТ, мм/соат	48,6±16,4	38,2±14,8	<0,001
ЭЧТ >20 мм/соат, n (%)	36 (90,0%)	28 (70,0%)	0,028
СРО, мг/л	52,4±22,6	34,6±16,4	<0,001
СРО >10 мг/л, n (%)	38 (95,0%)	30 (75,0%)	0,016

Муҳокама

Тадқиқот натижалари асосий гуруҳда ювенил артритнинг клиник фаоллиги юқорироқ эканлигини кўрсатди. JADAS-27 кўрсаткичининг 18,6±4,2 баллдан 12,3±3,8 баллга нисбатан юқори бўлиши, юқори фаоллик қайд этилган беморлар улушининг 65,0% га етиши касаллик фаоллигини комплекс баҳолаш муҳимлигини таъкидлайди. CHAQ индексининг асосий гуруҳда юқорироқ бўлиши клиник фаоллик ва функционал чекланишлар ўртасидаги эҳтимолий боғлиқликни кўрсатади. Бироқ ушбу боғлиқликнинг мустақиллигини тасдиқлаш учун корреляцион ёки кўп омилли статистик таҳлил ўтказилиши зарур. Бўғимлар локализацияси бўйича олинган натижалар билак ва метакарпофалангал бўғимларнинг зарарланиши асосий гуруҳда кўпроқ учраганини кўрсатди. Тизза бўғимлари зарарланиши ҳам асосий гуруҳда сон жиҳатидан юқори бўлган, аммо статистик аҳамиятли фарқ аниқланмаган. Мазкур натижаларни клиник жиҳатдан талқин қилишда артритнинг фенотипи, касаллик давомийлиги, беморларнинг ёши ва даволаш хусусиятларини ҳисобга олиш керак. Лаборатор кўрсаткичлар таҳлилида гемоглобиннинг пасайиши, лейкоцитлар ва тромбоцитлар миқдорининг ошиши, нейтрофиллар улушининг кўпайиши ҳамда ЭЧТ ва СРО кўрсаткичларининг юқорилиги асосий гуруҳда яллиғланиш жараёнининг кучлироқ ифодаланган бўлиши мумкинлигини кўрсатди. СРО ва ЭЧТнинг юқорилиги касаллик фаоллигига мос келиши мумкин, аммо ушбу маркерлар инфекция, бошқа яллиғланиш касалликлари ва ҳамроҳ ҳолатлар таъсирида ҳам ўзгариши мумкин. Гемоглобин даражасининг пастлиги сурункали яллиғланиш билан боғлиқ анемияни кўрсатиши мумкин, бироқ темир танқислиги ва бошқа гематологик сабабларни истисно қилиш учун ферритин, зардоб темири, трансферрин тўйиниши ва ретикулоцитлар каби кўрсаткичлар талаб этилади.

COVID-19 инфекцияси ва ювенил идиопатик артрит ўртасидаги эҳтимолий боғлиқликни тушунтиришда иммун тизимининг фаоллашуви ва яллиғланиш медиаторларининг аҳамиятини кўриб чиқиш мумкин. Бироқ тақдим этилган маълумотларда цитокинлар, эндотелиал дисфункция, васкулит ёки бошқа махсус патогенетик маркерлар бевосита ўлчанмаган. Шу сабабли мазкур механизмларни ушбу тадқиқотнинг исботланган

натижалари сифатида эмас, балки келгуси изланишлар учун илмий гипотеза сифатида кўриб чиқиш лозим. Тадқиқотнинг чекловларига танланма ҳажмининг нисбатан кичиклиги, гуруҳларни шакллантириш мезонлари ҳақида маълумотларнинг чекланганлиги, даволаш режими тўғрисида тўлиқ маълумот берилмаганлиги киради.

Хулоса

- Асосий гуруҳда JADAS-27 бўйича касаллик фаоллиги назорат гуруҳига нисбатан юқорироқ бўлган: 18,6±4,2 га қарши 12,3±3,8 балл ($p<0,001$).
- Юқори касаллик фаоллиги асосий гуруҳда 65,0%, назорат гуруҳида 25,0% беморда қайд этилган. CHAQ индексининг юқорилиги асосий гуруҳда функционал чекланишлар кўпроқ ифодаланган бўлиши мумкинлигини кўрсатган.
- Билак ва метакарпофалангал бўғимлар зарарланиши асосий гуруҳда кўпроқ кузатилган. Тизза бўғимлари зарарланишидаги фарқ эса статистик аҳамиятга эга бўлмаган.
- Асосий гуруҳда гемоглобин даражаси пастроқ, лейкоцитлар, нейтрофиллар ва тромбоцитлар кўрсаткичлари, шунингдек ЭЧТ ва СРО юқорироқ бўлган. Бу натижалар клиник ҳолатни лаборатор яллиғланиш маркерлари билан биргаликда баҳолаш зарурлигини кўрсатади.
- COVID-19 инфекциясининг ювенил идиопатик артрит кечишига сабабий таъсирини аниқлаш учун инфекция билан боғлиқликни тасдиқлаш, беморларнинг клиник хусусиятларини ҳисобга олиш ва узоқ муддатли кузатувга асосланган қўшимча тадқиқотлар талаб этилади.

Амалий аҳамияти

Ювенил артрит билан касалланган болаларда клиник фаолликни баҳолашда JADAS-27 ва CHAQ индексларини умумий қон таҳлили, ЭЧТ ва СРО билан биргаликда қўллаш беморнинг клиник ҳолатини комплекс баҳолашга ёрдам бериши мумкин. Бундан ташқари, ушбу тадқиқот иши пандемиядан кейинги шароитда болалар сурункали аутоиммун касалликларини эрта аниқлаш, ногиронликнинг олдини олиш, даволаш сифатини ривожлантириш ва тиббиёт ресурсларидан оқилона фойдаланишни таъминлашда юқори илмий ва амалий долзарблик касб этади.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. ва бошқалар. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. The Journal of Rheumatology. 2004;31(2):390–392.
2. Singh G., Athreya B.H., Fries J.F., Goldsmith D.P. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1994;37(12):1761–1769.
3. Consolaro A., Ruperto N., Bazso A. ва бошқалар. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2009;61(5):658–666.
4. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

TUKHTAROV Bakhrom Eshnazarovich
Head of the Department, Professor
VALIEVA Marhabo Usmanovna
Assistant
ESHNAZAROV Amiriddin Bakhrom ugli
2nd-Year Clinical Resident
Samarkand State Medical University, Uzbekistan
Tashkent State Medical University, Uzbekistan

THE SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF DIETARY CORRECTION IN PROFESSIONAL ATHLETES

For citation: Tukhtarov Bakhrom Eshnazarovich, Valieva Marhabo Usmanovna, Eshnazarov Amiriddin Bakhrom ugli. The significance of biochemical markers in assessing the effectiveness of dietary correction in professional athletes.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390692

ABSTRACT

This study aimed to assess the effect of dietary correction on protein and vitamin metabolism in professional combat sport athletes. The results demonstrated that targeted modification of the diet had a positive effect on protein metabolism, improved protein digestibility, and contributed to the normalization of biochemical parameters of urinary nitrogenous components. In addition, dietary optimization improved the body's vitamin C status and brought its hourly urinary excretion closer to the physiological range. The most favorable biochemical indicators were observed in athletes who, in addition to the modified diet, received the dietary supplements "Kuvatin" and "Bioferron," as well as 2 liters of artificially mineralized "Bonaqua" water per day. The findings indicate that dietary correction in professional athletes, taking into account individual nutritional needs and the nature of physical workloads, is important for optimizing protein and vitamin metabolism.

Keywords: professional athletes, combat sport athletes, diet, dietary correction, protein metabolism, vitamin C, nitrogen metabolism, dietary supplements, urea, ammonia.

TUXTAROV Bahrom Eshnazarovich
Kafedra mudiri t.f.d. professor
VALIEVA Marhabo Usmanovna
Assistent
ESHNAZAROV Amiriddin Bahrom o‘g‘li
2 bosqich klinik ordinator
Samarqand Davlat tibbiyot universiteti, O‘zbekiston
Toshkent Davlat tibbiyot universiteti, O‘zbekiston

PROFESSIONAL SPORTCHILAR OVQATLANISHINI KORREKSIYA QILISH SAMARADORLIGINI BAHOLASHDA BIOKIMYOVIY MARKERLARNING AHAMIYATI

ANNOTATSIYA

Mazkur tadqiqot professional sportchi-kurashchilarda ovqatlanish ratsionini korreksiya qilishning oqsil va vitaminlar almashinuviga ta’sirini baholashga bag‘ishlangan. Tadqiqot natijalari ratsion tarkibini maqsadli o‘zgartirish oqsil almashinuvini yaxshilash, oqsilning o‘zlashtirilishini oshirish va siydikdagi azotli komponentlarning biokimyoviy ko‘rsatkichlarini me’yorlashtirishga ijobiy ta’sir ko‘rsatganini ko‘rsatdi. Shuningdek, ratsionni optimallashtirish organizmning vitamin C bilan ta’minlanganligini yaxshilab, uning siydik bilan soatlik ekskretsiyasini fiziologik me’yorga yaqinlashtirdi. Eng maqbul biokimyoviy ko‘rsatkichlar o‘zgartirilgan ratsionga qo‘shimcha ravishda «Kuvatin» va «Bioferron» BFQ lari hamda sutkasiga 2 litr sun’iy minerallashtirilgan «Bonakva» suvi qabul qilgan sportchilarda qayd etildi. Olingan natijalar professional sportchilar ovqatlanishini individual ehtiyojlar va jismoniy yuklama xususiyatlarini hisobga olgan holda korreksiya qilish oqsil va vitaminlar almashinuvini optimallashtirishda muhim ahamiyatga ega ekanini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: professional sportchilar, sportchi-kurashchilar, ovqatlanish ratsioni, ovqatlanish korreksiyasi, oqsil almashinuvi, vitamin C, azot almashinuvi, BFQlar, mochevina, ammiak.

ТУХТАРОВ Бахром Эшназрович
Заведующий кафедрой, д.м.н. профессор
ВАЛИЕВА Мархабо Усмановна
Ассистент
ЭШНАЗАРОВ Амириддин Бахром угли
Клинический ординатор 2-го курса
Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан
Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан

ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ

АННОТАЦИЯ

Данное исследование посвящено оценке влияния коррекции рациона питания на белковый и витаминный обмен у профессиональных спортсменов-борцов. Результаты исследования показали, что целенаправленное изменение состава рациона оказывает положительное влияние на улучшение белкового обмена, повышение усвояемости белка и нормализацию биохимических показателей азотистых компонентов мочи. Кроме того, оптимизация рациона улучшила обеспеченность организма витамином С и приблизила его почасовую экскрецию с мочой к физиологической норме. Наиболее оптимальные биохимические показатели отмечены у спортсменов, которые дополнительно к изменённому рациону получали БАД «Куватин» и «Биоферрон», а также 2 литра искусственно минерализованной воды «Бонаква» в сутки. Полученные результаты свидетельствуют о важном значении коррекции питания профессиональных спортсменов с учётом индивидуальных потребностей и характера физических нагрузок для оптимизации белкового и витаминного обмена.

Ключевые слова: профессиональные спортсмены, спортсмены-борцы, рацион питания, коррекция питания, белковый обмен, витамин С, азотистый обмен, БАД, мочевина, аммиак.

Mavzuning dolzarbligi va zaruriyati. Professional sportchilarda ovqatlanishga bo‘lgan ehtiyoj oddiy jismoniy faollikka ega shaxslarga nisbatan yuqori bo‘lib, u sport turi, mashg‘ulot yuklamasining hajmi va intensivligi, jins, yosh, mavsumiy va iqlimiy sharoitlar bilan bevosita bog‘liq. Shu sababli sportchining kunlik ratsionida asosiy oziq moddalar, ayniqsa, yuqori biologik qiymatga ega oqsillar hamda vitaminlarning etarli miqdorda bo‘lishi muhim ahamiyat kasb etadi.

Oqsillar organizmning asosiy plastik materiali bo‘lib, mushak to‘qimalarining shakllanishi va tiklanishi, fermentlar, gormonlar va boshqa biologik faol birikmalar sintezida ishtirok etadi. Intensiv jismoniy mashg‘ulotlar davrida oqsil almashinuviga bo‘lgan ehtiyoj ortishi mumkin. Shuning uchun ratsionda oqsilning miqdori bilan bir qatorda, uning sifati va biologik to‘laqonliligi ham muhimdir. Oqsilning organizmda o‘zlashtirilish darajasini baholashda siydikdagi azotli komponentlar, jumladan, umumiy azot, mochevina va ammiak miqdorini o‘rganish muhim biokimyoviy mezonlardan biri hisoblanadi. [1,2,5]

Vitaminlar ham sportchilar organizmida kechadigan metabolik jarayonlarning ajralmas qismi hisoblanadi. Xususan, vitamin C antioksidant himoya, kollagen sintezi, temirning o‘zlashtirilishi va immun tizimi faoliyatida ishtirok etadi. Intensiv jismoniy yuklamalar sharoitida organizmdagi oksidlovchi jarayonlarning kuchayishi vitamin C ga bo‘lgan ehtiyojni oshirishi mumkin. Shu bois sportchilarning vitamin C bilan ta’minlanganlik holatini baholash va uning ovqatlanish ratsionidagi miqdorini optimallashtirish muhim amaliy ahamiyatga ega.

Shu nuqtai nazardan, professional sportchilarning amaldagi ovqatlanishini o‘rganish, ratsionning sifat tarkibini korreksiya qilish hamda ushbu o‘zgarishlarni oqsil va vitaminlar almashinuvining biokimyoviy ko‘rsatkichlari orqali baholash sport tibbiyoti va ratsional ovqatlanish sohasida dolzarb masalalardan biri hisoblanadi. Ovqatlanish tarkibini maqsadli ravishda o‘zgartirish organizmga zarur oziq moddalarning tushishi va o‘zlashtirilishini yaxshilashi, oqsil almashinuvi ko‘rsatkichlarini me’yorlashtirishi hamda vitaminlar bilan ta’minlanganlik holatini yaxshilashi mumkin. [3,6]

Tadqiqotning maqsadi — professional sportchilar ovqatlanishini korreksiya qilish samaradorligini oqsil va vitaminlar almashinuvi ko‘rsatkichlari asosida baholashdan iborat.

Tadqiqot materiallari va usullari. Tadqiqotlar sport bazasida mashg‘ulotlar o‘tayotgan professional sportchi-kurashchilarda olib borildi. Sportchilarning mashg‘ulot-sog‘lomlashtirish bazasida sutka davomida bo‘lishi va ularning energiya sarfi nisbatan bir xil darajada ekanligi sportchilardagi modda almashinuvi holati to‘g‘risida turli xil ovqatlanish sharoitlarida ob’ektiv ma’lumotlar olish imkonini berdi.

Tekshirilgan sportchi-kurashchilar ovqatlanish xususiyatiga ko‘ra 3 guruhga bo‘lindi:

1. 1-guruh – amaldagi ovqatlanish sharoitida bo‘lgan sportchilar;

2. 2-guruh – BFQ (biologik faol qo‘shimchalar) va minerallashtirilgan suv qo‘shilmagan o‘zgartirilgan ratsionda ovqatlangan sportchilar. Ovqatlanish ratsionining o‘zgartirilishi uning tarkibiga go‘sht, baliq, dukkakli mahsulotlar, sut, mevalar, ko‘katlar va sharbatlar kabi mahsulotlarni kiritishdan iborat bo‘ldi;

3. 3-guruh – o‘zgartirilgan ratsion asosida ovqatlangan hamda qo‘shimcha ravishda «Quvatin» BFQ (sutkasiga 0,22 g dan 2 tabletka), «Bioferron» (sutkasiga 2 osh qoshiq) va sutkasiga 2 litr sun’iy minerallashtirilgan «Bonakva» suvi qabul qilgan sportchilar.

Ovqatlanishni korreksiya qilish jarayonida modda almashinuvi holatini aks ettiruvchi oqsil almashinuvining asosiy ko‘rsatkichlaridan biri siydikdagi azotli komponentlarni o‘rganish hisoblanadi. Bunda ammiak, mochevina va Waterlooy indeksi sutkalik ekskretsiyasi ko‘rsatkichlari aniqlanadi. Siydikning azotli fraksiyalari oqsil almashinuvining xususiyatini, shuningdek, katta jismoniy yuklamalar sharoitida baholash imkonini beradi, chunki modda almashinuvining oxirgi mahsulotlari asosan buyraklar orqali organizmdan chiqariladi [4,7,8].

Vitaminlar majmuasidan modda almashinuvining biokimyoviy jarayonlariga eng katta ta’sir ko‘rsatuvchi vitamin C hisoblanadi [7,8]. SHu munosabat bilan, vitaminlar almashinuvi holatining biokimyoviy mezoni sifatida organizmning C vitamini bilan ta’minlanganlik ko‘rsatkichlari tanlandi.

Tadqiqot natijalari va muhokamasi. Tekshirilgan sportchilarda siydik bilan azotning mg/soatlik ekskretsiyasi ham sutkalik o‘rtacha oqsil iste’moli miqdoriga, ham ratsionlarning biologik to‘laqonligiga bog‘liq bo‘lgan.

Sutkalik o‘rtacha ovqatlanish ratsionlaridagi umumiy oqsillarning energetik qiymati barcha sport turlari bo‘yicha har ikki jinsdagi sportchilarning fiziologik ehtiyojlariga mos keladi. Biroq umumiy oqsillar tarkibida hayvon manbasidan olinadigan oqsillar darajasi barcha sport turlarida etarli emas: u kurashchilar va engil atletikachilarda 51,0±1,1% dan, bokschilar va og‘ir atletikachilarda 53,0±1,1% gacha bo‘lib, fiziologik me’yor hisoblangan kamida 55,0% ko‘rsatkichdan past.

Qish-bahor mavsumida amaldagi ovqatlanish sharoitida (1-guruh) kurashchi erkaklar va ayollarda siydikdagi sutkalik o‘rtacha azot miqdori 135,4±4,8 g oqsilning sutkalik o‘rtacha iste’molida 12,2±0,1 g/sutkani tashkil etdi. YOz-kuz mavsumida erkaklarda ushbu ko‘rsatkich 147,3±5,3 g oqsil iste’molida 12,6±0,1 g/sutkani tashkil etgan; ayollarda esa mos ravishda 132,1±3,0 va 138,8±2,5 g oqsil iste’molida 11,8±0,1 va 12,1±0,1 g/sutkani tashkil etdi.

1-жадвал

Tekshiriluvchilarda sifat jihatidan har xil bo`lgan ovqatlanish fonida oqsil almashinuvining biokimyoviy ko`rsatkichlari, M±m

Ko`rsatkich nomi	Tekshiriluvchilar guruhi		
	1	2	3
Erkaklar			
Tushadigan oqsil, g/sutka	175,4±4,8 177,3±5,3	224,5±4,0*** 236,8±5,0***	**225,6±4,2***** **237,2±4,8*****
Ratsionning umumiy biologik qiymati, %	72,1±1,2 72,6±1,1	89,8±1,1*** 89,9±1,0***	**92,1±1,1***** **92,9±1,0*****
Siydik bilan ajraladigan azot miqdori, g/sutka	12,2±0,1 12,6±0,1	13,8±0,2*** 14,1±0,2***	**14,2±0,2***** **14,9±0,2*****
Siydik bilan ajraladigan ammiak, mg/sutka	795,0±7,0 812,0±8,0	682,0±7,0*** 674,0±5,0***	**670,0±8,0***** **664,0±7,0*****
Siydik bilan ajraladigan mochevina, g/sutka	9,7±0,2 10,2±0,2	12,6±0,2*** 12,8±0,1***	**13,8±0,2***** **13,5±0,2*****
Waterlooy indeksi, %	66,7±0,4 67,8±0,3	82,1±0,4*** 87,2±0,5***	**87,6±0,5***** **89,8±0,6*****
Ayollar			
Tushadigan oqsil, g/sutki	170,1±3,0 173,8±2,5	218,2±4,0*** 227,4±4,0***	**220,3±3,0***** **228,5±3,3*****
Ratsionning umumiy biologik qiymati, %	71,6±1,2 71,9±1,1	89,1±1,1*** 89,2±1,0***	**92,0±1,1***** **92,6±1,0*****
Siydik bilan ajraladigan azot miqdori, g/sutka	11,8±0,1 12,1±0,1	13,7±0,2*** 14,1±0,2***	**14,1±0,2***** **14,7±0,2*****
Siydik bilan ajraladigan ammiak, mg/sutka	791,0±8,0 796,0±8,8	672,0±6,0*** 662,0±5,0***	**667,0±8,0***** **660,0±7,0*****
Siydik bilan ajraladigan mochevina, g/sutka	9,4±0,2 9,8±0,2	12,5±0,2*** 12,8±0,1***	**13,4±0,2***** **13,7±0,2*****
Waterlooy indeksi, %	**66,6±0,4** **67,1±0,3**	**82,0±0,3***** **87,4±0,4*****	**87,2±0,3***** **89,2±0,3*****

Eslatma: suratda - qish-bahor mavsumidagi ko`rsatkichlar; maxrajda - yoz-kuz mavsumida; * - 1-guruh ma'lumotlariga nisbatan farqlar sezilarli (*** - P<0,001)

O‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitidagi 2-guruh tekshiriluvchilarida kurashchilar ratsionida oqsil miqdorining oshganini qayd etish lozim: erkaklarda qish-bahor mavsumida 175,4±4,8 g/sutkadan 224,5±4,0 g/sutkagacha, yoz-kuz mavsumida esa 177,3±5,3 g/sutkadan 236,8±5,0 g/sutkagacha oshgan. Kurashchi ayollarda esa sovuq faslda oqsil miqdori 170,1±3,0 g/sutkadan 218,2±4,0 g/sutkagacha, iliq faslda 173,8±2,5 g/sutkadan 227,4±4,0 g/sutkagacha oshgan.

O‘zgartirilgan ovqatlanishni qabul qilgan sportchilarda erkaklar va ayollarning har ikkalasida ham siydik bilan azotning sutkalik ekskretsiyasi ishonchli ravishda oshib, 13,7±0,2–14,1±0,2 g/sutkaga etgan. Bu amaldagi ovqatlanish sharoitiga nisbatan 10–15% ga yuqori bo‘lib, oqsilning o‘zlashtirilishi yaxshilanganligidan dalolat beradi.

Oqsil almashinuvi holatini yanada to‘liq tavsiflash uchun nafaqat umumiy azotning chiqarilishini, balki uning alohida fraksiyalarini ham o‘rganish zarur. Ularning orasida mochevina etakchi o‘rinni egallaydi, chunki uning tarkibidagi azot siydikdagi sutkalik umumiy azotning eng katta qismini tashkil etadi.

Siydikdagi azotli fraksiyalarni aniqlash natijalari shuni ko‘rsatdiki, amaldagi ovqatlanish sharoitida tekshirilgan erkaklar sutkasiga o‘rtacha 9,7±0,2–10,2±0,2 g mochevina chiqargan bo‘lsa, o‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitida bu ko‘rsatkich 12,6±0,2–12,8±0,1 g/sutkani tashkil etgan. Ayollarda esa mazkur ko‘rsatkichlar mos ravishda 9,4±0,2–9,8±0,2 g/sutka va 12,5±0,2–12,8±0,1 g/sutkani tashkil etdi.

Mochevinaning mutlaq chiqarilishi siydik bilan umumiy azot chiqarilishining shunga mos ravishda ortishi bilan parallel ravishda kechadi. Bu holat o‘zgartirilgan ovqatlanish ratsionlarining tekshirilgan sportchilar organizmiga ijobiy ta’sir ko‘rsatganligidan dalolat beradi.

Oqsil almashinuvining xususiyati va organizmda ushbu jarayonning barqarorligi haqida xulosa qilishda chiqarilayotgan mochevinaning mutlaq miqdoridan ko‘ra, siydikdagi sutkalik umumiy azot tarkibida mochevina azotining nisbiy miqdori (%) — deb ataluvchi Waterlooy indeksi katta ahamiyatga ega. Chunki mazkur ko‘rsatkich bilan ovqatlanish ratsionidagi oqsilning sifati o‘rtasida muayyan bog‘liqlik mavjudligi aniqlangan. Ushbu ko‘rsatkich oqsilning o‘zlashtirilish darajasini ko‘proq aks ettiradi [9].

Waterlooy indeksining qiymati 60% va undan past bo‘lganda, oqsil almashinuvining buzilishi haqida so‘z yuritish mumkin. Ratsionda organizmdagi labil «oqsil zaxiralari»ning kamayishiga olib kelishi mumkin bo‘lgan oqsilning sezilarli darajada etishmasligi holatlarida mochevina indeksi 40–50% gacha pasayadi va bunday sharoitda organizmda modda almashinuvi buzilishlarining klinik jihatdan yaqqol namoyon bo‘lishini bilvosita tasdiqlovchi ko‘rsatkich sifatida xizmat qilishi mumkin.

Bizning tadqiqotlarimizda amaldagi ovqatlanish sharoitida erkaklarda mochevina indeksi 66,7±0,4–67,8±0,3%, ayollarda esa 66,6±0,4–67,1±0,3% ni tashkil etdi. O‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitidagi 2-guruh tekshiriluvchilarida Waterlooy indeksi erkaklarda 82,1±0,4–87,2±0,5%, ayollarda esa 82,0±0,3–87,4±0,4% ni tashkil qildi. Ko‘rinib turganidek, o‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitida erkaklar va ayollarda mochevina indeksi qiymatlari ishonchli darajada farq qilmadi, garchi ovqat bilan qabul qilinayotgan oqsil miqdorida ayrim tafovutlar mavjud bo‘lsa-da. Waterlooy indeksining oshishi to‘laqonli oqsillar miqdorining ortishi hisobiga ovqatlanish ratsionlarining biologik to‘laqonliligi va oqsillarning o‘zlashtirilishi yaxshilanganligidan dalolat beradi.

Shunday qilib, 2-guruh tekshiriluvchilarida o‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitida siydik bilan azot ekskretsiyasining oshishi amaldagi ovqatlanish sharoitiga nisbatan 10–15%, Waterlooy indeksining oshishi esa 18–20% ni tashkil etdi.

Katta jismoniy yuklamalar sharoitida oqsil almashinuvi holatini tavsiflovchi azotli komponentlardan biri ammiak hisoblanadi. Uning sutkalik siydikdagi konsentratsiyasi ovqatning biologik samaradorligiga qarab o‘zgarishi mumkin. Ovqatlanish sifati bilan bog‘liq bo‘lgan oqsil almashinuvining yaqqol buzilishlari siydikdagi sutkalik umumiy azot tarkibida ammiak azotining foiz miqdori ortishi bilan kechishi aniqlangan.

O‘tkazilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, amaldagi ovqatlanish sharoitida sportchilarda ammiakning siydik bilan sutkalik ekskretsiyasi erkaklarda 795,0±7,0–812,0±8,0 mg, ayollarda esa 791,0±8,0–796,0±8,8 mg ni tashkil etdi. O‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitidagi 2-guruh tekshiriluvchilarida ushbu ko‘rsatkichning ishonchli darajada pasayishi kuzatilib, erkaklarda 682,0±7,0–674,0±5,0 mg, ayollarda esa 672,0±6,0–668,0±5,0 mg ni tashkil etdi. O‘rtacha hisobda, 2-guruh tekshiriluvchilarida o‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitida sutkalik siydikdagi ammiak miqdorining pasayishi amaldagi ovqatlanish sharoitidagi ammiak darajasiga nisbatan 10–15% ni tashkil etdi. Olingan ma’lumotlar o‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitida tekshiriluvchilarda oqsil almashinuvi holati me’yorlashganligidan dalolat beradi.

Oqsil almashinuvi holatini tavsiflovchi eng yaxshi ko‘rsatkichlar 3-guruh tekshiriluvchilarida, ya’ni o‘zgartirilgan ovqatlanishga qo‘shimcha ravishda «Kuvatin» BFQsi (sutkasiga 0,22 g dan 2 tabletka), «Bioferron» (sutkasiga 2 osh qoshiq) va 2 litr sun’iy minerallashtirilgan «Bonakva» suvi qabul qilgan sportchilarda qayd etildi. Shuni ta’kidlash lozimki, ushbu guruhda sutkalik o‘rtacha oqsil miqdorida sezilarli farq bo‘lmaganiga qaramay, 2-guruh sportchilariga nisbatan siydik bilan azot va mochevina ekskretsiyasining 6–8% ga oshishi, Waterlooy indeksining 7–8% ga ko‘tarilishi hamda ammiak miqdorining 5–6% ga kamayishi aniqlandi. Bu holat ratsionlarning biologik to‘laqonliligi

BFQlar bilan to‘ldirilganda oshishini hamda o‘tkazilgan alimentar korreksiyaning sportchilar organizmiga ijobiy ta’sir ko‘rsatganligini ko‘rsatadi.

Sifat jihatidan turlicha bo‘lgan ovqatlanish sharoitlarida siydikdagi azotli komponentlarning biokimyoviy ko‘rsatkichlarini o‘rganish natijalari oziq-ovqatning biologik qiymati bilan umumiy azot, ammiak va mochevinaning ekskretsiyasi o‘rtasida to‘g‘ri korrelyasion bog‘liqlik mavjudligini ko‘rsatdi (r = ±0,61).

Askorbin kislotasining oqsil metabolizmidagi muhim ahamiyati va organizmning himoya funksiyalarini oshirishda muhim rol o‘ynaydigan oksidlanish-qaytarilish jarayonlarida ishtirok etishini inobatga olgan holda, oqsil almashinuvining ayrim ko‘rsatkichlari bilan bir qatorda, biz sportchi-kurashchilar organizmining S vitamini bilan ta’minlanganlik holatini amaldagi va o‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitlarida o‘rgandik. Sportchilar ovqatlanishini ratsionallashtirish ratsionlarning oqsil tarkibini yaxshilash va organizmga vitamin C tushishini sezilarli darajada oshirish imkonini berdi.

Tekshiriluvchilarning sutkalik ovqatlanish ratsionlarida vitamin C miqdorini laboratoriya sharoitida o‘rganish natijalari shuni ko‘rsatdiki, amaldagi ovqatlanish sharoitida uning miqdori qish-bahor mavsumida erkaklarda 116,2±2,0 mg/sutka, ayollarda 112,4±2,0 mg/sutka ni tashkil etdi; yoz-kuz mavsumida esa erkaklarda 128,4±3,0 mg/sutka, ayollarda 122,5±2,0 mg/sutka ni tashkil etdi.

2-guruh tekshiriluvchilarida o‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitida vitamin C miqdori o‘rtacha 25–30% ga oshdi va erkaklarda 156,0±2,0–158,0±3,0 mg/sutka, ayollarda esa 145,0±2,0–151,0±2,0 mg/sutka ni tashkil etdi. 3-guruhda sutkasiga 15 g miqdorida «Bioferron» BFQsi qo‘shilishi erkaklar va ayollarning har bir guruhida organizmga vitamin C tushishini 7,5 mg ga oshirish imkonini berdi.

Amaldagi ovqatlanish sharoitida vitamin C ning siydik bilan ekskretsiyasini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, barcha holatlarda sportchilarda vitaminning ekskretsiya miqdori fiziologik me’yordan (1 mg/soat) past bo‘lgan. O‘zgartirilgan ovqatlanish sharoitida organizmga vitaminlar tushishining ko‘payishi natijasida vitamin C ning siydik bilan soatlik ekskretsiyasi 2-guruhda 1-guruh sportchilariga nisbatan ham erkaklarda, ham ayollarda 15–18% ga, 3-guruhda esa 30–35% ga oshdi.

Ushbu ma’lumotlar nafaqat sportchilar organizmiga tushayotgan vitamin C miqdori bilan vitamin C ning mg/soatlik ekskretsiyasi o‘rtasida, balki profilaktik maqsadda ovqatga qo‘shiladigan biologik faol qo‘shimchalardan foydalanish o‘rtasida ham to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqlik mavjudligini ko‘rsatadi.

XULOSA.

1. Amaldagi ovqatlanish sharoitida bo‘lgan sportchi-kurashchilarda umumiy azot va mochevinaning past ekskretsiyasi, sutkalik siydikdagi umumiy azotga nisbatan ammiak miqdorining yuqoriligi, mochevina indeksining pastligi mazkur ratsionlarning biologik qiymati pastligidan hamda ular sportchilarning fiziologik ehtiyojlariga mos kelmasligidan dalolat beradi.

2. Ratsionlarning sifat tarkibini o‘zgartirish sportchilarda siydikdagi azotli komponentlarning biokimyoviy ko‘rsatkichlarini me’yorlashtirish va oqsilning o‘zlashtirilishini yaxshilash imkonini berdi. Oqsil almashinuvi holatini tavsiflovchi eng yaxshi ko‘rsatkichlar o‘zgartirilgan ovqatlanishga qo‘shimcha ravishda «Kuvatin» va «Bioferron» BFQlari hamda sutkasiga 2 litr sun’iy minerallashtirilgan «Bonakva» suvi qabul qilgan 3-guruh tekshiriluvchilarida qayd etildi.

3. Tekshiriluvchilarning sutkalik ovqatlanish ratsionlarida vitamin C miqdorini laboratoriya sharoitida o‘rganish natijalari shuni ko‘rsatdiki, amaldagi ovqatlanish sharoitidagi uning miqdori (112–128 mg/sutka) vitamin C ning zarur mg/soatlik ekskretsiya darajasini ta’minlamaydi.

4. Vitamin C ning mg/soatlik ekskretsiyasini me’yorlashtirishga ovqatlanishni korreksiya qilish orqali erishish mumkin. Sutkasiga 15 g miqdorida «Bioferron» BFQsini qo‘shimcha ravishda qabul qilish erkaklar va ayollarda organizmga vitamin C tushishini 7,5 mg ga oshirish imkonini berdi. Natijada vitamin C ning mg/soatlik ekskretsiyasi me’yoriy darajaga (1,1–1,3 mg/soat) etdi.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Bioximicheskie metodы issledovaniya v klinike / Pod red. A.A. Pokrovskogo.- M.,1969.

2. Vыsotskiy V.G., Mixaylov N.A., Mlodik E.YA. Eksperimentalnoe obosnovanie ratsionalnых urovney potrebleniya belka dlya razlichnых grupp vzroslogo naseleniya SSSR //Voprosы pitaniya, 1991, №2,- S.6-13
3. Tutelyan V. A., Spirichev V. B., SHatnyuk L. N. Korreksiya mikronutrientnogo defitsita. //J. Voprosы pitaniya–1999. - № 6. – S. 3-11.
4. CHeremin YU.A. Vliyanie ratsionov s izbытochnым soderjaniem belka na azotistыy obmen u mujchin //J. Voprosы pitaniya,1985, - № 6.- S.16-21
5. Jäger R., Kerksick C.M., Campbell B.I. et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Protein and Exercise // Journal of the International Society of Sports Nutrition. — 2017. — Vol. 14. — Article 20.
6. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine. Nutrition and Athletic Performance // Medicine & Science in Sports & Exercise. — 2009. — Vol. 41, №3. — P. 709–731.
7. Watanabe H., Ishikawa M., Yoshimura E. et al. Nutritional practice and nitrogen balance in elite Japanese swimmers during a training camp // Nutrients. — 2021. — Vol. 13. — Article 367.
8. Hattori K., Ishikawa M., Yoshimura E. et al. Within-day amino acid intakes and nitrogen balance in male collegiate swimmers during the general preparation phase // Nutrients. — 2018. — Vol. 10, №11. — Article 1806.
9. Hickson J.F. Jr., Wolinsky I., Rodriguez G.P. et al. Failure of weight training to affect urinary indices of protein metabolism in men // Medicine & Science in Sports & Exercise. — 1986. — Vol. 18, №5. — P. 563–567.
10. Rizaev , Zh., Shomurodov , K., & Agzamova , S. (2022). MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH FRACTURES OF THE ZYKYMOGO-ORBITAL COMPLEX. Journal of Dentistry and Craniofacial Research, 1(2), 8–11. https://doi.org/10.26739.2181-0966-2020-2-1
11. Inogamov Sh. M., Sadikov A. A., Rizaev Zh. A. METHODS FOR PREVENTION OF DAMAGE TO THE DENTAL APPARATUS AMONG ATHLETES PLAYING CONTACT SPORTS / / Biology. – 2021. – No. 1. – P. 125.
12. Raimkulova D.F., Rizaev Zh.A., Sadikov A.A. Assessment of endothelial dysfunction and oxidative stress in athletes of various sports // Problems of biology and medicine. – 2020. – T. 5. – No. 122. – pp. 109-112.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

UTEPOV Parkhat Dusembaevich
Candidate of Medical Sciencec
RIZAEV Jasur Alimdjanovich
Doctor of Medical Sciencec, professor
TUKHTAROV Bakheom Eshnazarovich
Doctor of Medical Sciencec, professor
Samarkand State medical university

BIOLOGICAL SECURITY IS THE FOUNDATION OF THE PROSPERITY OF CENTRAL ASIA

For citation: Utepov Parkhat Dusembaevich, Rizaev Jasur Alimdjanovich, Tukhtarov Bakheom Eshnazarovich. Biological security is the foundation of the prosperity of central asia.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390745

ABSTRACT

In the context of globalization, which is driving the growth of socio-economic and cultural interstate interconnections, as well as increasing the number of cross border trips and population migration, and promoting the introduction of new innovative achievements in the fields of biomedicine and biotechnology and the activation of epizootic activity in natural foci, the issue of ensuring the biological safety of the population is becoming increasingly relevant. This necessitates the improvement of the biological protection system not only for individual states but also for the entire Central Asian region.

Keywords: biological safety, external and internal biological threats, pathogenic microorganisms, plague, mammals, flea.

UTEPOV Parkhat Dusemdaevich
tibbiyot fanlari nomzodi
RIZAEV Jasur Alimdzhanovich
tibbiyot fanlari doktori, professor
TUKHAROV Bakheom Eshnazarovich
tibbiyot fanlari doktori, professor
Samarqand davlat tibbiyat universiteti

BIOLOGIK XAVFSIZLIK – MARKAZIY OSIYO RAVONLIGINING ASOSI

ANNOTATSIYA

Transchegaraviy sayohatlar va aholi migratsiyasi sonining ko'payishiga, shuningdek, biotibbiyot, biotexnologiya va tabiiy o'choqlarning epizootic faolligini faollashtirish sohasida yangi innovatsion yutuqlarni joriy etishga yordam beradigan ijtimoiy-iqtisodiy va madaniy davlatlararo munosabatlarning globallashuvi sharoitida aholining biologic xavfsizligini ta'minlash masalasi

yanada dolzarb bo'lib bormoqda. Bu nafaqat alohida davlatni, balki butun Markaziy Osiyo mintaqasin ibiologik himoya qilish tizimini takomillash tirishzarurligini taqozo etadi.
Kalit so‘zlar: biologic xavfsizlik, tashqi va ichki biologic tahdidlar, patogenlar, vabo, sutemizuvchilar, burga.

УТЕПОВ Пархат Дусембаевич
кандидат медицинских наук
РИЗАЕВ Жасур Алимджанович
доктор медицинских наук, профессор
ТУХТАРОВ Бахром Эшназарович
доктор медицинских наук, профессор
Самаркандский государственный медицинский университет

БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ – ОСНОВА ПРОЦВЕТАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ

АННОТАЦИЯ

В условиях глобализации социально-экономических и культурных межгосударственных взаимосвязей, способствующей возрастанию количества трансграничных поездок и миграции населения, а также внедрения новыхинновационных достижений в области биомедицины, биотехнологии и активации эпизоотической активности природных очагов, вопрос обеспечения биологической безопасности населения становится более актуальным. Это диктует необходимость совершенствования системы биологической защиты не только отдельного государства, но и всего региона Центральной Азии.
Ключевые слова: биологическая безопасность, внешние и внутренние биологические угрозы, патогенные микроорганизмы, чума, млекопитающие, блоха.

Введение.В современных условиях XXIвека проявляется ощутимая активизация возбудителей инфекционных и паразитарных заболевании вследствие естественно протекающих природных процессов, нарастание антропогенной нагрузки на окружающую среду, развитие современной биотехнологий двойного назначения и периодических региональных конфликтов в мировом масштабе, что усугубляет риск возникновения и распространения опасных патогенов для человека, а также иных угроз биологического происхождения [1].

Пандемия коронавирусной (COVID-19) и иных особо опасных инфекции показала отсутствия преград миграций патогенов в мировом пространстве, а также уязвимость современных противоэпидемиологических мероприятии[2]. Представляя реальную угрозу для государств, всего континента, где опасные биологические агенты стали факторами проявление негативных процессов в политической, экономической и социальной сфере, а также источником чрезвычайных ситуаций с различными их проявлениями и последствиями для жизнедеятельности человечества [3].

В данной ситуаций важно рассматривать биологическую безопасность любой страны в контексте защиты населения от опасных инфекционных патогенов и основы сохранения здоровой нации [4]. Что первоначально обусловлено возрастанием количества трансграничных поездок и миграции населения, роста международной торговли, а также коммерческих поездок представителей зарубежных стран, всех возможных международных программ, платформ и открытия офисов конкретных организаций в странах Центральной Азии. Также необходимо учитывать и наличие природных очагов инфекции,расположенных в трансграничных регионах.

Тем самым в современных условиях необходимо учитывать реально возникающие биологические угрозы для стран Центральной Азии. Изучение и оценка возможных биологических угроз, а также рассмотрение мер по их предвидению и предотвращению

являются важной задачей, направленной на охрану здоровья населения Центральной Азии, что определяет актуальность исследования.

Цель исследования.Проведение анализа возможных биологических угроз, обусловленных внешними и внутренними факторами природного, техногенного и антропогенного характера.

Материалы исследования.Предметом исследования являются объекты биологических угроз, связанные с природными явлениями (в конкретном месте и времени) и жизнедеятельностью человека, статистические данные о региональных природных очагах, инфекционной заболеваемости и миграции населения, а также нормативно-правовые документы, регулирующие вопросы биологической безопасности и биологической защиты физических и юридических лиц.

Методологическая база и методы исследования: Основу исследования составляет диалектика как общенаучный метод познания. Совокупность применяемых частных методов исследования представлена формально-логическим и системно-структурным, а также контент-анализом явлений.

Результаты исследования. Казахстан, Узбекистан, Кыргызстан, Таджикистан и Туркменистан – независимые государства Центральной Азии, которые, располагаясь в центре Евразийского континента, исторически являлись связывающим и транзитным звеном между европейскими и азиатскими государствами, где ныне активно возобновляются пути сотрудничества. Притом пять суверенных государств Центральной Азии в силу своей географической расположенности могут быть весьма уязвимы к современным внешним и внутренним биологическим угрозам, влияющим на благосостояние населения и стран в целом (рисунок 1).

Рисунок 1 - Территориальное расположение государств Центральной Азии

Первоначально рассмотрим внешние биологические угрозы: во-первых, они обусловлены протяжённостью сухопутной границы со странами, имеющими природные очаги особо опасных инфекций, на сопредельных территориях государств Центральной Азии, таких как Россия, Китай, Афганистан и Иран. При этом общая протяжённость сухопутных границ составляет 14383 км, в т.ч. Россия граничит наибольшей протяжённостью – 7591 км (Казахстан), Китай протяжённостью – 3322 км (Казахстан – 1782 км, Кыргызстан – 1063 км и

Таджикистан – 477 км), Афганистан протяжённостью – 2322 км (Таджикистан – 1374 км, Туркменистан – 804 км и Узбекистан – 144 км) и Иран протяжённостью – 1148 км (Туркменистан).

ТАБЛИЦА 1 – ПРИРОДНЫЕ ОЧАГИ ЧУМЫ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ В XXI ВЕКЕ

№	Наименования государства	Количество очагов	Энзоотическая площадь тыс.км²	Активность очагов	
				Эпизооти-ческая	Эпидеми-ческая
1	2	3	4	5	6
1	Россия *	3	36	+	+
2	Китай	19	1400	+	+
3	Монголия	42	443	+	+
4	Афганистан*	3	данных нет	+	+
5	Иран*	2	8	+	+
6	Казахстан	20	1100	+	+
7	Кыргызстан	5	50	+	+
8	Туркменистан	4	600	данных нет	данных нет
9	Узбекистан	2	400	данных нет	данных нет
10	Таджикистан	1	0,4	данных нет	данных нет

* касательно Центрально Азиатского региона

** общая энзоотическая по чуме площадь в Центрально Азиатской зоне составляет 4 млн. км²

*** Афганистан и Иран относится к Восточно-Средиземноморскому региону

Для данных государств исторически существуют совместные природно-очаговые территории, такие особо опасные инфекции для человека, как чума, относящаяся к I группе патогенности, холера, туляремия, сибирская язва, бруцеллез, относящийся ко II группе патогенности бактериальной этиологии. Природные очаги зоонозных инфекций бактериальной этиологии, таких как лептоспироз, ирсиниоз и листериоз, относящиеся к III группе патогенности. Природные очаги вирусной этиологии, такие как Конго-Крымская геморрагическая лихорадка (ККГЛ), геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), а также клещевой энцефалит, относящиеся ко II группе патогенности вирусной этиологии [5].

Рассмотрим чумную болезнь, притом современное научное определение чумы характеризует её как острую природно-очаговую инфекционную болезнь, входящую в группу карантинных инфекций и протекающую с исключительно тяжелым общим состоянием, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, легких и других внутренних органов. Часто с развитием сепсиса и высокой летальностью, возбудителем болезни является бактерия «Yersiniapestis» с коротким инкубационным периодом от нескольких часов до 3-6 дней. На сегодня распространены формы болезни: бубонная, легочная и септическая; по данным различных авторов, летальность от бубонной формы достигает от 25 до 95%, а при септической форме – почти 100% [6].

В период с 2016 по 2025 годы отмечено сохранение тенденции снижения эпидемической активности природных очагов чумы во многих регионах мира. При этом общее число случаев заболевания составило 5626, из них летальных – 516 (показатель летальности – 9,2%). В 2025

году в мире случаи заболевания чумой зарегистрированы в Демократической Республике Конго (41 случай, 2 летальных), Республике Мадагаскар (18 случаев, 7 летальных), США (5 случаев, 1 летальный), Монголии (3 случая, 1 летальный). Таким образом, всего зарегистрировано 67 случаев заболевания людей чумой, из которых 11 (16,4%) закончились летальным исходом [6].

Эпидемии чумы, унесшие миллионы людских жизней, оставили глубокий след в истории человечества, и в XXI веке болезнь сохраняет свою актуальность и эпидемиологическую значимость в силу филогенетических свойств патогена, клинического течения, а также проявлений эпизоотии среди млекопитающих. Основными носителями являются теплокровные млекопитающие грызуны (большая, краснохвостая, полуденная и гребенщиковая песчанки, серый и малый сурки, серая крыса, заяц-толай, тушканчики) и более крупные животные (обыкновенная лисица, барсук, сайгак, верблюд), а также птицы каменка-плясунья и саксаульная сойка [7]. Данное многообразие переносчиков прямо зависит от географического расположения и ландшафта территории. Притом переносчиками возбудителя инфекции признаны 263 вида и подвида блох, ведущих паразитарный образ жизни и питающиеся исключительно кровью своих переносчиков (хозяев) [8, 9].

В отношении Центральной Азии Россия, располагаясь с северной, северо-восточной, западной и северо-западной сторон и соприкасаясь с Казахстаном, имеет общие активные чумные природно-очаговые зоны. 1) Волго-Уральский степной очаг, который располагается в северной части Волго-Уральского междуречья, занимая Прикаспийскую низменность до отрогов Сырта, общей площадью 99,1 тыс. км². В России он занимает Астраханскую и Волгоградскую области площадью 30 тыс. км². При этом большая часть очага – 69,1 тыс. км² – расположена в степной и полупустынной зонах Центральной Азии, в частности в Атырауской и Западно-Казахстанской областях Казахстана. Основной носитель блох – грызун, обитатель зоны природного очага малый суслик «Spermophilus pygmaeus», а основными переносчиками возбудителя инфекции являются блохи «Nosopsyllus setosa» и «Coptopsylla tesquorum transvolgensis». Притом в очаге циркулируют высоковирулентные штаммы чумного микроба «Yersinia pestis subsp. pestis» [10].

2) Волго-Уральский песчаный очаг, общей площадью 61,14 тыс. км², занимающий южную часть Прикаспийской низменности междуречьем Урала и Волги. Границы его совпадают контурами зонального ландшафта песков, включая интразональную Волго-Актюбинскую пойму. Где общая площадь очага составляет – 67,4 тыс. км². На территории Казахстан, в частности Западно-Казахстанской области и Атырауской области находится основная часть очага – 52,44 тыс. км², и Астраханской области России находится – 8,7 тыс. км². Основной носителями являются млекопитающие грызуны как полуденная «M. meridianus» и гребенщиковая песчанка «M. tamariscinus», а также в эпизоотию часто вовлекались желтый суслик «Spermophilus fulvus» и домовая мышь «Mus musculus» и переносчиками возбудителя инфекции являются блохи «X. conformis» и «N. laeviceps». Данные многолетних исследования штаммов чумного микроба указывают на высокую их вирулентность, относящиеся к основным подвиду возбудителя «Yersinia pestis subsp. pestis» Притом эпизоотии чумы среди млекопитающих грызунов песчанок, желтого суслика и домовой мыши регистрируется ежегодно [6, 10].

2) Волго-Уральский песчаный очаг общей площадью 61,14 тыс. км² занимает южную часть Прикаспийской низменности в междуречье Урала и Волги. Границы его совпадают с контурами зонального ландшафта песков, включая интразональную Волго-Актюбинскую пойму, где общая площадь очага составляет 67,4 тыс. км². На территории Казахстана, в частности в Западно-Казахстанской и Атырауской областях, находится основная часть очага – 52,44 тыс. км², а в Астраханской области России – 8,7 тыс. км². Основными носителями являются млекопитающие-грызуны, такие как полуденная песчанка «M. Meridianus» и гребенщиковая песчанка «M. Tamariscinus»; также в эпизоотии часто вовлекались желтый суслик «Spermophilusfulvus» и домовая мышь «Musmusculus», а переносчиками возбудителя инфекции являются блохи «X. conformis» и «N. laeviceps». Данные многолетних исследований

штаммов чумного микроба указывают на высокую их вирулентность; они относятся к основному подвиду возбудителя «Yersinia pestis subsp. pestis». Притом эпизоотии чумы среди млекопитающих – грызунов (песчанок, желтого суслика и домовой мыши) регистрируются ежегодно [6, 10].

Тем самым, из 7 действующих природных очагов чумы в России, 2 очага, как Волго-Уральский степной очаг, проявляющий высокую эпизоотическую активность, и Волго-Уральский песчаный очаг с низкой эпизоотической активностью, на северном рубеже соприкасаются с трансграничной территорией Центральной Азии, в частности, с Казахстаном.

В отношении Центральной Азии Китай, территориально располагаясь с западной и юго-западной стороны и соприкасаясь с Казахстаном, имеет общие активные чумные природно-очаговые зоны. Это Боро-Хоринский природный очаг чумы общей площадью в пределах 5 тыс. км², который территориально соприкасается с Джунгарским высокогорным очагом Центральной Азии, в частности Казахстана. Чума была выявлена в 1956 г. в уезде Цзинхэ, входящем в состав Боро-Тола-Монгольского автономного округа [11]. Основными носителями являются грызуны, такие как серый сурок «Marmota baibacina» и длиннохвостый суслик «Spermophilus undulatus»; основными переносчиками штаммов чумы являются блохи «Oropsylla silantiewi» и «Citellophilus tesquorum», а второстепенными переносчиками –блохи «N. Mana», что более характерно для Боро-Хоринского и северного Восточно-Тяньшаньского природных очагов [12].

В отношении Центральной Азии Китай, территориально располагаясь с западной и юго-западной стороны и соприкасаясь с Кыргызстаном, на северо-западе имеет два природных очага. 1) Это Тянь-Шаньский природный очаг чумы, Синьцзян-Уйгурский автономный район. Энзоотичная по чуме территория привязана к хребту Майдантаг, входящему в горную систему Тянь-Шаня, общей площадью 17,4 тыс. км². Ныне очаг проявляет стабильную невысокую эпизоотическую активность. Основными носителями являются млекопитающие грызуны, такие как серый сурок «Marmota baibacina», а основным переносчиком штамма возбудителя являются блохи «Oropsylla silantiewi» [13, 14].

2) Памирский природный очаг чумы; очаг находится на крайнем западе Синьцзян-Уйгурского автономного района, в пределах Кызылсу-Киргизского автономного округа. Общая площадь очага оценивается в 18,4 тыс. км². Очаг располагается на северном склоне горы Малитабар, на северо-западном склоне Памира и на южном склоне Алайского хребта. Вся территория географически относится к Южному Памиру. Ныне очаг проявляет стабильную, но невысокую эпизоотическую активность [14]. Из 9 видов обитающих здесь грызунов возбудитель чумы изолировали от красного сурка «Marmota caudata», который является основным носителем. Основными переносчиками штамма чумного возбудителя являются блохи «Oropsylla silantiewi» и «Rhadinopsylla li ventricosa». Данный природный очаг проявляет стабильную эпизоотическую активность, разлитых эпизоотий не регистрируется [15, 16].

По данным автора В. В. Кутырева (2020), в Восточно-Средиземноморском регионе, в частности в Иране и Афганистане, стабильно отмечаются эпизоотически активные природные очаги чумы [17].

В отношении Центральной Азии Иран, территориально располагаясь с юга и юго-западной стороны и соприкасаясь с Туркменистаном, имеет активные чумные природно-очаговые зоны. 1) Курдо-Иранский (Курдистанский) горно-степной природный очаг чумы, который охватывает территории западной части Иранского нагорья, юго-восток Турции и северо-восток Ирака. Носителями чумы в очаге являются «M. Libycus»,«M. Persicus»,«M. Vinogradovi»,«M. Tristrami». Присутствуют также грызуны родов «Microtus», «Mesocricetus», «Allactaga и Cristurus».

2) Ирано-Афганский низкогорно-пустынный природный очаг чумы, который охватывает территории плоскогорья Западного Афганистана, Центрально-Иранское низкогорье с бессточными депрессиями Деште-Кевир и Деште-Лут, а также горы Северного Ирана (Туркмено-Хорасанские, Копетдаг). Носителями чумы в очаге являются «Spermophilus

fulvus», «Dryomys nitedula», «Allactaga elater», «Pygeretmus pumilio», «Paradipus ctenodactylus», «Cricetulus migratorius», «Microtus socialis», «Tatera indica», «M. Persicus», «M. Libycus», «M. Meridianus», «Rhombomys opimus», «Sylvaemus uralensis», «Mus musculus».

В отношении Центральной Азии Афганистан, территориально располагаясь с юга, соприкасаясь с Узбекистаном, с северо-западной стороны – с Туркменистаном и с северо-востока – с Таджикистаном, имеет активные природно-очаговые зоны. 1) Южно-Афганский равнинный природный очаг чумы. Очаг охватывает территории песчано-пустынного Регистана, пески в нижнем течении реки Гильменд, глинисто-щебнистую пустыню Дашти-Маркох. При этом носители чумы в очаге являются «Allactagaelater», «Tateraindica», «M. persicus», «M. libycus», «Rhombomys opimus» и «Mus musculus».

2) Афгано-Пакистанский среднегорный пустынно-степной природный очаг чумы. Очаг охватывает территории центрально-восточной части Афганистана и западные районы Пакистана. Носителями чумы в очаге являются «Spermophilus fulvus», «Marmota caudata», «Dryomys nidedula», «Allactaga elater», «Cricetulus migratorius», «Alticola argentatus», «Microtus juldaschi», «Tatera indica», «M. libycus», «M. persicus», «Mus musculus» и «Sylvaemus uralensis».

3) Гиндукушский высокогорный природный очаг чумы. Очаг охватывает территории горной системы Гиндукуш, расположенной в Афганистане. Носителями чумы в очаге являются «Marmotac audata», «Dryomys nidedula», «Cricetulus migratorius», «Alticola argentatus», «Microtus juldashi», «M. persicus», «Mus musculus», «Sylvaemus uralensis» [17].

Необходимо отметить многообразие носителей возбудителя чумы в природных очагах Ирана и Афганистана, на сегодня все очаги являются стабильно высоко активными.

Во-вторых, наблюдается увеличение транспортно-грузовых потоков (воздушных, автомобильных, железнодорожных), прибывающих в страны Центральной Азии из вышеуказанных сопредельных стран, а также стран дальнего зарубежья. Притом интенсивное развитие транспортных коридоров, строительство региональных и международных транспортно-логистических центров (ТЛЦ) создают реальную возможность завоза и распространения нехарактерных для региона инфекционных и паразитарных заболеваний. При этом на пять государств Центральной Азии возлагается высокая ответственность за «транзитный вынос» возбудителей инфекции в сопредельные государства.

В-третьих, наличие в высших учебных заведениях иностранных студентов, особенно из стран с высокой эпидемической значимостью регионов. Так, по данным министерств образования Казахстана, Узбекистана и Кыргызстана, в 2025-2026 учебном году в вузах Центральной Азии обучались свыше 150 тыс. студентов (Казахстан – 35 тыс., Узбекистан – 37,2 тыс., Кыргызстан – 71,9 тыс., Таджикистан и Туркменистан – нет информации), большинство которых из Индии, Пакистана, Китая, Афганистана и др. При этом студенты ежегодно выезжают на каникулярное время на родину и могут ввозить инфекцию в инкубационный период болезни. Это характерно и для лиц, сезонно (временно) и постоянно работающих, а также туристов, посещающих исторические и культурные центры различных регионов Центральной Азии.

Внутренние биологические угрозы обусловлены наличием на территории пяти государств Центральной Азии исторически сформированных и весьма активных биоценозов – природных очагов особо опасных для человечества инфекций: чумы, Конго-Крымской геморрагической лихорадки, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), клещевого энцефалита, а также почвенных очагов сибирской язвы и др.

К внутренним биологическим угрозам также относятся группы заболеваний, общих для человека и животных, такие как бруцеллёз, ящур, листериоз, пастереллез, птичий грипп и другие инфекции.

К потенциальным внутренним биологическим угрозам можно и нужно отнести интенсивное создание в организациях различных форм собственности клинико-диагностических и микробиологических лабораторий, чья деятельность связана с обращением патогенными биологическими агентами I-IV группы и иными биологическими материалами, потенциально заражёнными возбудителями инфекции, что значительно увеличивает риск

преднамеренного (несанкционированного) или непреднамеренного их выноса за пределы лабораторий, возможного розлива в результате нарушений правил биологической безопасности и биологической защиты в процессе производственной деятельности специалистов.

Тем самым в данный период для пяти государств Центральной Азии источниками биологического риска являются: 1) возможность заноса эмерджентных (давно забытое или вновь появившееся), а также нехарактерных для региона возбудителей особо опасных инфекций; 2) наличие на территории стран собственных природных очагов особо опасных инфекций; 3) угроза биологического терроризма.

Выводы: Глобализация мировой политики, экономики, промышленности, миграция людей и развитие биотехнологий, проявления эпидемических процессов и резко возросшая возможность биологического терроризма настоятельно диктуют необходимость принятия единых мер по обеспечению биологической безопасности населения Центральной Азии на межгосударственном уровне. Что находит свое отражение в изложенииПостановления Мажилиса Республики Туркменистан за №178-III от 22.02.2008 года «О присоединении к Картахенскому протоколу по безопасности, к Конвенции о биологической безопасности», Постановления ПрезидентаРеспублики Узбекистан за №ПП-4899 от25.11.2020 года «О комплексных мерах по развитию биотехнологий и совершенствованию системы биологической безопасности страны». Закона Республики Таджикистан за №1759 от29.01.2021 года «Об обеспечении биологической безопасности и биологической защите», Закона Республики Казахстанза №122-VIIот 21.05.2022 года «О биологической безопасности Республики Казахстан», а такжеЗакона Кыргызской Республики за №25 от23.01.2025 года «О биологической безопасности в Кыргызской Республике».

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Концептуальные основы биологической безопасности. Часть I // Г.Г. Онищенко, В.Ю.Смоленский, Е.Б.Ежлова, Ю.В.Демина и др. / Вестник РАМН, – 2013, – №10, – С. 4-13.
2. BibigulDoltaeva, AltynshashKushkarova, ParkhatUtenov, Sara Yeskerova, AkmaralZhumadilova Epidemiology and effect of a new variant (from alpha to delta strains) of SARS-COV-2 for children and adults. CurrPediatrRes 2021: 25 (10): 996-1000.
3. Арчаков В., Банковский А., Савков П. К вопросу о биологической безопасности // Наука и инновации, – 2021, – №10 (224), – С. 30-37.
4. http://innosfera.by/2021/10/biological_safety
5. Вопросы биологической безопасности и биозащиты в современных условиях / Ж.Г. Абугалиева, Ф.А. Искакова, Э.Ж. Бегимбаева, Г.С. Утешева // Вестник Каз НМУ, – 2020, – №2, – С.392-396.
6. «III-IV гурух бактериялари ва вируслари билан ишлаш, уларни хисобга олиш, сақлаш, ташиш ва бошқа ташкилотга бериш буйича йуриқнома» №012-3/0195 04.01.2011 йыл Узбекистон Республикаси Бош санитар врачи билан тасдикланган.
7. Анализ эпидемиологической обстановки по чуме в мире в 2025 г. и прогноз эпизоотической активности ее природных очагов в Российской Федерации на 2026 г. / Р.В. Попов, И.Г. Карнаухов, А.Н. Матросов, А.В. Иванов и др.// Проблемы особо опасных инфекций, – 2026, – №1, – С.43-52.
8. https://doi/org/10.21055/0370-1069-2026-1-43-52
9. Разнообразие млекопитающих часть II / О. Л. Россолимо, И. Я. Павлинов, С. В. Крускоп, А. А. Лисовский, Н. Н. Спасская, А. В. Борисенко, А. А. Панютина, – Москва, – 2004, – 218 с. ISBN 5-87317-098-3
10. Сержан О.С., Агеев В.С. Географические и гостальные комплексы зараженных чумных блох и некоторые вопросы палеогенезиса энзоотии // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане, – 2000, – Вып. 2, – С. 187-192.

11. Whiting, M. F.; Whiting, A. S.; Hastriter, M. W.; Dittmar, K. (2008). A molecular phylogeny of fleas (Insecta: Siphonaptera): origins and host associations. Архивнаякопияот 12.09.2015 годанаWayback Machine – Cladistics, 24 (5): 677-707. DOI: 10.1111/j.1096-0031.2008.00211.x

12. МедведевС.Г., ВержуцкийД.Б., КоттиБ.К. Разнообразиепереносчиковчумы: блохиродаNeopsyllaWagner, 1903 (Siphonaptera, Hystrichopsyllidae) // Паразитология, – 2021, – Том 55, – № 3, – С.179-203.

13. DOI:10.31857/S0031184721030017

14. Вержуцкий Д.Б. Природные очаги чумы Китая: Аннотированный список // Байкальский зоологический журнал, – 2022, – № 2 (32), – С.135-145.

15. Никитин А.Я., Марамович А.С., Базанова Л.П., Окунев Л.П. и др. Эпизоотологическая характеристика природных очагов чумы Китая (обзор литературы) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни, – 2009, –Вып. 1, – С. 51-58.

16. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D. et al. Historical variation in mutation rate in an epidemic pathogen, Yersinia pestis// PNAS. – 2013. – Vol. 110, Is. 2. – P. 577-582.

17. Li Y., Dai E., Cui Y., Li M. et al. Different Region Analisis for Genotyping Yersinia pestis Isolates from China // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3, Is. 5. – P. 1-10.

18. Maria A. Spyrou, LyazzatMusralina, Guido A. GnecchiRuscone, Arthur Kocher, Pier-Giorgio Borbone, Valeri I. Khartanovich, Alexandra Buzhilova, Leyla Djansugurova, Kirsten I. Bos, Denise Kühnert, Wolfgang Haak, Philip Slavin& Johannes Krause. The source of the Black Death in fourteenth-century central Enrasia // Nature. 2022. DOI: 10.1038/s41586-022-04800-3.

19. Абдикаримов С.Т., Ибрагимов Э.Ш., Эгембергенов Ч.Э. Современное эпизоотическое состояние природных очагов чумы Кыргызской Республики и мероприятия, направленные на обеспечение эпидемиологического благополучия по чуме // Проблемы особо опасных инфекций,- 2018, - №2, - С.45-48. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-45-48

20. Кутырев В.В. Распространение в мире инфекционных болезней, значимых для обеспечения эпидемиологического благополучия международных сообщений, том I Восточно-средиземноморский регион / Под редакцией академика РАН, д.м.н., профессора В.В. Кутырева, В.В. Кутырев, В.П. Топорков, А.Е. Шиянова, С.К. Удовиченко и др.,- Москва, - 2020, - 238с.

21. Rizayev Jasur , Yuldosheva Shakhnoza , Mamasolieva Shoxista . Forming and improving a healthy lifestyle among students of higher educational institutions / Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 3, pp .]

22. Rizaev Zh. A., Ruzimurotova Yu. Sh., Turaeva S. T. INFLUENCE OF SOCIAL AND HYGIENIC FACTORS OF WORK AND LIFE ON THE HEALTH OF NURSES // Scientific progress . – 2022. – T. 3. – No. 1. – S. 922-926.

23. Утепов П. Д., Ризаев Ж. А., Тухтаров Б. Э. БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ //Stomatologiya. – 2024. – Т. 94. – №. 1. – С. 62-72.

24. Rizaev Jasur , Nodirjon Khaidarov , Abdullaev Sharif. Current views on the diagnosis and treatment of glossalgia . Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 6, pp. 160-164

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

UTEPOV Parkhat Dusembaevich
Candidate of Medical Sciencec
Samarkand State medical university

MANAGEMENT OF BIOLOGICAL RISKS IN CLINICAL-DIAGNOSTIC AND MICROBIOLOGICAL LABORATORIES

For citation: Utepov Parkhat Dusembaevich. Management of biological risks in clinical-diagnostic and microbiological laboratories.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390764

ABSTRACT

In the context of laboratory work involving personnel and pathogenic agents and biological materials, there is a risk of a production accident and other unforeseen situations involving the release of microorganisms. Measures requiring compliance with biological safety protocols, primarily for the laboratory personnel themselves, in relation to adhering to a risk-based approach in their activities. An assessment was conducted of the use of the biological risk management program by medical institutions, as well as an assessment of the level of knowledge and skills of laboratory specialists.

Key words: biological safety; biological risk; risk-based approach; laboratory staff; knowledge and skills.

Утепов Пархат Дусембаевич
кандидат медицинских наук
Самаркандский государственный медицинский университет

УПРАВЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИМИ РИСКАМИ В КЛИНИКО - ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

АННОТАЦИЯ

В условиях лабораторной деятельности персонала с патогенными агентами и биологическими материалами, проявляется риск производственной аварии и иных внештатных ситуации с высвобождением микроорганизма. Требующие соблюдение меры по биологической безопасности, первостепенно самих персоналов лаборатории, касательно соблюдения риск ориентированного подхода в их деятельности. Проведена оценка применения медицинскими учреждениями программы управления биологическими рисками, а также оценка уровня знаний и умении специалистов лаборатории.

Ключевые слова: биологическая безопасность; биологически риск; риск ориентированный подход; персонал лаборатории; знание и умение.

UTEPOV Пarkhat Дusemdaevich
tibbiyot fanlari nomzodi
Samarqand davlat tibbiyat universiteti

KLINIK DIAGNOSTIKA VA MIKROBIOLOGIYA LABORATORIYALARIDA BIOLOGIK XAVFLARNI BOSHQARISH

ANNOTATSIYA

Patogen moddalar va biologik materiallarga ega bo'lgan xodimlarning laboratoriya faoliyati sharoitida ishlab chiqarishdagi baxtsiz hodisa va mikroorganizmning chiqarilishi bilan bog'liq boshqa favqulodda vaziyatlar xavfi namoyon bo'ladi. Biologik xavfsizlik choralariga rioya qilishni talab qilish, birinchi navbatda laboratoriya xodimlarining o'zlari, ularning faoliyatida yo'naltirilgan yondashuv xavfiga rioya qilish bilan bog'liq. Sog'liqni saqlash muassasalari tomonidan biologik xavflarni boshqarish dasturining qo'llanilishi, shuningdek laboratoriya mutaxassislarining bilim darajasi va ko'nikmalari baholandi.

Kalit so‘zlar: biologik xavfsizlik; biologik xavf; xavf yo'naltirilgan yondashuv; laboratoriya xodimlari; bilim va mahorat.

Введение: В современных условиях XXI века проявляется ощутимая активизация возбудителей инфекционных заболеваний, проявляющаяся вследствие естественно протекающих природных процессов, усугубляющая риск возникновения и распространения опасных для человека патогенов. Это более характерно для лиц, работающих с патогенными биологическими агентами I-IV групп (далее – ПБА) в силу их профессиональной деятельности [1, 2, 3].

Основные меры по биологической безопасности и биологической защите в условиях лаборатории направлены на защиту персонала и населения, а также окружающей среды от непреднамеренного воздействия или высвобождения патогенов. Данные меры осуществляются с использованием системы оценки биологического риска и посредством развития личной культуры безопасности специалистов. Организация системы управления биологическими рисками в условиях клинико-диагностических и микробиологических лабораторий регламентирована международными и национальными требованиями, а также стандартами необходимых процедур действий. Она имеет профилактический характер и направлена на снижение риска воздействия опасных биологических факторов до их приемлемого или допустимого уровня при обращении с патогенами [3,4].

В соответствии с руководством ВОЗ по организации мер биологической безопасности, система управления биологическими рисками в лабораторных условиях реализуется в 5 этапов: 1) сбор информации и идентификация биологического риска; 2) оценка биологического риска; 3) разработка стратегии мер контроля биологического риска; 4) реализация контрольных мер по снижению биологического риска; 5) оценка эффективности проводимых контрольных мер [5, 6].

Внедрение данных мероприятии и их систематическое исполнение обеспечивают минимизацию вероятности и тяжести любого потенциального воздействия патогенного агента на персонал. Что определяет актуальность проведённой исследовательской работы по оценке применения медицинскими учреждениями системы управления биологическими рисками.

Цель исследования: Оценка внедрения и применения системы управления биологическими рисками в условиях клинико-диагностических и микробиологических лабораторий в медицинских учреждениях.

Методы и материалы исследования: В работе применены методы эпидемиологического анализа системы управления биологическими рисками и оценка уровня знаний персонала лаборатории посредством тестового контроля. Качество разработки и фактическое применение Руководства (программы) по биологической безопасности и уровень знаний оценивались по 4-балльной шкале, где процент исполнения и уровень знаний от 90 до

100% соответствовали оценке «отлично», от 80 до 89% – оценке «хорошо», от 50 до 79% – «удовлетворительно» и ниже 49% оценивались «неудовлетворительно».

Результаты исследования: Национальные требования по управлению биологическими рисками основываются на оценке рисков при проведении рутинной чувствительной лабораторной процедуры и включают в себя оценку биологических рисков, основанную на вероятности и серьёзности последствий воздействия биологического агента, реализацию мер по улучшению ситуации и контроль эффективности мероприятий по снижению биологических рисков.

Внедрённая в Республике Казахстан Концепция управления биологическими рисками в клинико-диагностических и микробиологических лабораториях медицинских учреждений основана на риск-ориентированном подходе к производственным процессам и состоит из трёх основных компонентов: 1) оценка биологического риска;

2) системный контроль биологических рисков или меры по снижению биологических рисков;

3) оценка эффективности проводимых контрольных мер, данный подход представлен в рисунке 1. [1].

РИСУНОК 1 – СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИМИ РИСКАМИ

Притом первый этап оценки рисков включает в себя сбор и анализ информации об исследуемом биологическом агенте, а также биологическом материале, оценку вероятности воздействия патогена с учётом имеющихся контрольных мер (таблица 1) и, наконец, определение уровня биологического риска. Оценка биологических рисков документируется в виде «Акта оценки биологического риска» с заключением о допустимости или недопустимости биологического риска. В данном акте должны быть описаны все процедурные шаги исследования с оценкой биологического риска для каждой процедуры.

На втором этапе полученные результаты оценки биологических рисков должны быть использованы для разработки мероприятий по снижению биологического риска до допустимого или приемлемого уровня, при котором обеспечиваются условия для защиты персонала и лабораторной среды от воздействия опасных биологических факторов. Все рекомендуемые меры по снижению биологических рисков, как имеющиеся, так и дополнительные, указываются в форме учёта «Акте оценки биологических рисков» (рисунке 2).

Таблица 1 – Система учета действии при управлении биологическими рисками в лабораторных условиях

I этап оценки биологического риска	II этап оценки биологического риска	III этап оценки эффективности
Определение последствий биологического риска	Инженерно-технический	Ежедневный контроль
Определение вероятности биологического риска	Административный	Внутренняя оценка биологического риска
Определение уровня опасности	Применение средств индивидуальной защиты	Внешняя оценка биологического риска
	Обучение персонала	

На третьем этапе проводится анализ эффективности мероприятий по снижению биологических рисков в виде внутренней и внешней оценки. Внутренняя оценка биологических рисков проводится лабораториями, осуществляющими деятельность по обращению с ПБА III-IV групп, а также II группы без накопления, с целью оценки качества

результатов собственной деятельности. При этом внешняя оценка биологических рисков проводится уполномоченными органами КСЭК МЗ РК в пределах их компетенции [7].

Процедура оценки биологических рисков в лабораториях медицинских учреждений проводится на постоянной основе: – в случаях ввода в эксплуатацию новой лаборатории, новых лабораторных помещений, перепланировки существующих помещений, при изменении функционального назначения лаборатории;

– при внедрении новой лабораторной деятельности по обращению с ПБА, в отношении которой не проводилась оценка риска;

– при начале работы с использованием нового вида ПБА;

– при значительном изменении действующих процедур, связанных с обращением патогенных биологических агентов.

АКТ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Название СОП_____

Ответственный исполнитель процедуры _____

Лаборатория и имеющиеся меры по снижению биологического риска _____

_____

Результат оценки биологического риска _____

Описание биологических (опасных) материалов							
Возбудитель, группа патогенности:							
Процедура и наиболее опасные манипуляции (разделить на процедурные шаги)							
Цель оценки:							
Процедурный шаг	Описаниедеятельности	Уграза (что может пойти не правильно)	Послед-ствия (код)	Вероят-ност (код)	Уровень начального биориска с учётом иммеющихся мер контроля	Дополни-тельные меры контраоля	Уровень оканчательного риска
1							
2							
n …							

Исполнитель процедуры: _____

ФИО, должность, стаж работы, обучение, подготовка

Используемые СИЗ: _____

Дата оценки: _____

Лицо, выполнивши оценку биологического риска _____ _____

Подпись ФИО

Протокол заседания

Комитета по биологической безопасности №___ от «__» _____ 20___ год

Рисунок 2 – Учётная форма «Акт оценки биологического риска»

Руководитель и ведущие специалисты лаборатории участвуют в оценке биологических рисков в соответствии с актуальными процедурами, а также оказывают всяческую поддержку специалисту по биологической безопасности в проведении оценки биологического риска. Помимо указанного, руководство лаборатории ежегодно проводит внутренний аудит на предмет соблюдения требований биологической безопасности и биологической защиты, а также оценку компетенции персонала.

Важнейшим инструментом и методическим пособием для каждой конкретной лаборатории является руководство (программа) по лабораторной биологической безопасности и биологической защите, в котором описываются основные элементы программы биологической безопасности и биологической защиты и методология управления биологическими рисками. Руководство по биологической безопасности должно включать следующие разделы: – ответственность руководства и персонала за соблюдение и контроль требований биологической безопасности и распределение их обязанностей;

– характеристика биологических патогенов и биологических материалов, с которыми будет работать лаборатория;

– методология оценки биологических рисков, по этапное описание лабораторных процедур;

– описание мер по снижению биологических рисков и их мониторинг;

– проведение внутреннего аудита по биологической безопасности и биологической защите;

– дезинфекционный режим лаборатории (помещения, отходы, защитная одежда и СИЗ, оборудование и инженерные системы);

– схема обращения с медицинскими отходами по классу их опасности, формируемыми в лаборатории.

– транспортировка и приём биологического материала;

– порядок реагирования при авариях, ЧС и внештатных ситуациях;

– периодическое медицинское наблюдение за персоналом лаборатории.

При внедрении в деятельность лаборатории новых методов и методических приёмов обращения с ПБА, требующих усиления мер по биологической безопасности, в Руководство вносятся соответствующие дополнения. Проведённая оценка деятельности 18 клинико-диагностической и микробиологической лаборатории «Управления здравоохранения города Шымкент и Туркестанской области» за 2023-2024 годы показала 100% внедрения в деятельность лаборатории системы управления биологическими рисками (таблица 2), где основанием послужили Закон РК от 2022 года «О биологической безопасности Республики Казахстан» и «Руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях» ВОЗ от 2022 года [8].

Таблица 2 - Оценка системы управления биологическими рисками

№	Наименования мероприятий	Отлично	Хорошо	Удовлетво-рительно
1	Ответственность руководства и персонала за соблюдение, контроль и распределение обязанностей.	96,6±2,1	83,2±1,5	84,6±2,3
2	Характеристика биологических патогенов и биологических материалов, с которыми будет работать лаборатория.	91,4±2,2	92,6±1,9	64,5±2,5
3	Методология оценки биологических рисков, описание лабораторных процедур.	94,6±2,5	79,4±1,2	73,2±2,8
4	Описание мер по снижению биологических рисков и их мониторинг.	95,2±2,7	90,6±1,4	67,5±2,6
5	Проведение внутреннего аудита по биологической безопасности и биологической защите.	90,9±2,5	86,7±1,6	81,6±2,2
6	Соблюдение дезинфекционного режима в лаборатори.	97,3±2,6	95,4±1,5	79,2±2,4
7	Схема обращения медицинскими отходами, формирующими в лаборатории.	98,5±2,1	89,6±1,3	68,3±2,5
8	Транспортировка и приём биологического материала.	96,3±2,5	90,2±1,4	61,7±2,8

9	Порядок реагирования при авариях, ЧС и внештатных ситуациях.	98,6±2,7	79,6±1,7	56,4±2,2
10	Медицинское наблюдение за персоналом лаборатории.	92,4±2,2	89,1±1,3	52,6±2,3
Усреднённый показатель		**(M±m) 94,7±2,5**	**(M±m) 87,2±1,2**	**(M±m) 68,5±2,3**

Таким образом, показатель качества разработки и фактического применения Программы по биологической безопасности: в 18 наблюдаемых объектах показатель деятельности в 5 (27,8%) лабораториях оценен на «отлично» (M±m) – 94,7±2,5 балла. Соответственно, в 10 (55,5%) лабораториях показатель деятельности оценен на «хорошо» (M±m) – 87,2±1,2 балла, и в 3 (16,7%) лабораториях деятельность оценена на «удовлетворительно» (M±m) – 68,5±2,3 балла.

Результаты оценки уровня знаний и умении персонала лаборатории посредством тестового контроля указали на высокие показатели уровня знаний всех специалистов. Таким образом, уровень теоретических и практических знаний, умений и навыков по программе биологической безопасности у 96 специалистов с оценкой «отлично» составил 90,5±4,3 балла. Соответственно высокий уровень знаний показали лица (n=21) с медицинским образованием с оценкой «отлично» (M±m) 92,8±5,4 балла. Показатель уровня знаний у специалистов (n=32) с немедицинским образованием с оценкой «отлично» (M±m) составил 91,5±6,2 балла, а у специалистов (n=43) со средним специальным медицинским образованием с оценкой «хорошо» (M±m) 89,2±5,3 балла. (рисунок 3).

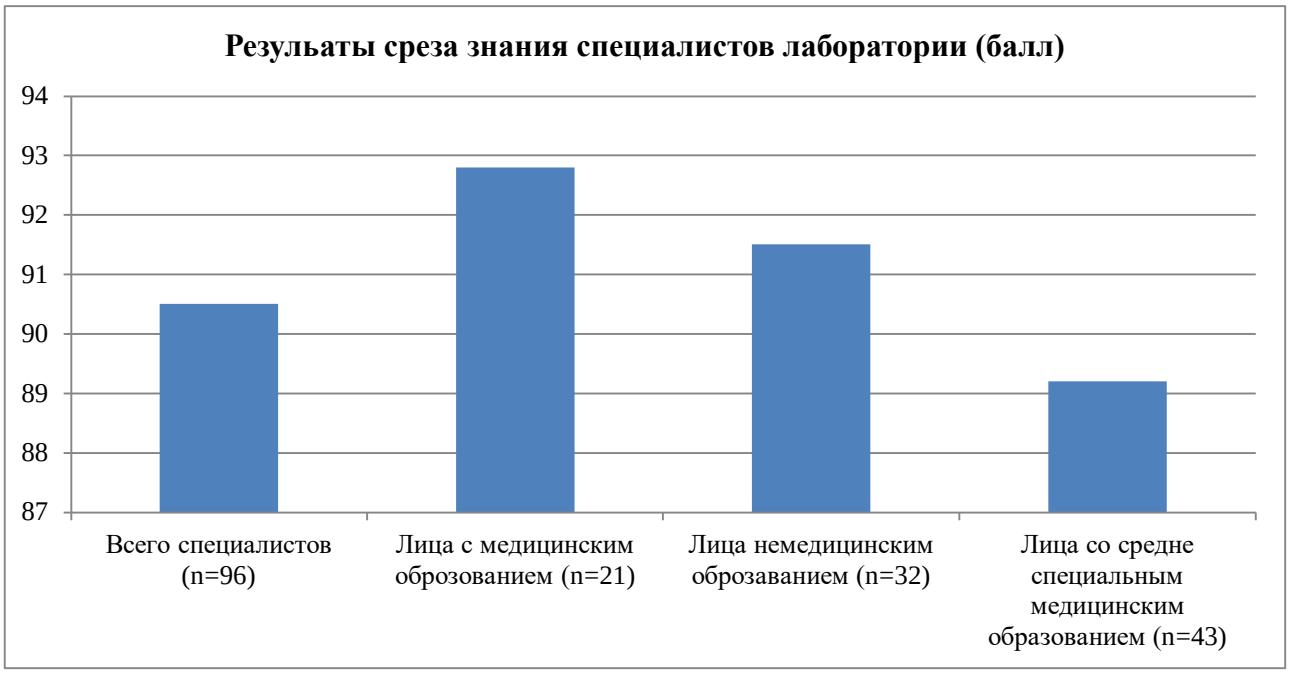


Рисунок 3 – Усвояемость образовательной программы

Выводы: В наблюдаемых лабораториях 100% внедрена система управления биологическими рисками, где деятельность 5 (27,8) лаборатории оценено на «отлично» (M+m) 94,7±2,5 баллов, 10 (55,5%) лаборатории на «хорошо» 87,2±1,2 баллов и 3 (16,7%) на «удовлетворительно» 68,5±2,3 баллов. Уровень знаний, умения и освоения навыков по программе биологической безопасности 96 специалистов лаборатории оценены на «отлично» 90,5±4,3 баллов, где специалисты с высшим медицинским образованием показали, высоки показатель знания – (M±m) 92,8±5,4 баллов.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Индикаторы оценки биобезопасности лаборатории, работающих с опасными инфекционными агентами в Республике Казахстан / Т.К. Ерубаев, А.С. Есмагамбетова, Д.А.Турегелдиева, Т.В. Мека-Меченко и др. // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане, – 2019, – №2 (39), – С.76-87.
2. Гасилина Т.Ю., Аленицкая М.В. Условия труда и факторы риска для здоровья медицинских работников диагностических лабораторий (обзор литературы) // Гигиена и санитария, – 2026, – №105 (4), – С.387-392.
3. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-4-387-392. EDN: pjqbtk
4. Арчаков В., Банковский А., Савков П. К вопросу о биологической безопасности // Наука и инновации, – 2021, – №10 (224), – С. 30-37.
5. http://innosfera.by/2021/10/biological_safety
6. CWA 15793 Международный Стандарт по управлению залабораторными биологическими рисками. 2008.
7. Salerno R., Gaudioso J. Laboratory Biorisk Management. Biosafety AND Biosecurity, New York: CRC Press, 2015. 229 p.
8. World Health Organization. Laboratory biosafety manual. Fourth edition. Geneva: WHO; 2020. 124 p.
9. Приказ МЗ РК от 5.11.2022 года № ҚР ДСМ-110 «Об утверждении методики управления биологическими рисками».
10. Утепов П.Д., Ризаев Ж.А., Тухтаров Б.Э. Система подготовки специалистов по биологической безопасности и биологической защите в медицинских учреждениях // Журнал Биомедицины и практики, – 2026, – №2, – С.73-80.
11. Rizayev Jasur , Yuldosheva Shakhnoza , Mamasolieva Shoxista . Forming and improving a healthy lifestyle among students of higher educational institutions / Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 3, pp .]
12. Rizaev Zh. A., Ruzimurotova Yu. Sh., Turaeva S. T. INFLUENCE OF SOCIAL AND HYGIENIC FACTORS OF WORK AND LIFE ON THE HEALTH OF NURSES // Scientific progress . – 2022. – Т. 3. – No. 1. – S. 922-926.
13. Утепов П. Д., Ризаев Ж. А., Тухтаров Б. Э. БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ //Stomatologiya. – 2024. – Т. 94. – №. 1. – С. 62-72.
14. Rizaev Jasur , Nodirjon Khaidarov , Abdullaev Sharif. Current views on the diagnosis and treatment of glossalgia . Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 6, pp. 160-164

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

SAIPOVA Durdona S.
Republican Specialised Scientific-Practical Medical Centre of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent,
EGAMBERDIEVA Dano A.
Uzbekistan Department of Internal Diseases, Nephrology and Hemodialysis, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

COMBINED OROPHARYNGEAL-INTESTINAL DYSBIOSIS AND MICROBIAL LOAD IN COPD: ASSOCIATION WITH CLINICAL SEVERITY AND SYSTEMIC INFLAMMATION

For citation: Saipova Durdona S., Egamberdieva Dano A. Combined oropharyngeal-intestinal dysbiosis and microbial load in COPD: association with clinical severity and systemic inflammation.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390777

ABSTRACT

Background. Oropharyngeal and intestinal dysbiosis have each been described separately in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but whether simultaneous involvement of both compartments identifies a clinically distinct subgroup, and whether the cumulative number of pathogenic isolates (microbial load) tracks disease severity, is unclear. Methods. In 180 patients with COPD, paired oropharyngeal and stool cultures were analysed with MALDI-TOF identification. A combined phenotype was defined as simultaneous presence of opportunistic/pathogenic oropharyngeal and intestinal flora. Isolate counts per patient (oropharyngeal, intestinal and summed) were correlated with clinical, functional and inflammatory variables. Results. A combined oropharyngeal-intestinal phenotype was present in 34.4% of patients and was associated with lower FEV1 (38.7±15.2% vs 52.5±19.4%, $p<0.001$) and higher CRP (66.9±58.8 vs 41.1±48.6 mg/L, $p<0.001$) than isolated single-compartment involvement. Polymicrobial colonisation (≥2 isolates in a compartment) rose with disease severity, more markedly in the oropharynx (28.3% in GOLD III-IV vs 14.8% in GOLD I-II, $p<0.05$). Summed microbial load correlated positively with GOLD III-IV status ($\rho=0.475$), CRP ($\rho=0.428$), CAT ($\rho=0.277$) and mMRC ($\rho=0.261$), and negatively with FEV1 ($\rho=-0.495$) (all $p<0.001$). Patients with a polymicrobial phenotype had significantly higher CRP, IL-6 and TNF-alpha than those with an isolated or absent phenotype (all $p<0.01$). Conclusion. Simultaneous oropharyngeal-intestinal colonisation and cumulative microbial load, rather than isolated single-organism findings, identify a subgroup of COPD patients with greater functional impairment and systemic inflammation.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; oropharyngeal microbiota; intestinal dysbiosis; polymicrobial colonisation; microbial load; gut-lung axis.

SAIPOVA Durdona Salimovna
Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O‘zbekiston
EGAMBERDIYEVA Dano Abdisamatovna
Ichki kasalliklar, nefrologiya va gemodializ kafedrasi, Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O‘zbekiston

SURUNKALI OBSTRUKTIV O‘PKA KASALLIGIDA QO‘SHMA OROFARINGEAL-ICHAK DISBIOZI VA MIKROB YUKLAMASI: KLINIK OG‘IRLIK HAMDA TIZIMLI YALLIG‘LANISH BILAN BOG‘LIQLIGI

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi. Surunkali obstruktiv o‘pka kasalligida (SOO‘K) orofaringeal va ichak disbiozi shu paytgacha alohida-alohida o‘rganib kelingan. Har ikkala kompartmentning bir vaqtda zararlanishi klinik jihatdan alohida bemorlar guruhini ajratib bera oladimi va ajratib olingan patogen izolyatlarning umumiy soni (mikrob yuklamasi) kasallik og‘irligini aks ettiradimi — bu masala ochiq qolmoqda. Materiallar va usullar. SOO‘K bilan og‘rigan 180 nafar bemorda orofaringeal surtma va najas ekmalari parallel ravishda tekshirildi, izolyatlar MALDI-TOF mass-spektrometriya usulida identifikatsiya qilindi. Qo‘shma fenotip deb har ikkala kompartmentda shartli-patogen/patogen floraning bir vaqtda aniqlanishi qabul qilindi. Har bir bemordagi izolyatlar soni (orofaringeal, ichak va umumiy) klinik, funksional hamda yallig‘lanish ko‘rsatkichlari bilan qiyoslandi. Natijalar. Qo‘shma orofaringeal-ichak fenotipi bemorlarning 34,4 % ida aniqlandi va bitta kompartmentning izolyatsiyalangan zararlanishiga nisbatan pastroq FEV1 (38,7±15,2 % ga qarshi 52,5±19,4 %, $p<0,001$) hamda yuqoriroq CRB darajasi (66,9±58,8 ga qarshi 41,1±48,6 mg/l, $p<0,001$) bilan bog‘liq bo‘ldi. Polimikrob kolonizatsiya (kompartmentda ≥2 izolyat) chastotasi kasallik og‘irlashgan sari ortdi va bu orofaringeal sohada yaqqolroq namoyon bo‘ldi (GOLD III–IV da 28,3 %, GOLD I–II da 14,8 %, $p<0,05$). Umumiy mikrob yuklamasi GOLD III–IV bosqichi ($\rho=0,475$), CRB ($\rho=0,428$), CAT ($\rho=0,277$) va mMRC ($\rho=0,261$) bilan musbat, FEV1 bilan manfiy ($\rho=-0,495$) korrelyatsiyada bo‘ldi (barchasi $p<0,001$). Polimikrob fenotipga ega bemorlarda CRB, IL-6 va TNF-alfa darajalari izolyatsiyalangan fenotipli yoki flora aniqlanmagan bemorlarga nisbatan ishonchli darajada yuqori bo‘ldi (barchasi $p<0,01$). Xulosa. Alohida olingan bitta mikroorganizmning aniqlanishi emas, balki orofaringeal va ichak kompartmentlarining bir vaqtda kolonizatsiyalanishi hamda umumiy mikrob yuklamasi SOO‘K bilan og‘rigan bemorlar orasida funksional buzilishlari va tizimli yallig‘lanishi ko‘proq ifodalangan guruhni ajratib olish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi; orofaringeal mikrobiota; ichak disbiozi; polimikrob kolonizatsiya; mikrob yuklamasi; «ichak–o‘pka» o‘qi.

САИПОВА Дурдона Салимовна
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан
ЭГАМБЕРДИЕВА Дано Абдисаматовна
Кафедра внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа, Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

СОЧЕТАННЫЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНО-КИШЕЧНЫЙ ДИСБИОЗ И МИКРОБНАЯ НАГРУЗКА ПРИ ХОБЛ: СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТЬЮ И СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Орофарингеальный и кишечный дисбиоз при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) до сих пор описывались раздельно. Остаётся неясным, выделяет ли одновременное вовлечение обоих компартментов клинически отличную подгруппу пациентов и отражает ли суммарное число выделенных патогенных изолятов (микробная нагрузка) тяжесть заболевания. Материалы и методы. У 180 пациентов с ХОБЛ параллельно

исследованы посевы орофарингеального мазка и кала с идентификацией изолятов методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Сочетанный фенотип определяли как одновременное присутствие условно-патогенной/патогенной флоры в обоих компартментах. Число изолятов на пациента (орофарингеальное, кишечное и суммарное) сопоставляли с клиническими, функциональными и воспалительными показателями. Результаты. Сочетанный орофарингеально-кишечный фенотип выявлен у 34,4 % пациентов и ассоциировался с более низким ОФВ1 (38,7±15,2 % против 52,5±19,4 %, p<0,001) и более высоким уровнем СРБ (66,9±58,8 против 41,1±48,6 мг/л, p<0,001) по сравнению с изолированным вовлечением одного компартмента. Частота полимикробной колонизации (≥2 изолятов в компартменте) возрастала по мере утяжеления заболевания, более выраженно в орофарингеальной зоне (28,3 % при GOLD III–IV против 14,8 % при GOLD I–II, p<0,05). Суммарная микробная нагрузка положительно коррелировала со стадией GOLD III–IV (ρ=0,475), уровнем СРБ (ρ=0,428), баллом CAT (ρ=0,277) и mMRC (ρ=0,261) и отрицательно — с ОФВ1 (ρ=−0,495) (все p<0,001). У пациентов с полимикробным фенотипом уровни СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа были значимо выше, чем у пациентов с изолированным фенотипом или без него (все p<0,01). Заключение. Одновременная орофарингеально-кишечная колонизация и суммарная микробная нагрузка, а не выявление отдельно взятого микроорганизма, позволяют выделить подгруппу пациентов с ХОБЛ, характеризующуюся более выраженными функциональными нарушениями и системным воспалением.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких; орофарингеальная микробиота; кишечный дисбиоз; полимикробная колонизация; микробная нагрузка; ось «кишечник–лёгкие».

Introduction

The oropharynx and the gut are usually studied as separate microbial compartments in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), even though both interface with mucosal immunity and both have been linked, individually, to systemic inflammation and disease severity [1,2]. We have previously reported the composition and antibiotic resistance of the oropharyngeal microbiota in this population in isolation [3]. However, direct associations between individual oropharyngeal markers and individual intestinal markers are often weak, suggesting that these two compartments do not simply mirror one another but may instead respond in parallel to shared upstream drivers such as hypoxaemia, systemic inflammation, antimicrobial exposure and comorbidity.

This raises the question of whether patients with simultaneous derangement of both compartments — a combined phenotype — form a clinically distinct, more severely affected subgroup, and whether a simple count of pathogenic isolates across both compartments (microbial load) tracks disease severity better than the presence or absence of any single organism. We addressed both questions in a well-characterised single-centre COPD cohort with paired oropharyngeal and stool culture data.

Materials and Methods

Design and participants

This cross-sectional analysis included 180 patients with GOLD-confirmed COPD (GOLD I-II, n=81; GOLD III-IV, n=99) and 30 controls, enrolled at the Republican Specialised Scientific-Practical Medical Centre of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan. Inclusion and exclusion criteria and ethics approval (Tashkent State Medical University Ethics Committee, Approval No. 14, 25 January 2025) were as previously described for this cohort [3]. Written informed consent was obtained from all participants.

Microbiological methods

Oropharyngeal swabs and stool specimens were cultured in parallel; isolates were identified by MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker Biotyper). For each patient, the number of clinically relevant pathogenic/opportunistic isolates was recorded separately for the oropharyngeal and intestinal compartments (isolate-level analysis), in addition to patient-level presence/absence data. Mono-microbial colonisation was defined as one isolate in a compartment and polymicrobial

colonisation as two or more. A combined phenotype was defined as simultaneous presence of opportunistic/pathogenic flora in both compartments in the same patient; an isolated phenotype was defined as involvement of only one compartment.

Clinical and inflammatory assessment

Spirometry (FEV1), oxygen saturation, the COPD Assessment Test (CAT), the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea score, and serum CRP, IL-6 and TNF-alpha were recorded for all patients.

Statistical analysis

Continuous variables were compared between the combined and isolated phenotypes using the t-test or Mann-Whitney U test as appropriate; categorical variables were compared with the chi-squared or Fisher exact test. Associations between isolate counts and clinical/inflammatory variables were assessed with Spearman correlation. A two-sided $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results

Combined phenotype and clinical severity

A combined oropharyngeal-intestinal phenotype was present in 62/180 patients (34.4%). Compared with patients with an isolated single-compartment phenotype, those with the combined phenotype had significantly lower FEV1 and higher CAT, mMRC and CRP (Table 1); oxygen saturation, fibrinogen and the proportion of resistant isolates in either compartment did not differ significantly between groups.

Table 1. Clinical and functional characteristics by combined versus isolated oropharyngeal-intestinal phenotype

Parameter	Isolated phenotype	Combined phenotype
FEV1, %	52.47±19.35	38.71±15.21***
SpO2, %	93.83±3.23	93.05±4.18
CAT, points	19.15±4.42	21.73±4.54***
mMRC, grade	1.93±0.65	2.27±0.59***
CRP, mg/L	41.14±48.61	66.89±58.78***
Fibrinogen, mg/dL	471.99±151.90	455.69±177.75
Oropharyngeal resistant-isolate fraction	0.48±0.18	0.46±0.18
Intestinal resistant-isolate fraction	0.50±0.16	0.48±0.17

Data are mean±SD. *** $p<0.001$ vs isolated phenotype.

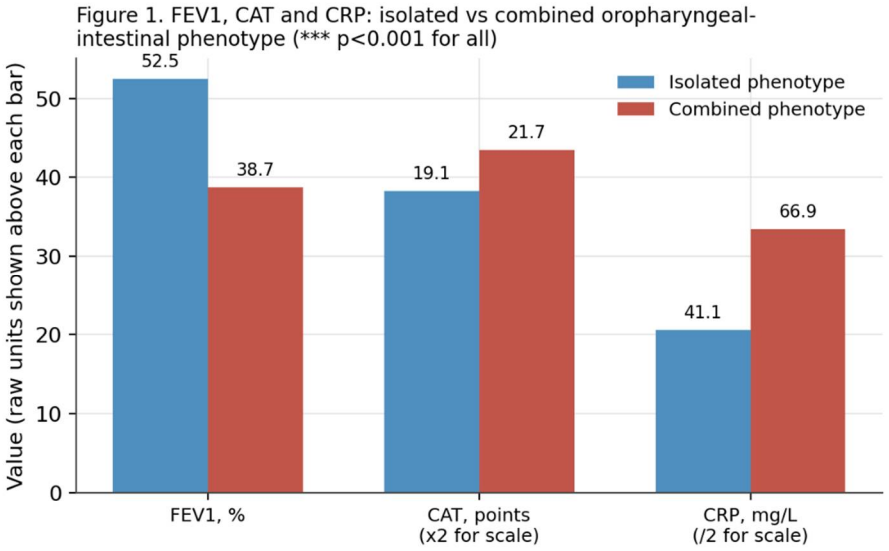


Figure 1. FEV1, CAT and CRP: isolated vs combined oropharyngeal-intestinal phenotype.

Mono- and polymicrobial colonisation

Pathogenic oropharyngeal flora was undetected in 9.4% of patients, mono-microbial in 68.3%, and polymicrobial (≥2 isolates) in 22.2%; the corresponding intestinal figures were 56.1%, 42.2% and 1.7%. Polymicrobial oropharyngeal colonisation increased significantly with severity, from 14.8% in GOLD I-II to 28.3% in GOLD III-IV ($p<0.05$), and total oropharyngeal isolates rose from 81 to 122 across the same comparison. Intestinal polymicrobial colonisation was rare overall (1.7%) and confined to GOLD III-IV patients (3.0%) (Table 2).

Table 2. Mono- and polymicrobial colonisation of the oropharyngeal and intestinal compartments by COPD severity

Parameter	Total (n=180)	GOLD I-II (n=81)	GOLD III-IV (n=99)
Oropharyngeal: no pathogenic flora	17 (9.4%)	12 (14.8%)	5 (5.1%)
Oropharyngeal: mono-microbial (1 isolate)	123 (68.3%)	57 (70.4%)	66 (66.7%)
Oropharyngeal: polymicrobial (≥2 isolates)	40 (22.2%)	12 (14.8%)	28 (28.3%)*
Oropharyngeal: total isolates	203	81	122
Intestinal: no opportunistic/pathogenic isolates	101 (56.1%)	67 (82.7%)	34 (34.3%)
Intestinal: mono-microbial (1 isolate)	76 (42.2%)	14 (17.3%)	62 (62.6%)
Intestinal: polymicrobial (≥2 isolates)	3 (1.7%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)
Intestinal: total isolates	82	14	68

Data are n (%), except 'total isolates' rows (absolute culture counts). * $p<0.05$ GOLD I-II vs GOLD III-IV (Fisher exact test).

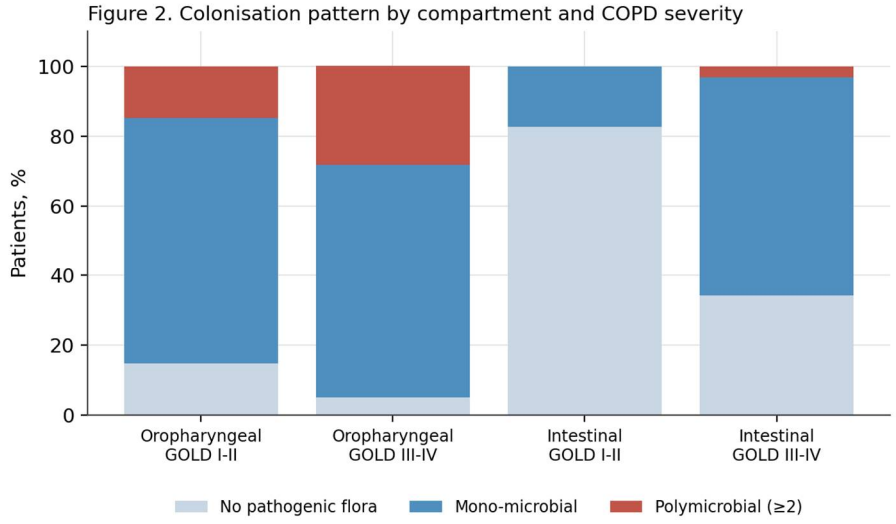


Figure 2. Colonisation pattern by compartment and COPD severity.

Microbial load and clinical/inflammatory correlates

Summed microbial load (oropharyngeal + intestinal isolate count per patient) showed the strongest correlations of the three load measures: positive with GOLD III-IV status ($\rho=0.475$, $p<0.001$), CRP ($\rho=0.428$, $p<0.001$), CAT ($\rho=0.277$, $p<0.001$) and mMRC ($\rho=0.261$, $p<0.001$), and negative with FEV1 ($\rho=-0.495$, $p<0.001$). The intestinal isolate count correlated more strongly with these outcomes than the oropharyngeal isolate count (Table 3).

Table 3. Spearman correlations between isolate counts and clinical/inflammatory parameters

Microbial load measure	Correlated parameter	n	ρ

Oropharyngeal pathogenic isolate count	GOLD III-IV	180	0.208**
	FEV1, %	180	−0.280***
	CAT	180	0.137
	mMRC	180	0.118
	CRP	180	0.278***
Intestinal opportunistic/pathogenic isolate count	GOLD III-IV	180	0.487***
	FEV1, %	180	−0.440***
	CAT	180	0.278***
	mMRC	180	0.271***
	CRP	180	0.352***
Summed microbial load (both compartments)	GOLD III-IV	180	0.475***
	FEV1, %	180	−0.495***
	CAT	180	0.277***
	mMRC	180	0.261***
	CRP	180	0.428***

Spearman rank correlation coefficients (ρ). ** p<0.01, *** p<0.001.

Polymicrobial phenotype and systemic inflammation

Patients with a polymicrobial phenotype (n=42) had significantly lower FEV1 and higher CRP, IL-6 and TNF-alpha than those with an isolated single-isolate or absent phenotype (n=138); GOLD III-IV status was also more frequent (71.4% vs 50.0%, p<0.05). CAT, mMRC and SpO2 did not differ significantly (Table 4).

Table 4. Clinical and inflammatory characteristics of patients with a polymicrobial versus non-polymicrobial phenotype

Parameter	Non-polymicrobial (n=138)	Polymicrobial (n=42)
GOLD III-IV, n (%)	69 (50.0%)	30 (71.4%)#
FEV1, %	51.18±17.78	38.69±20.85###
CAT, points	19.67±3.98	20.81±6.18
mMRC, grade	1.99±0.59	2.17±0.82
CRP, mg/L	38.70±39.86	82.90±73.97###
IL-6, pg/mL	24.85±5.27	27.92±6.40##
TNF-alpha, pg/mL	92.56±7.63	99.01±9.96###
SpO2, %	93.59±3.66	93.60±3.21

Data are mean±SD or n (%). #, ##, ### p<0.05, p<0.01, p<0.001 vs non-polymicrobial phenotype.

Discussion

This study shows that simultaneous oropharyngeal-intestinal colonisation, present in about a third of patients, identifies a subgroup of COPD with worse airflow limitation and greater systemic inflammation than isolated single-compartment involvement, and that a simple cumulative count of pathogenic isolates across both compartments correlates with disease severity more strongly than any single-organism finding. This supports the view that oropharyngeal and intestinal dysbiosis in COPD are not fully independent phenomena but are more informative when considered jointly [1,2].

The stronger correlation of intestinal, compared with oropharyngeal, isolate count with severity and CRP is consistent with a mechanism in which loss of intestinal barrier integrity and translocation of Gram-negative organisms and their products contribute more directly to systemic inflammation, whereas oropharyngeal colonisation may act more through local mucosal and aspiration-related

pathways [2]. The rise in oropharyngeal, but not intestinal, polymicrobial colonisation with GOLD stage may reflect the cumulative effect of repeated antibiotic exposure and impaired mucociliary clearance on the upper airway in more advanced disease.

Strengths and limitations

Strengths include paired, simultaneous sampling of both compartments in the same patients and both patient-level and isolate-level analysis. Limitations include the cross-sectional design, single-centre setting, reliance on culture-based methods, and the absence of data on antibiotic exposure timing relative to sampling, which may confound the relationship between colonisation and severity.

Conclusion

A combined oropharyngeal-intestinal dysbiosis phenotype and cumulative microbial load, rather than the presence of any single pathogenic organism, identify COPD patients with greater functional impairment and systemic inflammation. Assessment of both microbial compartments together may add clinically useful information beyond single-compartment microbiological testing.

Funding

This study received no external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data availability

The anonymised dataset is available from the corresponding author on reasonable request.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nat Rev Microbiol. 2017;15(1):55-63.

2. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. Mucosal Immunol. 2019;12(4):843-850.

3. Saipova DS, Egamberdieva DA, Ruzmetova IA. Oropharyngeal microbiota composition and antibiotic resistance patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a single-centre study. Am J Med Med Sci. 2026;16(5):2797-2803.

4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2025 Report. Available from: https://goldcopd.org.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

UBAYDULLAYEVA N.N.
DSc, Professor, Center for the Development
of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan
KHAYDAROVA F.A.
ISMATULLAYEVA S.S.
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after
Academician Yo.Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

RELATIONSHIP BETWEEN CYTOKINE AND METABOLIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

For citation: Ubaydullayeva N.N., Khaydarova F.A., Ismatullayeva S.S. Relationship between cytokine and metabolic inflammation in patients with bronchial asthma and type 2 diabetes mellitus.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390800

ABSTRACT

The article investigates the relationship between carbohydrate metabolism disorders and the cytokine profile in patients with bronchial asthma (BA) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), as well as the characteristics of asthma control depending on metformin use. A total of 90 patients were examined: 30 patients with BA+T2DM, 30 with isolated BA, and 30 with isolated T2DM. The combination of BA and T2DM was found to be associated with more pronounced disturbances of carbohydrate metabolism and increased pro-inflammatory activity. The IL-6 level in patients with BA+T2DM was higher than in those with isolated BA (37.8±25.7 vs. 19.9±23.0 pg/mL; p=0.02). In patients with fasting blood glucose ≥10.5 mmol/L, the IL-6 concentration was significantly higher than in those with less pronounced hyperglycemia. Patients receiving metformin demonstrated better asthma control according to the Asthma Control Test (ACT) compared with those not receiving metformin (16.5±2.1 vs. 12.1±2.8 points; $p<0.05$), whereas the difference in the frequency of exacerbations was not statistically significant. The findings indicate an association between metabolic disturbances and pro-inflammatory cytokine activity in patients with concomitant BA and T2DM, while metformin use is associated with better bronchial asthma control.

Keywords: bronchial asthma, type 2 diabetes mellitus, IL-6, IL-10, hyperglycemia, insulin resistance, HOMA-IR, metformin, ACT.

UBAYDULLAYEVA N.N.
Tibbiyot fanlari doktori, professor, Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi,
Toshkent, O‘zbekiston
XAYDAROVA F.A.
ISMATULLAYEVA S.S.
Akademik Yo.X. To‘raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot
endokrinologiya markazi, Toshkent, O‘zbekiston

BRONXIAL ASTMA VA 2-TUR QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA SITOKIN VA METABOLIK YALLIG‘LANISHNING O‘ZARO BOG‘LIQLIGI

ANNOTATSIYA

Maqolada bronxial astma (BA) va 2-tur qandli diabet (QD2) bilan og‘rigan bemorlarda uglevodlar almashinuvi buzilishlari va tsitokin profili o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik, shuningdek, metformin qo‘llanilishiga qarab BA nazoratining xususiyatlari o‘rganilgan. Jami 90 nafar bemor tekshirildi: BA+QD2, izolyatsiyalangan BA va izolyatsiyalangan QD2 bo‘lgan guruhlarning har biriga 30 nafardan bemor kiritildi. BA va QD2ning birgalikda kechishi uglevodlar almashinuvining yanada yaqqol buzilishi va proyallig‘lanish faolligining oshishi bilan tavsiflanishi aniqlandi. BA+QD2 bo‘lgan bemorlarda IL-6 darajasi izolyatsiyalangan BA bilan og‘rigan bemorlarga nisbatan yuqori bo‘ldi (37,8±25,7 ga nisbatan 19,9±23,0 pg/ml; p=0,02), och qoringa glikemiya ≥10,5 mmol/l bo‘lganda esa uning kontsentratsiyasi kamroq ifodalangan giperglikemiyaga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo‘ldi. Metformin qabul qilgan bemorlarda BA nazorati ACT bo‘yicha yuqoriroq ekanligi aniqlandi (16,5±2,1 ga nisbatan 12,1±2,8 ball; p<0,05), biroq kasallik qo‘zishi chastotasi bo‘yicha statistik jihatdan ahamiyatli farqlar aniqlanmadi. Olingan natijalar BA va QD2ning birgalikda kechishida metabolik buzilishlar hamda proyallig‘lanish tsitokin faolligi o‘rtasida o‘zaro bog‘liqlik mavjudligini ko‘rsatadi, metformin qo‘llanilishi esa bronxial astmaning yaxshiroq nazorati bilan assotsiatsiyalanadi.

Kalit so‘zlar: bronxial astma, 2-tur qandli diabet, IL-6, IL-10, giperglikemiya, insulinorezistentlik, HOMA-IR, metformin, ACT.

УБАЙДУЛЛАЕВА Н.Н.
д.м.н., профессор, Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан
ХАЙДАРОВА Ф.А.
ИСМАТУЛЛАЕВА С.С.
РСНПМЦ эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЦИТОКИНОВОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

АННОТАЦИЯ

В статье изучена взаимосвязь нарушений углеводного обмена и цитокинового профиля у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также особенности контроля БА в зависимости от применения метформина. Обследованы 90 пациентов: с БА+СД2, изолированной БА и СД2 — по 30 человек в каждой группе. Установлено, что сочетание БА и СД2 характеризуется наиболее выраженными нарушениями углеводного обмена и повышенной провоспалительной активностью. Уровень IL-6 при БА+СД2 был выше, чем при изолированной БА (37,8±25,7 против 19,9±23,0 пг/мл; p=0,02), а при гликемии натощак ≥10,5 ммоль/л его концентрация была значительно выше, чем при менее выраженной гипергликемии. У пациентов, получавших метформин, отмечен более высокий уровень контроля БА по АСТ (16,5±2,1 против 12,1±2,8 балла; p<0,05), при этом статистически значимых различий по частоте обострений не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи метаболических нарушений и провоспалительной цитокиновой активности при сочетании БА и СД2, а применение метформина ассоциируется с лучшим контролем бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2 типа, IL-6, IL-10, гипергликемия, инсулинорезистентность, HOMA-IR, метформин, АСТ.

Долзарблиги. Бронхиал астма (БА) ва 2-тур қандли диабет (ҚД2) кенг тарқалган сурункали касалликлар қаторига киради ва уларнинг биргаликда кечиши муҳим клиник муаммо ҳисобланади. ҚД2да углевод алмашинувининг бузилиши БА назоратининг ёмонлашишига, ташқи нафас функциясининг пасайишига ва нафас тизимига оид нохуш оқибатлар хавфининг ортишига олиб келиши мумкин [1]. БА ва ҚД2 коморбидлигининг асосий механизмларидан бири сифатида инсулинрезистентлик, сурункали гипергликемия ва тизимли яллиғланишни ўз ичига олган метаболик дисфункция қаралади.

Инсулинрезистентлик БА билан касалланган беморларда ўпка функциясининг ёмонлашиши билан боғлиқ [2], HbA1c даражасининг ошиши эса астма сабабли госпитализация хавфининг ортиши билан боғлиқ [3]. Метаболик ва яллиғланиш жараёнлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликда IL-6 алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, БАда унинг миқдори ошиши касалликнинг ноқулайроқ кечиши ва метаболик коморбидлик мавжудлиги билан боғланган [4]. Шу билан бирга, IL-10 яллиғланишга қарши жавобни бошқаришда иштирок этади, бу эса БА ва ҚД2 биргаликда кечадиган беморларда цитокин профилини ўрганишнинг долзарблигини белгилайди.

Метформинни қўллаш ҳам қўшимча илмий қизиқиш уйғотади. Кузатув тадқиқотлари маълумотларига кўра, БА ва углевод алмашинуви бузилиши бўлган беморларда метформиндан фойдаланиш шошилинч тиббий ёрдамга мурожаат қилиш ва госпитализация хавфининг пасайиши билан боғлиқ бўлган [5]. Бироқ ушбу боғлиқликнинг сабабий хусусияти ҳозиргача тўлиқ аниқланмаган. Шу муносабат билан метформин билан даволаш фонида углевод алмашинуви кўрсаткичлари, цитокин профили ва БА назорати даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш БА ва ҚД2нинг биргаликда кечишидаги иммунометаболик механизмларни аниқлаштириш учун аҳамиятлидир.

Тадқиқот мақсади: бронхиал астма ва 2-тур қандли диабет билан касалланган беморларда углевод алмашинуви бузилишларининг цитокин профили хусусиятлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш, шунингдек метформин қўлланилишига боғлиқ ҳолда бронхиал астма назорати хусусиятларини баҳолаш.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқотга 20 ёшдан 80 ёшгача бўлган, 1-сон шаҳар клиник шифохонасининг эндокринология ва пульмонология бўлимларида ҳамда академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида стационар даволанган 90 нафар бемор киритилди. Беморлар уч гуруҳга ажратилди: I гуруҳ — бронхиал астма (БА) ва 2-тур қандли диабет (ҚД2) биргаликда мавжуд бўлган беморлар (n=30); II гуруҳ — фақат БА билан касалланган беморлар (n=30); III гуруҳ — фақат ҚД2 билан касалланган беморлар (n=30). Умумий танланмада эркаклар 40 нафар (44,4%), аёллар 50 нафарни (55,6%) ташкил этди.

Клиник текширув анамнез йиғиш, физикал текширув, антропометрия ва Asthma Control Test (ACT) ёрдамида БА назорати даражасини баҳолашни ўз ичига олди. Оч қориндаги ва овқатдан кейинги гликемия кўрсаткичлари, HbA1c ва инсулин даражаси, шунингдек HOMA-IR инсулинрезистентлик индекси аниқланди. Глюкоза концентрацияси гексокиназа усулида, HbA1c даражаси эса иммунотурбидиметрик усулда аниқланди. IL-6 ва IL-10 концентрациялари қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил усулида, лептин даражаси эса Leptin ELISA тест-тизимларидан фойдаланган ҳолда ИФА усулида текширилди.

Гипергликемиянинг цитокин фаоллиги билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш учун БА+ҚД2 бўлган беморлар оч қориндаги гликемия даражасига қараб қўшимча равишда икки кичик гуруҳга ажратилди: <10,5 ммоль/л (n=14) ва ≥10,5 ммоль/л (n=16). Шакллантирилган кичик гуруҳларда IL-6 даражаси қиёсий таҳлил қилинди. Қондаги қанд миқдорини пасайтирувчи даволашнинг БА назорати билан эҳтимолий боғлиқлигини баҳолаш учун БА+ҚД2 бўлган беморлар метформин қабул қилганлар (n=18) ва ушбу препаратни қабул қилмаганлар (n=12) гуруҳларига ҳам ажратилди. Ушбу кичик гуруҳлар ўртасида ACT кўрсаткичи ва 12 ой давомидаги зўрайишлар сони таққосланди.

Статистик таҳлил IBM SPSS Statistics 26.0 дастурий пакети ёрдамида амалга оширилди. Маълумотлар M±SD ёки Me [Q1; Q3] кўринишида тақдим этилди. Маълумотлар

тақсимотининг хусусиятига қараб параметрик ва нопараметрик статистик таҳлил усуллари, жумладан ANOVA ва Краскел–Уоллис мезони қўлланилди. Кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш учун Пирсон ва Спирмен корреляцион таҳлиллари қўлланилди. $p<0,05$ бўлганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Тадқиқот натижалари. Углевод алмашинуви кўрсаткичларининг таҳлили бронхиал астма ва 2-тур қандли диабет биргаликда кечган беморларда метаболик бузилишлар энг яққол эканини кўрсатди. Ушбу гуруҳда фақат БА ва фақат ҚД2 билан касалланган беморларга нисбатан оч қориндаги ва постпрандиал гликемия, шунингдек HbA1c даражаси ва HOMA-IR индекси энг юқори қийматларда қайд этилди (1-жадвал).

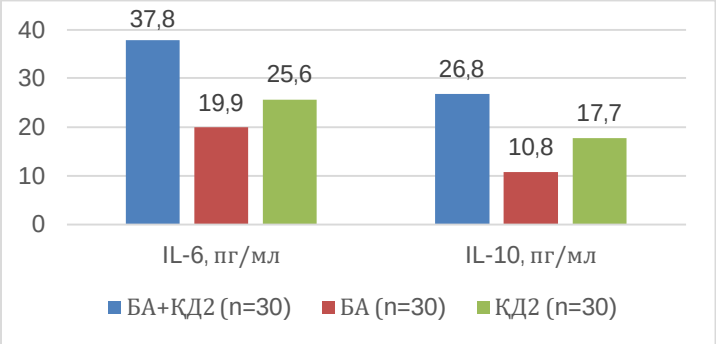
1-жадвал.

Тадқиқот гуруҳларида углевод алмашинуви кўрсаткичлари

Кўрсаткич	БА (n=30)	БА+ҚД2 (n=30)	ҚД2 (n=30)	p, БА+ҚД2 vs БА	p, БА+ҚД2 vs ҚД2
Оч қориндаги гликемия, ммоль/л	4,94±0,84	11,2±2,2	8,54±1,5	<0,001	0,02
Постпрандиал гликемия, ммоль/л	6,47±0,55	14,6±3,1	11,6±1,9	<0,001	0,01
HbA1c, %	5,33±0,58	7,96±0,70	7,36±0,60	<0,001	0,002
HOMA-IR	2,52±0,57	5,90±1,00	5,03±0,92	<0,003	0,001

Тақдим этилган маълумотларга кўра, БА ва ҚД2 биргаликда мавжуд бўлган беморларда оч қориндаги гликемия даражаси 11,2±2,2 ммоль/л, постпрандиал гликемия — 14,6±3,1 ммоль/л, HbA1c — 7,96±0,70%, HOMA-IR индекси эса 5,90±1,00 ни ташкил этди. Ушбу барча кўрсаткичлар фақат БА билан касалланган беморлар гуруҳидаги мос қийматлардан юқори эди. Фақат ҚД2 билан касалланган беморлар гуруҳи билан таққослаганда ҳам БА+ҚД2 бўлган беморларда оч қориндаги ва постпрандиал гликемия, HbA1c ҳамда HOMA-IR индекси юқорироқ бўлди. Олинган маълумотлар БА ва ҚД2 биргаликда кечганда гликемик назорат бузилиши ва инсулинрезистентлик яққолроқ бўлишини кўрсатади.

Цитокин профили баҳоланганда IL-6 нинг энг юқори даражаси БА ва ҚД2 биргаликда мавжуд бўлган беморларда қайд этилди ва 37,8±25,7 пг/мл ни ташкил этди. Фақат БА билан касалланган беморларда бу кўрсаткич 19,9±23,0 пг/мл, фақат ҚД2 билан касалланган беморларда эса 25,6±40,7 пг/мл ни ташкил этди. БА+ҚД2 ва фақат БА гуруҳлари ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эди ($p=0,02$), фақат ҚД2 гуруҳи билан таққосланганда эса статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади (1-расм).



1-расм. Бронхиал астма, 2-тур қандли диабет ва уларнинг биргаликда кечиши бўлган беморларда IL-6 ва IL-10 миқдори.

IL-10 даражаси ҳам биргаликдаги патологияси бўлган беморларда энг юқори бўлиб, 26,8±12,3 пг/мл ни ташкил этди, фақат БА билан касалланган беморларда бу кўрсаткич 10,8±4,7 пг/мл, ҚД2да эса 17,7±9,3 пг/мл га тенг бўлди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эди.

Гипергликемия даражаси билан яллиғланишни кучайтирувчи IL-6 цитокини даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик алоҳида қизиқиш уйғотди. БА+ҚД2 бўлган беморларда оч қориндаги гликемия <10,5 ммоль/л бўлганда IL-6 медианаси 22,05 [13,45; 37,9] пг/мл ни

ташкил этди. Глюкоза даражаси ≥10,5 ммоль/л бўлганда IL-6 концентрацияси деярли икки баравар ошиб, 45,9 [16,8; 61,2] пг/мл га етди. Аниқланган фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эди (p<0,05) (2-жадвал).

2-жадвал

БА ва ҚД2 биргаликда кечадиган беморларда глюкоза даражасига боғлиқ ҳолда IL-6 миқдори (пг/мл)

Текширилган гуруҳлар	IL-6 даражаси (пг/мл), Me (Q1; Q3)	Фарқларнинг ишончлилиги
Глюкоза <10,5 (1), n = 14	22,05 (13,45; 37,9) *	p_{1-2} <0,05**
Глюкоза ≥ 10,5 (2), n = 16	45,9 (16,8; 61,2) *	

* — Медиана ($Q_{0.25}$–$Q_{0.75}$)

** — Манн–Уитни U-мезони (фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли)

Шундай қилиб, БА ва ҚД2 коморбид кечадиган беморларда гипергликемиянинг яққолроқ бўлиши яллиғланишни кучайтирувчи цитокин фаоллигининг ортиши билан боғлиқ эди.

БА+ҚД2 бўлган беморларда қондаги қанд миқдорини пасайтирувчи даволашни қўшимча таҳлил қилиш метформин қўлланилишига боғлиқ ҳолда бронхиал астма назорати даражасида фарқлар борлигини кўрсатди. Метформин қабул қилган беморларда (n=18) АСТ нинг ўртача кўрсаткичи 16,5±2,1 баллни, метформин қабул қилмаган беморларда (n=12) эса 12,1±2,8 баллни ташкил этди (3-жадвал). Кичик гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эди (p<0,05).

3-жадвал

I гуруҳ беморларида қондаги қанд миқдорини пасайтирувчи даволашнинг (метформин мисолида) БА кечишига таъсири

Кўрсаткич	Метформин қабул қилганлар (n=18)	Метформин қабул қилмаганлар (n=12)	p
АСТ, балл	16,5±2,1	12,1±2,8	<0,05
12 ойда БА зўрайишлари	3,2±0,9	3,9±0,4	>0,05

Изоҳ: p<0,05 бўлганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

12 ой давомида БА зўрайишларининг ўртача сони ҳам метформин қабул қилган беморларда пастроқ бўлди: ушбу препаратни қабул қилмаган беморлар кичик гуруҳидаги 3,9±0,4 эпизодга нисбатан 3,2±0,9 эпизод. Бироқ аниқланган фарқ статистик аҳамият даражасига етмади (p>0,05). Шундай қилиб, метформинни қўллаш АСТ маълумотларига кўра БА симптомларини назорат қилиш даражасининг юқорироқ бўлиши билан боғлиқ эди, зўрайишлар частотаси бўйича эса фақат камайиш тенденцияси кузатилди.

Умуман олганда, олинган натижалар бронхиал астма ва 2-тур қандли диабетнинг биргаликда кечиши углевод алмашинувининг яққолроқ бузилишлари ва цитокин фаоллигининг ошиши билан кечишини кўрсатади. Энг аниқ ўзаро боғлиқлик гипергликемия даражаси билан IL-6 концентрацияси ўртасида аниқланди, бу гликемик назорат бузилишлари яллиғланишни кучайтирувчи цитокин фаоллигининг ортиши билан боғлиқлигини кўрсатади. Метформин қабул қилган беморларда АСТ кўрсаткичининг юқорироқ бўлиши метаболик бузилишларни коррекция қилиш бронхиал астмани комплекс назорат қилишда эҳтимолий аҳамиятга эга эканини қўшимча равишда кўрсатади.

Натижалар муҳокамаси. Олинган маълумотлар бронхиал астма ва 2-тур қандли диабетнинг биргаликда кечиши углевод алмашинувининг яққолроқ бузилишлари билан кечишини кўрсатади. БА+ҚД2 бўлган беморларда оч қориндаги гликемия, постпрандиал гликемия, HbA1c ва HOMA-IR индекси энг юқори қийматларда қайд этилди, бу инсулинрезистентлик ва сурункали гипергликемиянинг бронхиал астма кечишига нохуш таъсири ҳақидаги маълумотларга мос келади [2, 3].

Цитокин профили баҳоланганда IL-6 ва IL-10 нинг энг юқори даражалари ҳам биргаликдаги патологияси бўлган беморларда аниқланди. IL-6 концентрациясининг ошиши

яллиғланиш фаоллигининг кучайишини акс эттиради, IL-10 даражасининг ошиши эса компенсатор яллиғланишга қарши жавобнинг кўриниши сифатида қаралиши мумкин. Олинган натижалар БАнинг ноқулай метаболик фенотипи шаклланишида IL-6 нинг роли ҳақидаги замонавий қарашларга мос келади [4].

Оч қориндаги гликемия даражаси билан IL-6 концентрацияси ўртасида аниқланган ўзаро боғлиқлик алоҳида эътиборга лойиқ. Гликемия ≥10,5 ммоль/л бўлганда IL-6 медианаси глюкоза даражаси <10,5 ммоль/л бўлган беморларга нисбатан деярли икки баравар юқори эди: мос равишда 45,9 ва 22,05 пг/мл (p<0,05). Олинган маълумотлар БА+ҚД2да гипергликемия даражаси ва яллиғланишни кучайтирувчи цитокин фаоллиги ўртасида яқин боғлиқлик борлигини кўрсатади, бироқ ушбу ассоциациянинг сабаб-оқибат хусусиятини аниқлаш имконини бермайди.

Метформин қабул қилган беморларда АСТ кўрсаткичи ушбу препаратни қабул қилмаган беморларга нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада юқори бўлди: мос равишда 16,5±2,1 ва 12,1±2,8 балл (p<0,05). Шу билан бирга, БА зўрайишлари сонининг камроқ бўлиши тенденцияси кузатилди. Ушбу натижалар углевод алмашинуви бузилиши бўлган беморларда метформинни қўллаш БА кечиши билан эҳтимолий ижобий боғлиқ бўлиши мумкинлиги ҳақидаги кузатув маълумотларига мос келади [5]. Бироқ тадқиқотнинг кузатув дизайни аниқланган ассоциацияни метформиннинг мустақил астмага қарши таъсирининг исботи сифатида баҳолаш имконини бермайди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари БА ва ҚД2 биргаликда кечганда углевод алмашинуви бузилишлари билан цитокин яллиғланиши ўртасида яқин ўзаро боғлиқликни тасдиқлайди ҳамда метаболик бузилишларни коррекция қилиш бронхиал астмани комплекс назорат қилишда эҳтимолий аҳамиятга эга эканини кўрсатади.

Хулоса:

Бронхиал астма ва 2-тур қандли диабетнинг биргаликда кечиши касалликларнинг алоҳида кечишига нисбатан углевод алмашинувининг яққолроқ бузилишлари ва цитокин профилининг ўзгариши билан тавсифланади. БА+ҚД2 бўлган беморларда гликемия, HbA1c, HOMA-IR, IL-6 ва IL-10 кўрсаткичларининг энг юқори қийматлари қайд этилди.

Гипергликемия даражаси билан IL-6 миқдори ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик аниқланди: оч қориндаги гликемия ≥10,5 ммоль/л бўлганда IL-6 концентрацияси глюкоза даражаси пастроқ бўлган ҳолатларга нисбатан деярли икки баравар юқори эди. Бу БА ва ҚД2 коморбид кечганда метаболик декомпенсация билан яллиғланишни кучайтирувчи цитокин фаоллиги ўртасида яқин ўзаро боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлайди.

Метформинни қўллаш АСТ бўйича бронхиал астма назорати даражасининг юқорироқ бўлиши билан боғлиқ эди, бироқ зўрайишлар частотасининг статистик жиҳатдан аҳамиятли пасайиши аниқланмади. Олинган натижалар 2-тур қандли диабет билан касалланган беморларда инсулинрезистентлик ва метаболик яллиғланишни коррекция қилишнинг бронхиал астма кечишига таъсирини келгусида ўрганиш зарурлигини асослайди.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Pham A., Corcoran R., Foer D. The role of type 2 diabetes in the severity of adult asthma // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2025. Vol. 25, No. 1. P. 34–40. DOI: 10.1097/ACI.0000000000001045.
2. Peters M.C., Schiebler M.L., Cardet J.C. et al. The Impact of Insulin Resistance on Loss of Lung Function and Response to Treatment in Asthma // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2022. Vol. 206, No. 9. P. 1096–1106. DOI: 10.1164/rccm.202112-2745OC.
3. Yang G., Han Y.Y., Forno E. et al. Glycated Hemoglobin A1c, Lung Function, and Hospitalizations Among Adults with Asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020. Vol. 8, No. 10. P. 3409–3415.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.017.

4. Peters M.C., Mauger D., Ross K.R. et al. Evidence for Exacerbation-Prone Asthma and Predictive Biomarkers of Exacerbation Frequency // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020. Vol. 202, No. 7. P. 973–982. DOI: 10.1164/rccm.201909-1813OC.

5. Wu T.D., Fawzy A., Akenroye A. et al. Metformin Use and Risk of Asthma Exacerbation Among Asthma Patients with Glycemic Dysfunction // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021. Vol. 9, No. 11. P. 4014–4020.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.007.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

DJALALOVA Ozoda Kasimzhanovna
PhD, Associate Professor, Andijan State Medical Institute
ALEYNIK Vladimir Alekseevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Andijan Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
BABICH Svetlana Mikhailovna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Andijan State Medical Institute
KHAMRAKULOV Sharif Hoshimovich
Doctor of Medical Sciences, Andijan State Medical Institute

CHANGES IN THE MATRIX STRUCTURE OF STARCH-PROTEIN SYSTEMS UNDER THE ACTION OF SALIVARY AMYLASE AT VARIOUS COMPONENT RATIOS

For citation: Djalalova Ozoda Kasimzhanovna, Aleynik Vladimir Alekseevich, Babich Svetlana Mikhailovna, Khamrakulov Sharif Hoshimovich. Changes in the matrix structure of starch-protein systems under the action of salivary amylase at various component ratios.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390811

ABSTRACT

This study investigated in vitro changes in the matrix structure of starch-protein systems under the action of salivary amylase at varying component ratios. The results demonstrated that salivary α-amylase exerts a pronounced destructive effect on the starch matrix, manifested by a significant decrease in the viscosity of potato, corn, and wheat starches compared to initial values ($p<0.001$; $p<0.01$). Protein components increase viscosity and help maintain a denser matrix structure in starch-protein systems. This effect intensifies as the protein content increases (shifting the starch-to-protein ratio from 5:1 to 1:5). When both protein and saliva are present (Groups 4–6), viscosity values fall between those of Groups 2 and 3; proteins partially inhibit the destructive action of α-amylase but do not prevent the breakdown of the starch matrix. The preservation of matrix structure in the presence of saliva is most pronounced at high protein content (1:5 ratio). Among the proteins studied, systems containing egg protein exhibited slightly higher viscosity values. The results confirm that the starch-to-protein ratio is a key factor determining the resistance of the food matrix to the action of salivary α-amylase. The reduction in viscosity upon exposure to saliva reflects a weakening of the structural barrier and a potential increase in starch accessibility for subsequent enzymatic hydrolysis.

Keywords: salivary amylase, starch-protein systems, viscosity, starch matrix.

DJALALOVA Ozoda Kasimjanovna
PhD, dotsent, Andijon davlat tibbiyot institute
ALEYNIK Vladimir Alekseyevich
Tibbiyot fanlari doktori, professor
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi
Inson immunologiyasi va genomikasi instituti Andijon filiali

BABICH Svetlana Mixaylovna
Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent, Andijon davlat tibbiyot instituti
XAMRAKULOV Sharif Xoshimovich
Tibbiyot fanlari doktori, Andijon davlat tibbiyot institute

KOMPONENTLARNING TURLI NISBATIDA SO'LAK AMILAZASI TA'SIRIDA KRAXMAL-OQSIL TIZIMLARI MATRITSA TUZILISHINING O'ZGARISHI

ANNOTATSIYA

Tajribada tarkibiy qismlarning turli nisbatida, so'lak amilazasi ta'sirida kraxmal-oqsil tizimlari matritsa tuzilishining o'zgarishi in vitro sharoitida o'rganildi. Tadqiqot natijasida shuni aniqlandiki, so'lak α-amilazasi kraxmal matritsasiga yaqqol parchalovchi (destruktiv) ta'sir ko'rsatadi, bu boshlang'ich ko'rsatkichlarga nisbatan kartoshka, makkajo'xori va bug'doy kraxmalining yopishqoqligi (viskozligi) sezilarli darajada pasayishida namoyon bo'ladi ($p<0,001$; $p<0,01$). Oqsil komponentlari yopishqoqlikni oshiradi va kraxmal-oqsil tizimlari matritsasining zichroq tuzilishini saqlab qolishga yordam beradi. Kraxmal:oqsil nisbati 5:1 dan 1:5 gacha bo'lganda oqsil miqdorining ortishi bilan bu ta'sir yanada kuchayadi. Oqsil va so'lak birgalikda mavjud bo'lganda (4–6-guruhlar) yopishqoqlik 2- va 3-guruhlarga nisbatan oraliq qiymatlarga ega bo'ladi: oqsillar α-amilazaning parchalovchi ta'siriga qisman to'sqinlik qiladi, biroq kraxmal matritsasining yemirilishini to'liq oldini olmaydi. So'lak mavjud bo'lganda matritsa tuzilishining eng yaqqol saqlanishi yuqori oqsil miqdorida (1:5) kuzatiladi. O'rganilgan oqsillar orasida tuxum oqsili bo'lgan tizimlarda yopishqoqlik ko'rsatkichlari bir oz yuqoriroq shakllandi. Olingan natijalar kraxmal va oqsil nisbati oziq-ovqat matritsasining so'lak α-amilazasi ta'siriga chidamliligini belgilovchi muhim omil ekanligini tasdiqlaydi. So'lak ta'sirida yopishqoqlikning pasayishi tarkibiy to'siqning zaiflashishini va keyingi fermentativ gidroliz uchun kraxmalning imkoniyatlari oshishini aks ettiradi.

Kalit so'zlar: so'lak amilazasi, kraxmal-oqsil tizimlari, qovushqoqlik, kraxmal matritsasi.

ДЖАЛАЛОВА Озода Касимжановна
PhD,дотцент, Андижанский
государственный медицинский институт
АЛЕЙНИК Владимир Алексеевич
Доктор медицинских наук, профессор
Андижанский филиал институт иммунологии и
геномики человека Академии наук Республики Узбекистан
БАБИЧ Светлана Михаиловна
кандидат медицинских наук, дотсентАндижанский
государственный медицинский институт
ХАМРАКУЛОВ Шариф Хошимович
Доктор медицинских наук, Андижанский
государственный медицинский институт

ИЗМЕНЕНИЕ МАТРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ КРАХМАЛО-БЕЛКОВЫХ СИСТЕМ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СЛЮННОЙ АМИЛАЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНОМ СООТНОШЕНИИ КОМПОНЕНТОВ

АННОТАЦИЯ

В работе изучалось in vitro изменение матричной структуры крахмало-белковых систем под действием слюнной амилазы при различном соотношении компонентов. В результате исследования установлено, что слюнная α-амилаза оказывает выраженное деструктурирующее действие на крахмальный матрикс, что проявляется достоверным снижением вязкости картофельного, кукурузного и пшеничного крахмала по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$; $p<0,01$). Белковые компоненты повышают вязкость и способствуют сохранению более плотной матричной структуры крахмало-белковых систем.

При увеличении содержания белка от соотношения крахмал:белок 5:1 до 1:5 этот эффект усиливается. При совместном присутствии белка и слюны (4–6-я группы) вязкость имеет промежуточные значения относительно 2-й и 3-й групп: белки частично препятствуют деструктурирующему действию α-амилазы, однако не предотвращают разрушение крахмального матрикса. Наиболее выраженное сохранение структурированности матрикса в присутствии слюны отмечается при высоком содержании белка (1:5). Среди исследованных белков несколько более высокие показатели вязкости преимущественно формировались в системах с яичным белком. Полученные результаты подтверждают, что соотношение крахмала и белка является важным фактором, определяющим устойчивость пищевой матрицы к действию слюнной α-амилазы. Снижение вязкости под действием слюны отражает ослабление структурного барьера и потенциальное повышение доступности крахмала для последующего ферментативного гидролиза.

Ключевые слова: слюнная амилаза, крахмал-белковые системы, вязкость, крахмальная матрица.

Многие продукты, особенно на основе муки (крахмала), содержат в основном два типа биополимеров: крахмал и белки. Такие продукты, в первую очередь матрицы на основе крахмала, содержащие белок, употребляются во всем мире и служат важнейшими источниками энергии и питательных веществ, необходимых для поддержания здоровья и функционирования человеческого организма [12, 13]. Традиционно такие продукты готовятся из относительно распространенных ингредиентов, содержащих крахмал и эндогенные белки (например, из пшеничной или другой зерновой муки), с использованием различных способов обработки. На Западе популярны хлеб, паста и пицца, а на Востоке — хлеб на пару, лапша и рис [7].

В последние годы основное внимание уделяется изучению морфологии, структуры и свойств матриц на основе крахмала, содержащих эндогенные и/или экзогенные белки. Целью исследований было создать основу для рационального проектирования и производства высококачественных продуктов питания на основе крахмала, отвечающих потребностям самых разных потребителей. Кроме того, исследователи, например [3, 6, 8], провели обширные исследования многих различных крахмалов и белков, которые предоставили большое количество базовой и важной информации для понимания из смешанных крахмально–белковых матриц для разработки пищевых продуктов.

Крахмалы и белки обладают разными функциональными свойствами,

которые во многом определяют процесс обработки, качество продукта и его питательную ценность. Кроме того, взаимодействие между крахмалами и белками, присутствующими в натуральных или обработанных пищевых продуктах, часто определяет структуру, а значит, свойства и качество таких продуктов [1]. Таким образом, более глубокое понимание включения белков в состав продуктов и связанных с этим взаимодействий с крахмалами может помочь добиться желаемых структурных, текстурных, органолептических и пищеварительных свойств, а также стабильности при хранении, и расширить возможности применения крахмальных матриц на основе передовых пищевых технологий. В настоящее время роль белков в продуктах на основе крахмала привлекает все больше внимания, и многие исследования посвящены влиянию белков (эндогенных и экзогенных) на структуру и свойства пищевых матриц на основе крахмала. Однако результаты таких исследований не систематизированы [14].

Цель исследования: изучить изменение матричной структуры крахмало-белковых систем под действием слюнной амилазы при различном соотношении компонентов.

Материал и методы. В исследовании in vitro оценивали влияние слюнной α-амилазы на изменение матричной структуры бинарных крахмал-белковых систем. В качестве модельных пищевых субстратов использовали водные суспензии картофельного, кукурузного и пшеничного крахмала. Для получения бинарных композиций к каждому виду крахмала добавляли белковые компоненты - казеин, сывороточный альбумин и яичный белок - в

соотношениях крахмал:белок 5:1, 1:1 и 1:5. В исследование включали контрольные образцы, содержащие только крахмал, и экспериментальные образцы с различным содержанием белка. Перед проведением ферментативного воздействия все образцы подвергали термической обработке до полной желатинизации, обеспечивающей разрушение нативной структуры крахмальных гранул и формирование однородной дисперсной системы. После охлаждения полученные модельные композиции инкубировали со свежей смешанной слюной человека в течение 30 минут при одинаковых экспериментальных условиях. Слюну получали методом свободного сплевывания от здоровых добровольцев непосредственно перед проведением исследования, что позволяло использовать образцы с сохранённой естественной активностью слюнной α-амилазы. Для изучения влияния ферментативного гидролиза на структурно-механические свойства исследуемых систем определяли их вязкость. Измерения проводили с использованием капиллярного вискозиметра. Полученные данные позволяли оценить изменения матричной структуры крахмало-белковых композиций после воздействия слюнной α-амилазы, а также выявить влияние различных видов белков на сохранение или разрушение пространственной структуры крахмального геля.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием методов вариационной статистики. Для каждого показателя рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью критерия Стьюдента–Фишера (t). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из полученных результатов исследования было установлено (Рис. 1), что в исходных образцах крахмала (1-я группа) вязкость последовательно снижалась от картофельного к кукурузному и пшеничному крахмалу и составляла соответственно 78±6,5; 69±5,2 и 59±4,5 мм²/с. После воздействия слюны (2-я группа) вязкость всех видов крахмала достоверно снижалась: до 34±2,3 мм²/с для картофельного, 28±1,6 мм²/с для кукурузного и 31±1,8 мм²/с для пшеничного крахмала. Снижение было статистически значимым относительно исходного крахмала ($p<0,001$ для картофельного и кукурузного; $p<0,01$ для пшеничного), что свидетельствует о выраженном разрыхляющем и деструктурирующем действии слюнной α-амилазы на крахмальный матрикс. Введение белков без слюны (3-я группа) сопровождалось напротив, существенным увеличением вязкости по

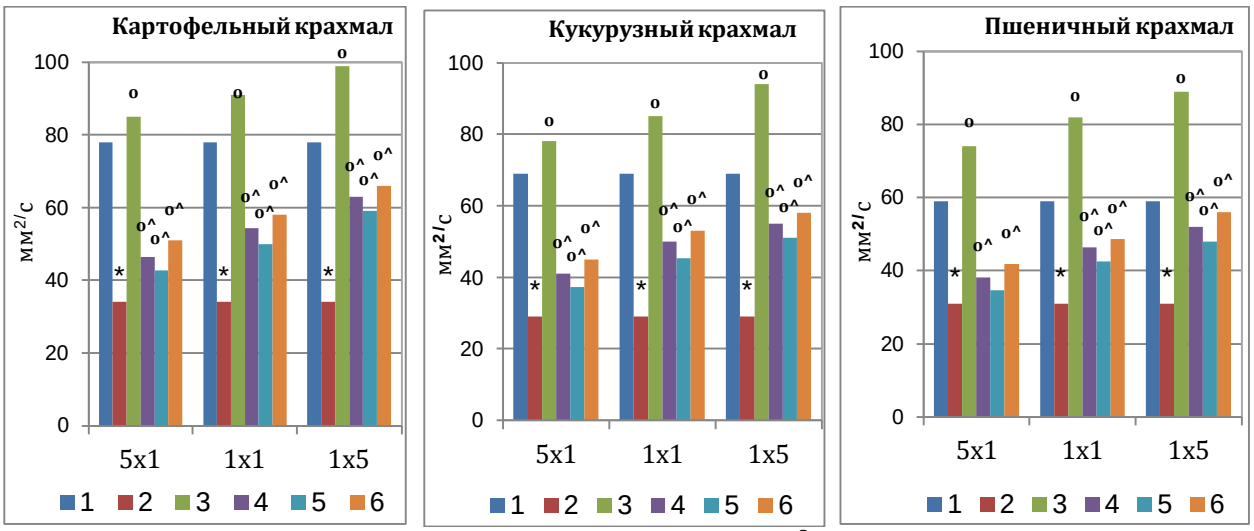


Рисунок 1. Изменение показателей вязкости в мм²/с под влиянием слюны в присутствии различных белков при соотношении крахмал белок 5:1, 1:1, 1:5.

Примечание: 1-крахмал, 2- крахмал +слюна; 3- крахмал +белок; 4- крахмал +казеин + слюна; 5- крахмал +сывороточный альбумин+ слюна; 6- крахмал +яичный белок+ слюна.

*- достоверно отличающиеся величины к показателям крахмала.

º - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.

^ - достоверно отличающиеся величины к показателям 3 группы.

сравнению со свободным крахмалом (2-я группа). Для картофельного крахмала вязкость возрастала до 85±7,1; 91±7,7 и 99±8,7 мм²/с при соотношениях крахмал:белок 5:1, 1:1 и 1:5 соответственно. Аналогичная закономерность отмечалась для кукурузного крахмала - 78±6,4; 85±7,2 и 94±8,1 мм²/с, а также для пшеничного — 74±6,2; 82±6,9 и 89±7,5 мм²/с. Все значения достоверно превышали показатели 2-й группы ($p<0,001$). Это указывает на выраженное структурообразующее действие белковых компонентов, приводящее к уплотнению и укреплению матрикса крахмально-белковой системы. В условиях совместного действия белка и слюны (4–6-я группы) наблюдалось промежуточное состояние матрикса. Вязкость во всех случаях была выше, чем в 2-й группе, но существенно ниже, чем в 3-й группе. Таким образом, белки частично препятствовали деструктурирующему действию слюнной α-амилазы, однако не устраняли его полностью. Для казеина (4-я группа) вязкость картофельного крахмала составляла 46±3,2; 54±4,3 и 63±4,9 мм²/с при соотношениях 5:1, 1:1 и 1:5 соответственно. Для кукурузного крахмала соответствующие значения составили 41±3,6; 50±3,8 и 55±4,3 мм²/с, для пшеничного - 38±2,3; 46±3,1 и 52±3,9 мм²/с. Во всех вариантах показатели были достоверно выше 2-й группы, преимущественно при $p<0,001$, что свидетельствует о сохранении белком части структурной организации матрикса. Одновременно достоверное отличие от 3-й группы ($p<0,001$ или $p<0,01$) показывает, что присутствие слюны существенно ослабляло белково-индуцированное структурообразование. При добавлении сывороточного альбумина (5-я группа) вязкость составляла для картофельного крахмала 43±2,9; 50±3,5 и 59±4,7 мм²/с, для кукурузного - 37±2,3; 45±3,1 и 51±3,7 мм²/с, для пшеничного - 35±2,1; 43±3,9 и 48±3,5 мм²/с. В большинстве случаев показатели достоверно превышали 2-ю группу и достоверно отличались от 3-й группы. Следовательно, сывороточный альбумин также способствовал сохранению определённой степени структурированности матрикса, но слюнная α-амилаза ограничивала выраженность этого эффекта. Для яичного белка (6-я группа) выявлялась аналогичная тенденция: вязкость достигала 51±3,6; 58±4,6 и 66±5,2 мм²/с в картофельной системе, 45±3,2; 53±3,8 и 58±4,5 мм²/с в кукурузной и 42±2,7; 51±3,6 и 56±4,1 мм²/с в пшеничной системе. Значения достоверно превышали показатели 2-й группы ($p<0,001$) и одновременно были ниже показателей 3-й группы, что подтверждает выраженное, но неполное противодействие белка деструктурирующему действию слюнной амилазы.

Для всех трёх видов крахмала (Рис. 1) прослеживалась чёткая зависимость: при увеличении доли белка с 5:1 до 1:5 вязкость возрастала. Это особенно заметно в 3-й группе, где увеличение количества белка сопровождалось наиболее выраженным укреплением матрикса. Однако после добавления слюны прирост вязкости становился значительно меньше. Например, для картофельного крахмала с казеином вязкость увеличивалась от 46 до 63 мм²/с, тогда как без слюны — от 85 до 99 мм²/с. Это показывает, что α-амилаза ограничивает формирование плотной крахмально-белковой структуры даже при высоком содержании белка.

Таким образом, полученные результаты показывают, что слюна оказывает выраженное деструктурирующее действие на матриксе, снижая его вязкость, тогда как белковые компоненты препятствуют этому процессу и способствуют сохранению более плотной матричной структуры. Однако присутствие слюнной α-амилазы существенно ослабляет структурообразующий эффект белков. Чем выше содержание белка, тем больше сохраняется вязкость и, вероятно, устойчивость матрикса к ферментативной деструкции. В целом данные свидетельствуют, что слюнная α-амилаза не только повышает доступность крахмала для гидролиза, но и сопровождается разрушением вязкой крахмальной матрицы, тогда как белки формируют дополнительную структурную сетку, способную ограничивать этот процесс. При этом совместное действие слюны и белка формирует компромиссное состояние матрикса, в котором сохраняется часть белково-крахмальной структуры, но она значительно менее выражена, чем без воздействия слюны.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о том, что переваривание крахмала определяется не только его химической структурой, но и физической организацией пищевой матрицы, степенью взаимодействия крахмала с белками и

доступностью полисахаридных цепей для пищеварительных ферментов. Литературные данные показывают, что белки способны изменять реологические свойства крахмалсодержащих систем, формировать физический барьер вокруг крахмальной фазы и тем самым влиять на степень и скорость ее ферментативного гидролиза [9].

В настоящем исследовании наиболее выраженное снижение вязкости наблюдалось после воздействия слюны. По сравнению с исходным крахмалом вязкость картофельного крахмала уменьшалась с 78±6,5 до 34±2,3 мм²/с, кукурузного - с 69±5,2 до 28±1,6 мм²/с, пшеничного - с 59±4,5 до 31±1,8 мм²/с. Эти изменения согласуются с представлением о том, что слюнная α-амилаза, гидролизуя α-1,4-гликозидные связи в доступных участках крахмала, способствует разрушению высокомолекулярной структуры и снижению вязкости крахмальной дисперсии. В литературе также отмечается, что слюнная α-амилаза активно участвует в начальном расщеплении крахмала, тогда как в кислой среде ее активность существенно ограничивается [2].

Снижение вязкости в данном случае имеет не только реологическое, но и структурно-биологическое значение. Чем менее организован и менее вязок крахмальный матрикс, тем выше потенциальная доступность крахмальных цепей для последующего ферментативного воздействия. Современные обзоры рассматривают пищевую матрицу как один из ключевых факторов, определяющих доступность крахмала для амилаз: плотная и пространственно организованная структура может ограничивать проникновение ферментов, тогда как разрушение матрицы способствует повышению доступности субстрата [10].

Противоположная закономерность выявлена при добавлении белков без слюны. В 3-й группе вязкость достоверно увеличивалась по сравнению с группой крахмала, подвергнутого действию слюны. При увеличении доли белка от соотношения 5:1 до 1:5 этот эффект становился более выраженным. Например, для картофельного крахмала вязкость возрастала с 85±7,1 до 99±8,7 мм²/с, для кукурузного - с 78±6,4 до 94±8,1 мм²/с, а для пшеничного - с 74±6,2 до 89±7,5 мм²/с. Полученная закономерность соответствует литературным данным, согласно которым белково-крахмальные взаимодействия существенно изменяют реологию и микроструктуру пищевых систем. Белки могут взаимодействовать с крахмальными цепями посредством водородных, гидрофобных и электростатических взаимодействий, а также формировать собственную гидратированную или гелевую структуру [5].

Особенно важным является то, что белковый компонент в настоящем исследовании не просто повышал вязкость, а способствовал сохранению более устойчивой матричной структуры. Это согласуется с концепцией «физического барьера», описанной в современных работах: белок может покрывать или инкапсулировать крахмальную фазу, ограничивать набухание крахмальных гранул и снижать доступность крахмала для ферментов. В результате взаимодействие белка с крахмалом может замедлять его гидролиз [1].

Наиболее информативным является сравнение 4–6-й групп с 2-й и 3-й группами. В присутствии слюны и белка вязкость во всех случаях занимала промежуточное положение между крахмалом + слюной и крахмалом + белком. Например, при соотношении 1:5 для картофельного крахмала вязкость составляла 63±4,9 мм²/с с казеином, 59±4,7 мм²/с с сывороточным альбумином и 66±5,2 мм²/с с яичным белком, тогда как в группе крахмал + слюна она составляла только 34±2,3 мм²/с, а при крахмал + белок — 99±8,7 мм²/с. Следовательно, слюна существенно разрушала белково-крахмальную матрицу, но белок одновременно ограничивал степень ее разрушения.

Таким образом, полученные данные количественно подтверждают концепцию динамического равновесия между деструктурирующим действием α-амилазы и структурообразующим действием белка. В присутствии только слюны преобладает разрушение матрицы, в присутствии только белка — ее уплотнение и стабилизация, тогда как совместное присутствие обоих компонентов формирует промежуточное состояние.

Этот результат особенно хорошо согласуется с систематическим обзором взаимодействия крахмала и белков, в котором показано, что тип и количество белка, а также условия обработки способны изменять желатинизацию, гелеобразование, вязкость и перевариваемость крахмала.

Авторы подчеркивают, что увеличение содержания белка может изменять структуру пищевой матрицы и снижать скорость гидролиза крахмала. [9].

При этом наши результаты несколько отличаются от простого представления о том, что белок всегда снижает вязкость крахмальной системы. В литературе описаны разнонаправленные эффекты белков в зависимости от их природы, концентрации, pH и технологических условий. Например, исследование крахмало-белковых гелей при разных значениях pH показало, что кислотность среды способна существенно изменять вязкостные свойства, причем характер изменений зависит от типа белка; для альбумина наблюдалась даже противоположная реакция по сравнению с другими белковыми системами [4]. Поэтому повышение вязкости в 3–6-х группах следует связывать прежде всего с конкретными условиями модельной системы - полной желатинизацией крахмала, гидратацией белка, его концентрацией и последующим действием слюны, а не рассматривать как универсальное свойство любого белка.

Интересно также, что наиболее высокая вязкость в присутствии слюны в большинстве вариантов наблюдалась при использовании яичного белка, несколько ниже - казеина, а наиболее низкие значения чаще отмечались при использовании сывороточного альбумина. Например, при соотношении 1:5 для картофельного крахмала значения составляли соответственно 66±5,2; 63±4,9 и 59±4,7 мм²/с. Это может свидетельствовать о различной способности белков формировать и поддерживать структурную сетку в крахмальном матриксе. Литературные данные подтверждают, что разные белки формируют различные по характеру взаимодействия с крахмалом структуры; в частности, глобулярные белки и казеин могут по-разному влиять на формирование белково-крахмальной сети [12].

Следует подчеркнуть и зависимость выявленных эффектов от соотношения крахмал:белок. Последовательное увеличение вязкости при переходе от 5:1 к 1:1 и 1:5 указывает на дозозависимое усиление структурообразующего влияния белка. Это соответствует литературным данным о том, что пропорция биополимеров является одним из основных факторов, определяющих структуру и свойства крахмало-белковых матриц [14]. При высоком содержании белка формируется более выраженная белковая составляющая матрицы, которая может физически ограничивать доступ α-амилазы к крахмальным цепям.

Вместе с тем полученные данные позволяют предположить, что структурное действие белка и его влияние на перевариваемость крахмала не являются полностью эквивалентными. Более высокая вязкость может свидетельствовать о большей сохранности матрицы, но сама по себе не доказывает снижение степени гидролиза. Для подтверждения этого механизма результаты вязкости целесообразно сопоставлять с показателями свободного крахмала и/или продуктами его гидролиза. Именно комплексная оценка структуры, вязкости и степени гидролиза рассматривается в современной литературе как более надежный подход к характеристике биодоступности крахмала [10].

Особое значение имеет последовательность изменений, моделирующая пищеварение. На ротовой стадии действие слюны способствует снижению вязкости и разрушению части крахмального матрикса, что создает условия для повышения доступности крахмала. При переходе к начальной желудочной стадии снижение pH изменяет взаимодействия между белками и крахмалом и одновременно ограничивает активность слюнной α-амилазы. Литературные данные указывают, что слюнная α-амилаза быстро теряет активность в кислой среде желудка, поэтому ее основное значение приходится на раннюю оральную фазу, хотя структурные изменения, произошедшие в этот период, могут сохранять последующее влияние на переваривание. [11].

Таким образом, полученные результаты в целом соответствуют современным литературным данным и дополняют их тем, что демонстрируют непосредственную взаимосвязь между действием слюнной α-амилазы, белково-крахмальными взаимодействиями и изменением вязкости как косвенного показателя структурной организации матрикса. Слюна способствует деструктуризации крахмального матрикса и снижению его вязкости, тогда как белки препятствуют полной деструкции, формируя дополнительный структурный барьер. При

увеличении доли белка этот барьер становится более выраженным. Следовательно, крахмало-белковая матрица может рассматриваться как один из факторов, регулирующих доступность крахмала для ферментативного гидролиза уже на ранних этапах пищеварения [9].

Полученные данные не просто показывают изменение вязкости, а демонстрируют, что слюнная α-амилаза способствует ослаблению структурно-матричного барьера, сформированного крахмалом и белками, тогда как увеличение доли белка ограничивает степень этого разрушения и потенциально снижает доступность крахмала для последующего гидролиза.

Выводы. Слюнная α-амилаза оказывает выраженное деструктурирующее действие на крахмальный матрикс, что проявляется достоверным снижением вязкости картофельного, кукурузного и пшеничного крахмала по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$; $p<0,01$). Белковые компоненты повышают вязкость и способствуют сохранению более плотной матричной структуры крахмало-белковых систем. При увеличении содержания белка от соотношения крахмал:белок 5:1 до 1:5 этот эффект усиливается. При совместном присутствии белка и слюны (4–6-я группы) вязкость имеет промежуточные значения относительно 2-й и 3-й групп: белки частично препятствуют деструктурирующему действию α-амилазы, однако не предотвращают разрушение крахмального матрикса. Наиболее выраженное сохранение структурированности матрикса в присутствии слюны отмечается при высоком содержании белка (1:5). Среди исследованных белков несколько более высокие показатели вязкости преимущественно формировались в системах с яичным белком. Полученные результаты подтверждают, что соотношение крахмала и белка является важным фактором, определяющим устойчивость пищевой матрицы к действию слюнной α-амилазы. Снижение вязкости под действием слюны отражает ослабление структурного барьера и потенциальное повышение доступности крахмала для последующего ферментативного гидролиза.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Bello-Perez L. A., Flores-Silva P. C. Interaction between starch and dietary compounds: New findings and perspectives to produce functional foods //Food Research International. – 2023. – Т. 172. – С. 113182.
2. Bello-Perez, L. A., Flores-Silva, P. C., Agama-Acevedo, E., & Tovar, J. Starch digestibility: past, present, and future //Journal of the Science of Food and Agriculture. – 2020. – Т. 100. – №. 14. – С. 5009-5016.
3. Bhattarai R. R., Dhital S., Gidley M. J. Interactions among macronutrients in wheat flour determine their enzymic susceptibility //Food Hydrocolloids. – 2016. – Т. 61. – С. 415-425.
4. Bravo-Núñez, Á., Garzón, R., Rosell, C. M., & Gómez, M. Evaluation of starch–protein interactions as a function of pH //Foods. – 2019. – Т. 8. – №. 5. – С. 155.
5. Considine, T., Noisuwan, A., Hemar, Y., Wilkinson, B., Bronlund, J., & Kasapis, S. Rheological investigations of the interactions between starch and milk proteins in model dairy systems: A review //Food Hydrocolloids. – 2011. – Т. 25. – №. 8. – С. 2008-2017.
6. Kumar, L., Brennan, M., Zheng, H., & Brennan, C. The effects of dairy ingredients on the pasting, textural, rheological, freeze-thaw properties and swelling behaviour of oat starch //Food Chemistry. – 2018. – Т. 245. – С. 518-524.
7. Li, M., Zhu, K. X., Guo, X. N., Brijs, K., & Zhou, H. M. Natural additives in wheat-based pasta and noodle products: opportunities for enhanced nutritional and functional properties //Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. – 2014. – Т. 13. – №. 4. – С. 347-357.
8. López-Barón, N., Gu, Y., Vasanthan, T., & Hoover, R. Plant proteins mitigate in vitro wheat starch digestibility //Food Hydrocolloids. – 2017. – Т. 69. – С. 19-27.

9. Mejia Teran A., Blanco-Lizarazo C. M. Considerations for functional food design based on starch-protein interactions: a systematic review //International journal of food sciences and nutrition. – 2021. – Т. 72. – №. 8. – С. 1009-1018.
10. Miao M., Hamaker B. R. Food matrix effects for modulating starch bioavailability //Annual Review of Food Science and Technology. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 169-191.
11. Singh J., Dartois A., Kaur L. Starch digestibility in food matrix: a review //Trends in Food Science & Technology. – 2010. – Т. 21. – №. 4. – С. 168-180.
12. Wang, L., Zhang, L., Wang, H., Ai, L., & Xiong, W. Insight into protein-starch ratio on the gelatinization and retrogradation characteristics of reconstituted rice flour //International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – Т. 146. – С. 524-529.
13. Yang, C., Zhong, F., Goff, H. D., & Li, Y. Study on starch-protein interactions and their effects on physicochemical and digestible properties of the blends //Food chemistry. – 2019. – Т. 280. – С. 51-58.
14. Zhang, B., Qiao, D., Zhao, S., Lin, Q., Wang, J., & Xie, F. Starch-based food matrices containing protein: Recent understanding of morphology, structure, and properties //Trends in Food Science & Technology. – 2021. – Т. 114. – С. 212-231.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК: 618.1-007.21-06:577.21

KALANKHODJAEVA Shakhnoza Bakhtiyarovna
PhD, Senior Researcher
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician E.Kh. Turakulov

MOLECULAR GENETIC MARKERS OF THE RISK OF COMPLICATIONS IN TURNER SYNDROME: A CONTEMPORARY REVIEW

For citation: Kalankhodjaeva Shakhnoza Bakhtiyarovna. Molecular genetic markers of the risk of complications in Turner syndrome: a contemporary review.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390833

ABSTRACT

Background. Turner syndrome (TS) is a chromosomal disorder caused by the complete or partial loss of one X chromosome and characterized by a broad spectrum of clinical manifestations. In addition to short stature and hypergonadotropic hypogonadism, patients are at increased risk of cardiovascular, metabolic, skeletal, and autoimmune complications. Of particular interest are molecular genetic factors - including homocysteine metabolism and polymorphisms in the MTHFR and VDR genes - that may modify the course of the disease and determine individual susceptibility to complications. Objective. To summarize current evidence on the role of MTHFR and VDR gene polymorphisms, as well as disturbances in homocysteine metabolism, in the development and prediction of complications in Turner syndrome. Conclusions. Genetic and metabolic factors may contribute to the clinical variability of TS. Disturbances in homocysteine metabolism and MTHFR polymorphisms may be associated with cardiovascular and thrombotic risk, whereas VDR gene variants may be associated with changes in bone mineral density and bone metabolism. However, the available evidence remains inconsistent. Comprehensive assessment of these markers may be promising for individualized risk stratification of complications in TS and requires further investigation in larger cohorts.

Keywords: Turner syndrome (TS), molecular genetic markers, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), vitamin D receptor gene (VDR), homocysteine, gene polymorphism, cardiovascular risk, bone mineral density, osteoporosis.

KALANXODJAYEVA Shahnoza Baxtiyarovna
PhD, katta ilmiy xodim
Akademik E.X. Turakulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot endokrinologiya markazi

TERNER SINDROMIDA ASORATLAR RIVOJLANISH XAVFINING MOLEKULYAR-GENETIK MARKERLARI: ZAMONAVIY SHARH

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi. Terner sindromi (TS) - X-xromosomalardan birining to‘liq yoki qisman yo‘qolishi natijasida yuzaga keladigan, klinik namoyon bo‘lishlarning keng spektri bilan tavsiflanadigan

xromosoma kasalligidir. Bo‘y pastligi va gipergonadotrop gipogonadizmdan tashqari, bemorlarda yurak-qon tomir, metabolik, suyak tizimi va autoimmun asoratlar rivojlanish xavfi yuqori. Kasallikning kechishini modifikatsiya qilishi va asoratlar rivojlanishiga individual moyillikni belgilashi mumkin bo‘lgan molekulyar-genetik omillar — gomotsistein almashinuvi, MTHFR va VDR genlari polimorfizmlari alohida qiziqish uyg‘otadi. Maqsad. MTHFR va VDR genlari polimorfizmlari, shuningdek, gomotsistein almashinuvi buzilishlarining Terner sindromidagi asoratlarning rivojlanishi va prognozidagi o‘rni to‘g‘risidagi zamonaviy ma’lumotlarni umumlashtirish. Xulosa. Genetik va metabolik omillar TS klinik variabelligining shakllanishida potensial ahamiyatga ega. Gomotsistein almashinuvi buzilishlari va MTHFR polimorfizmlari yurak-qon tomir va trombotik xavf bilan, VDR geni variantlari esa suyak to‘qimasi mineral zichligi va suyak metabolizmidagi o‘zgarishlar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Biroq mavjud ma’lumotlar bir xil emas. Ushbu markerlarni kompleks baholash TSda asoratlar xavfini individual stratifikatsiya qilish uchun istiqbolli bo‘lib, kattaroq tanlanmalarda qo‘shimcha tadqiqotlarni talab etadi.
Kalit so‘zlar: Terner sindromi (TS), molekulyar-genetik markerlar, metilentetragidrofolatreduktaza (MTHFR), D vitamini retseptori geni (VDR), gomotsistein, gen polimorfizmi, yurak-qon tomir xavfi, suyak to‘qimasi mineral zichligi, osteoporoz.

КАЛАНХОДЖАЕВА Шахноза Бахтияровна
PhD, старший научный сотрудник
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Е. Х. Туракулова

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ТЕРНЕРА: СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Синдром Тернера (СТ) - хромосомное заболевание, вызванное полной или частичной потерей одной Х-хромосомы, с широким спектром клинических проявлений. Помимо низкорослости и гипергонадотропного гипогонадизма, у пациенток повышен риск сердечно-сосудистых, метаболических, костных и аутоиммунных осложнений. Особый интерес представляют молекулярно-генетические факторы - обмен гомоцистеина, полиморфизмы генов MTHFR и VDR, - способные модифицировать течение заболевания и определять индивидуальную предрасположенность к осложнениям. Цель обзора. Обобщить современные данные о роли полиморфизмов генов MTHFR и VDR, а также нарушений обмена гомоцистеина в развитии и прогнозировании осложнений при синдроме Тернера. Выводы. Генетические и метаболические факторы свидетельствуют о потенциальном участии в формировании клинической вариабельности СТ. Нарушения обмена гомоцистеина и полиморфизмы MTHFR могут быть связаны с сердечно-сосудистым и тромботическим риском, а варианты гена VDR - с изменениями минеральной плотности костной ткани и костного метаболизма. Однако имеющиеся данные остаются неоднозначными. Комплексная оценка этих маркеров перспективна для индивидуальной стратификации риска осложнений при СТ и требует дальнейшего изучения на более крупных выборках.
Ключевые слова: синдром Тернера (СТ), молекулярно-генетические маркеры, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), ген рецептора витамина D (VDR), гомоцистеин, полиморфизм генов, сердечно-сосудистый риск, минеральная плотность костной ткани, остеопороз.

KIRISH

Terner sindromi (TS) - fenotipik ayollarda X-xromosomalardan birining to‘liq yoki qisman yo‘qolishi natijasida yuzaga keladigan xromosomal kasallikdir. Klinik xususiyatlar kariotipga bog‘liq bo‘lib, odatda bo‘y pastligi, tuxumdonlar disgenezisi natijasidagi gipergonadotrop gipogonadizm, yurak nuqsonlari va neyrokognitiv buzilishlarni o‘z ichiga oladi [12; 36].

TS bilan kasallangan bemorlarda tug‘ma yurak nuqsonlarining tarqalishi 17 dan 45% gacha o‘zgarib turadi [8]. Yurak-qon tomir buzilishlarining mavjudligi va rivojlanish xavfi eng yuqori darajada 45,X kariotipiga ega shaxslarda kuzatiladi (OR = 3,50; 95% II 0,99–12,29; p = 0,05) [1].

TS bilan kasallangan yosh ayollar va qizlarda tug‘ma yurak-qon tomir tizimining strukturaviy anomaliyalari, arterial gipertenziya, tug‘ilgandagi tana vaznining pastligi, semizlikning yuqori tarqalishi, glyukozaga tolerantlikning tez-tez buzilishi va dislipidemiya kabi noqulay kardiometabolik xavf omillari mavjud bo‘lib, ular umumiy populyatsiyaga nisbatan yurak-qon tomir asoratlarining ertaroq rivojlanishiga moyillik tug‘diradi [23]. TS bilan kasallangan bemorlarda plazmadagi umumiy gomosistein (GTS) miqdorining oshishi kabi qo‘shimcha xavf omillari ham tavsiflangan [9:11].

Gomosistein oltingugurt saqlovchi aminokislota bo‘lib, uning metabolizmi ikki yo‘lning kesishishidan iborat: metioningacha remetillanish - buning uchun folat va B12 vitamini kofermentlari zarur; hamda sistein hosil bo‘lishi bilan kechadigan transsulfuratsiya - buning uchun B6 vitamini kofermenti talab etiladi [37]. Plazmada GTS darajasining oshishi gipergomosisteinemiyaga olib keladi va u yurak-qon tomir kasalliklari, venoz trombozlar, qon tomir asoratlari hamda tizimli buzilishlarning potensial xavf omili sifatida qaraladi [17,:3].

Gipergomosisteinemiya sabablariga genetik va atrof-muhit omillari, turli kasalliklar, farmakologik terapiya, muvozanatsiz ovqatlanish hamda turmush tarzining boshqa omillari kiradi. Xususan, plazmadagi GTS darajasining oshishi uning metabolizmida ishtirok etuvchi fermentlarning, jumladan, sistationin-β-sintaza, metionin-sintaza va metilentetragidrofolat reduktaza (MTHFR) fermentlarining genetik nuqsonlari natijasida yuzaga kelishi mumkin. Bundan tashqari, chekish, alkogol va kofeinni ortiqcha iste’mol qilish, shuningdek, meva va sabzavotlar miqdori kam bo‘lgan ratsion gipergomosisteinemiyaning qo‘shimcha sabablari hisoblanadi [22].

Obersby D. va hammualliflar [13] tomonidan o‘tkazilgan tadqiqotlarda yurak ishemik kasalligi plazmadagi GTS darajasi bilan bog‘liqligi ko‘rsatilgan. Plazmadagi GTS miqdori >10 mkmol/l bo‘lganda sezilarli xavf yuzaga keladi; bundan tashqari, plazmadagi GTS darajasining har 5 mkmol/l ga oshishi yurak ishemik kasalligi rivojlanish xavfining 20% ga ortishi bilan bog‘liq.
Ateroskleroznin etiologik omillari metioninning GTS tiolaktoniga aylanishini kuchaytiradi. GTS tiolaktoni GTSning reaktiv siklik ichki laktoni bo‘lib, bu aminoguruh saqlovchi past zichlikdagi lipoproteinning keyingi tiollanish reaksiyasiga olib keladi.

Ushbu reaksiyalar past zichlikdagi lipoproteinlarning agregatsiyasi va makrofaglar tomonidan ularning ko‘proq yutilishiga sabab bo‘ladi. Bu esa intima shikastlanishi, trombotsitlar agregatsiyasi, trombogen omillar, fibroz va kalsifikatsiya sharoitida ateromalar hamda aterosklerotik pilakchalarda lipidlar to‘planishi fenomenini tushuntiradi [24,25,26].

Calcaterra V. va hammualliflar [10,20] tomonidan o‘rganilgan TS populyatsiyasida aksariyat subyektlarda GTS darajasi chegaraviy ko‘rsatkichdan yuqori bo‘lgan, shuningdek, tekshirilganlarning mos ravishda 44,9% va 73,5% ida qon zardobidagi folat va B12 vitaminining yetarli bo‘lmagan darajalari aniqlangan. So‘nggi vaqtlarda SHTning fenotipik namoyon bo‘lishi turli genlarning bir nukleotidli polimorfizmlari (SNP) bilan ham bog‘liq ekanligi ko‘rsatilgan.

Metilentetragidrofolat reduktaza (MTHFR) fermenti GTSning qayta aylanish bosqichida muhim ahamiyatga ega. Folat bilan bog‘liq fermentlar genlaridagi irsiy genetik mutatsiyalar ularning faolligiga ta’sir qilishi va natijada gomosistein darajasining oshishiga olib kelishi mumkin. Fermentning bir nukleotidli polimorfizmlari keng tarqalgan bo‘lib, ayniqsa funksional faolligi past bo‘lgan ikkita variant - C677T va A1298C muhim ahamiyatga ega. Xususan, C677T varianti kattalarda tromboemboliya xavfining oshishi bilan bog‘liq [27]. Gomozigot shaxslarda (TT genotipi) termolabil ferment hosil bo‘lib, uning faolligi 40–50% ga kamayadi. Bu remetillanish bosqichiga ta’sir ko‘rsatib, yengil gipergomosisteinemiyaga olib keladi [27]. Calcaterra V. va hammualliflar [10:19] tadqiqotida GTS darajasi mutatsiyaga ega va mutatsiyasiz subyektlar o‘rtasida farq qilmagan. Oliveira K. va hammualliflar [29] genetik profilga qaramasdan vitaminlarni qabul qilish muhimligini ta’kidlaydilar, chunki MTHFR bilan bog‘liq xromosomal disbalanslarning ishtiroki istisno qilinmaydi.

TS bilan kasallangan bemorlarda suyak salomatligi butun hayot davomida jiddiy muammo hisoblanadi. Sinishlar xavfi taxminan 25% ga oshadi va ularning katta qismi o‘rta yoki yuqori

darajadagi og‘irlikdagi jarohatlar bilan bog‘liq. Asosan uzun naysimon suyaklar, ayniqsa bilak suyaklari zararlanadi. Bu SHTda kortikal suyak to‘qimasining selektiv tanqisligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Estrogenni yetarli darajada o‘rnini bosuvchi terapiyaning yo‘qligi trabekulyar suyak tanqisligiga va 45 yoshdan keyin umurtqa pog‘onasining kompression sinishlari sonining oshishiga olib kelishi mumkin [5].

TS bilan kasallangan ayollarning taxminan 45% ida suyak mineral zichligi (SMZ) past bo‘lib, osteopeniya/osteoporoz postmenopauzal osteoporozga nisbatan ertaroq boshlanadi [14]. Shuning uchun TS bilan kasallangan bemorlarda normal populyatsiyaga nisbatan sinishlar rivojlanish xavfi taxminan 25% ga yuqori, ayniqsa go‘daklik davrida va 45 yoshdan keyin [6:28]. TS bilan kasallangan bemorlarga kortikal SMZ va korteks qalinligining kamayishi xos bo‘lib, trabekulyar suyak odatda saqlanib qoladi [5].

TS bilan kasallangan shaxslarda suyak buzilishlariga ko‘plab omillar sabab bo‘ladi. Ularga estrogen tanqisligi, X-xromosoma genlarining gaployetishmovchiligi, D vitamini metabolizmidagi o‘zgarishlar va TS hamda boshqa xromosomopatiyalar bilan ko‘pincha bog‘liq bo‘lgan hamroh kasalliklar, masalan, autoimmun kasalliklar kiradi [2;3;12].

D vitamini retseptori (VDR) suyaklarning rivojlanishi va kalsiy gomeostazini boshqaradi, bu uning osteoporoz (OP) kabi tayanch-harakat tizimi kasalliklarida markaziy rol o‘ynashini ko‘rsatadi. rs11568820 G/A va A/A genotiplari uchun OP rivojlanish xavfining ishonchli darajada yuqori ekanligi aniqlangan (p=0,05). Real-time PZR yordamida OP guruhida nazorat guruhiga nisbatan VDR geni ekspressiyasining pastroq darajasi aniqlangan (p=0,0009). Bu holat rs11568820 A/A genotipi (p=0,03) hamda son suyagining kam energiyali sinishlari (p=0,05) bilan ham bog‘liq bo‘lgan [15].

Yurak-qon tomir kasalliklari TS bilan kasallangan bemorlarda o‘limning asosiy sababi bo‘lib, umr davomiyligini 13 yilgacha qisqartiradi. Bundan tashqari, ushbu sindromda yurak-qon tomir tizimining rivojlanish nuqsonlari yaxshi tavsiflangan [18]. Shuningdek, ateroskleroz, semizlik, yuqori arterial qon bosimi, qandli diabet va dislipidemiya kabi qon tomir buzilishlari bilan bog‘liq bir qancha xavf omillari tez-tez uchraydi [4; 21]. Umumiy populyatsiyada olingan ma’lumotlarga ko‘ra, yurak-qon tomir kasalliklarining faqat yarmi yoki uchdan ikki qismini ushbu an’anaviy xavf omillari bilan tushuntirish mumkin. Bu kasallikning boshlanishi va rivojlanishini monitoring qilish uchun yangi markerlarni aniqlash zarurligini ko‘rsatadi [18].

Plazmadagi gomosistein darajasi yurak-qon tomir kasalliklari genezi bilan kuchli korrelyatsiyani ko‘rsatgan. U qon tomir tizimida silliq mushaklar proliferatsiyasi, progressiv arterial stenoz va gemodinamikaning o‘zgarishi kabi muhim o‘zgarishlarni keltirib chiqaradi [35].

Dudman N. va hammualliflar [13] gomosistein leykotsitlarning tabiiy regulyatori bo‘lib, endotelial adgeziya va transendotelial migratsiyada ishtirok etishini taxmin qilganlar. Ushbu tadqiqot gomosistein leykotsitlar va endotelial hujayralarni mustaqil ravishda faollashtirishini ko‘rsatgan.

Gomosistein ta’siriga uchragan va endotelial hujayralar bilan birgalikda kultivatsiya qilingan neytrofillar hamda monotsitlarda vodorod peroksidi hosil bo‘lishini o‘z ichiga oluvchi mexanizmlar rivojlangan. Bundan tashqari, transendotelial va endotelial migratsiya monotsitlarning xemoattraksion oqsillari va interleykinlar ekspressiyasi xususiyatlaridagi o‘zgarishlar orqali amalga oshiriladi. Ular neytrofillarga signallar uzatilishi va hujayraviy javoblarning induksiyasi uchun javobgardir. Ushbu hujayralar o‘sma nekrozi omili-α kabi yallig‘lanish sitokinlari va agonistlarni ajratadi.

Plazmada gomosistein miqdorining oshishida bir qator omillar muhim hisoblanadi. Ular orasida yosh (buyraklarda gomosistein metabolizmining pasayishi tufayli), chekish, kamharakat turmush tarzi, alkogol va kofein iste’moli, lipidlarga boy ratsion hamda ayol jinsiy gormonlarining tanqisligi mavjud. X-xromosoma monosomiyasi natijasidagi estrogen tanqisligi TS bilan kasallangan bemorlarning yana bir fiziologik xususiyatidir. Biroq ushbu tanqislikni o‘rinbosar gormonal terapiya yordamida kompensatsiya qilish mumkin [29:30].

Genetik omillar, jumladan MTHFR kabi fermentlarning yetishmovchiligi gipergomosisteinemiyaga olib keluvchi muhim omillar hisoblanadi. MTHFR gomosisteinning metioninga remetillanishi uchun asosiy metil donori hisoblangan 5-metiltetragidrofolat sintezini

katalizlaydi [35]. 1-xromosomaning qisqa yelkasida (1p36.3, MIM 607093, gen bankida ID 4524) joylashgan MTHFR geni [16] tavsiflangan 10 ta polimorfizmga ega. Eng ko‘p o‘rganilgan polimorfizmlar C677T va A1298C bo‘lib, ular fermentativ funksiyaga eng katta ta’sir ko‘rsatadi va natijada plazmada gomosisteinning yuqori darajasiga olib keladi.

Yang R. va hammualliflar [38] tomonidan o‘tkazilgan so‘nggi tadqiqotlarda MTHFR genining ikkita keng tarqalgan polimorfizmi (C677T va A1298C) qalqonsimon bez disfunksiyasi bilan korrelyatsiya qilishi mumkinligi ko‘rsatilgan. Mualliflarning ma’lumotlariga ko‘ra, MTHFR A1298C gipotiroidizmga nisbatan himoya omili bo‘lishi mumkin, MTHFR C677T polimorfizmi esa xavf omili bo‘lishi mumkin.

TS bilan kasallangan bemorlarda immun regulyatsiyaning sezilarli buzilishlari kuzatiladi va D vitamini faolligi D vitamini retseptori (VDR) polimorfizmi va/yoki ekspressiya profiliga qarab o‘zgarishi mumkinligi taxmin qilinadi. TS bilan kasallangan bemorlarda VDR genotipi va klinik holatlar o‘rtasidagi mumkin bo‘lgan bog‘liqlikni aniqlash maqsadida Santos L. va hammualliflar [34] TS bilan kasallangan shaxslarda sog‘lom nazorat guruhiga nisbatan VDRning ikkita funksional varianti (Cdx-2 va FokI) bo‘yicha allellar va genotiplar chastotasini hamda ekspressiya profilini o‘rganganlar.

TS bilan kasallangan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan FokI uchun T allelining ($p=0,006$), shuningdek T/T genotipining ($p=0,01$) sezilarli darajada yuqori chastotasi aniqlangan. VDR ekspressiyasi baholanganda, TS bilan kasallangan ayollarda nazorat guruhiga nisbatan ekspressiyaning pasayishi (-2,84 FC) aniqlangan ($p<0,001$). Bundan tashqari, FokI C/T (11,24 FC; $p=0,01$) va T/T (9,20 FC; $p=0,01$) genotiplarining ko‘rsatkichlari etalon C/C genotipiga nisbatan oshgan.

TS bilan kasallangan shaxslarda autoimmun kasalliklar, ayniqsa qalqonsimon bez faoliyatining buzilishlari rivojlanish xavfi yuqori. D vitamini retseptori (VDR) genining funksiyasiga bir qancha genetik polimorfizmlar ta’sir qiladi va ular qator autoimmun kasalliklarga moyillik bilan bog‘liq. TS bilan kasallangan bemorlarda qalqonsimon bez anomaliyalari va VDR polimorfizmlari (ApaI/G1025-49T, TaqI/T1056C, FokI/T2C va BsmI G1024+283A) o‘rtasida mumkin bo‘lgan bog‘liqlik taxmin qilinadi. “Holat-nazorat” tadqiqotida TS bilan kasallangan bemorlarda VDR polimorfizmlari genotiplari va allellar chastotalari nisbatan o‘xshash ekanligi aniqlangan [7].

TS bilan kasallangan bemorlarda suyak mineral zichligining (SMZ) pasayishi va sinishlar xavfining oshishi kuzatiladi. Bu, ehtimol, gormonal yetishmovchilik bilan kuchayadigan genetik nuqson bilan bog‘liq. Peralta López M. va hammualliflar [31] TS bilan kasallangan bemorlarda D vitamini retseptori (VDR) geni polimorfizmlari (FokI, BsmI va ApaI) bilan SMZ hamda suyak ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni o‘rganganlar. ApaI saytida genotiplarning taqsimlanishi ikki guruhda farq qilgan: Aa genotipi TS guruhida ko‘proq uchragan (63,8% ga nisbatan 41,3%; $p<0,01$), AA genotipi esa nazorat guruhida ustunlik qilgan (33,9% ga nisbatan 15,5%; $p<0,01$). bb (BsmI) yoki ff (FokI) genotiplarini tashuvchi bemorlarda boshqa genotiplarga ega bemorlarga nisbatan SMZ pastroq bo‘lgan (mos ravishda $p<0,01$ va $p<0,05$).

Peralta López M. va hammualliflar [32] TS bilan kasallangan bemorlarda VDR-Cdx2 polimorfizmi bilan SMZ, shuningdek, suyak to‘qimasi metabolizmining ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni o‘rganganlar. GG genotipiga ega bemorlarda GA genotipiga ega bemorlarga nisbatan osteokalsin hamda beta-CrossLaps darajalari yuqoriroq bo‘lganligi qayd etilgan (mos ravishda $p<0,01$ va $p<0,05$).

XULOSA

Zamonaviy adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, Terner sindromida klinik kechish va asoratlar rivojlanishi nafaqat xromosoma o‘zgarishlari, balki genetik va metabolik omillarning o‘zaro ta’siri bilan ham bog‘liq. Ayniqsa, yurak-qon tomir va trombotik asoratlar xavfini baholashda gomotsistein almashinuvi hamda MTHFR genining C677T va A1298C polimorfizmlari muhim potensial markerlar sifatida qaralmoqda. Biroq ushbu genetik variantlarning gomotsistein darajasi va klinik asoratlar bilan bog‘liqligi bo‘yicha mavjud tadqiqotlar natijalari bir xil emas.

Terner sindromida suyak mineral zichligining pasayishi va sinishlar xavfining ortishi ham muhim klinik muammo hisoblanadi. VDR genining ayrim polimorf variantlari suyak mineral zichligi

va suyak metabolizmini modifikatsiya qiluvchi ehtimoliy genetik omillar sifatida ko‘rib chiqilmoqda. Shu bilan birga, VDR polimorfizmlarining autoimmun kasalliklar bilan bog‘liqligi haqidagi ma’lumotlar hozircha yetarli darajada izchil emas.

Shunday qilib, gomotsistein, MTHFR va VDR kabi molekulyar-genetik hamda biokimyoviy markerlarni kompleks baholash Terner sindromida asoratlar rivojlanish xavfini individual stratifikatsiya qilish, erta diagnostika va profilaktik tadbirlarni takomillashtirish uchun istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi. Kelgusida ushbu markerlarning prognostik va klinik ahamiyatini aniq belgilash uchun katta tanlanmalarda, turli populyatsiyalarda va standartlashtirilgan usullar asosida qo‘shimcha tadqiqotlar o‘tkazish zarur.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Al Alwan I.M, Amir I. et al. Turner Syndrome Genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of Diagnosis. Int J Health Sci (Qassim). 2014; 8(2):195-202. doi: 10.12816/0006086.
2. Aversa T., Messina M., Mazzanti L. et al. The association with Turner syndrome significantly affects the course of Hashimoto’s thyroiditis in children, irrespective of karyotype. Endocrine. 2015; 50: 777–782. doi: 10.1007/s12020-014-0513-6.
3. Aversa T., Salerno M., Radetti G. et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto’s thyroiditis in children and adolescents with Down’s syndrome. Hormones (Athens). 2015a; 14: 410–416. doi: 10.14310/horm.2002.1574.
4. Baguet J. Douchin S. Pierre H. et al. Structural and functional abnormalities of large arteries in Turner syndrome. Heart. 2005; 91: 1442–1446.
5. Bakalov V., Axelrod L., Baron J. et al. Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 5717–5722. doi: 10.1210/jc.2003-030913.
6. Bakalov V., Bondy C. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2008; 9: 145–151. doi: 10.1007/s11154-008-9076-2.
7. Bianco B., Verreschi I., Oliveira K. et al. Analysis of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms in Turner syndrome patients. Gynecol Endocrinol. 2012; 28(4): 326-329. doi: 10.3109/09513590.2011.631630.
8. Bondy C. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. Congenit Heart Dis. 2008; 3(1): 2-15. doi: 10.1111/j.1747-0803.2007.00163.x.
9. Calcaterra V., Gamba G., Montani N. et al. Thrombophilic screening in Turner syndrome. J Endocrinol Invest. 2011 Oct; 34((9)): 676–679.
10. Calcaterra V., Larizza D., De Giuseppe R. et al. Diet and Lifestyle Role in Homocysteine Metabolism in Turner Syndrome. Med Princ Pract. 2019; 28(1): 48-55. doi: 10.1159/000494138.
11. Chiarito M., Brunetti G., D’Amato G., Faienza M. Monitoring and maintaining bone health in patients with Turner syndrome. Expert Rev Endocrinol Metab. 2020; 15: 431–438. doi: 10.1080/17446651.2020.1834846.
12. Chiarito M., Piacente L., Chaoul N. et al. Role of Wnt-signaling inhibitors DKK-1 and sclerostin in bone fragility associated with Turner syndrome. J Endocrinol Invest. 2022; 45(6): 1255-1263. doi: 10.1007/s40618-022-01760-3.
13. Dudmam N. An alternative view of homocysteine. Lancet. 1999; 8: 65–68.
14. Faienza M., Ventura A., Colucci S. et al. Bone fragility in Turner syndrome: mechanisms and prevention strategies. Front Endocrinol. 2016; 7: 34. doi: 10.3389/fendo.2016.00034.
15. Gasperini B., Visconti V., Ciccacci C. et al. Role of the Vitamin D Receptor (VDR) in the Pathogenesis of Osteoporosis: A Genetic, Epigenetic and Molecular Pilot Study. Genes (Basel). 2023; 14(3): 542. doi: 10.3390/genes14030542.
16. Goyette P., Summer J., Milos R. et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. Nat Genet. 1994; 7: 195–200.

17. Holroyd C., Davies J., Taylor P. et al. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. Osteoporos Int. 2010; 21: 2093–2099. doi: 10.1007/s00198-010-1170-0.
18. Kaldmäe M., Zilmer M. Viigimaa M, et al. Cardiovascular disease risk factors in homeless people. Ups J Med Sci. 2011; 116: 200–2007.
19. Kim H., Gottliebson W., Hor K. et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196: 454–460.
20. Lloyd-Jones D., Leip E. Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation. 1996; 113: 791–798.
21. Lopez L., Arheart K., Colan S. et al. Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young. Pediatrics. 2008; 121: 1622–1627.
22. Malinowska J., Kolodziejczyk J., Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. Acta Biochim Pol. 2012; 59((2)): 185–194.
23. Mavinkurve M., O'Gorman C. Cardiometabolic and vascular risks in young and adolescent girls with Turner syndrome. BBA Clin. 2015; 3: 304–309.
24. McCully K. Chemical pathology of homocysteine. I. Atherogenesis. Ann Clin Lab Sci. 1993; 23((6)): 477–493.
25. McCully K. Chemical pathology of homocysteine. III. Cellular function and aging. Ann Clin Lab Sci. 1994; 24((2)): 134–152.
26. McCully K. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. Ann Clin Lab Sci. 2009; 39((3)): 219–232.
27. Nahar A., Sabo C., Chitlur M. et al. Plasma homocysteine levels, methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms, and the risk of thromboembolism in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2011; 33((5)): 330–333.
28. Obersby D., Chappell D., Dunnett A., Tsiami A. Plasma total homocysteine status of vegetarians compared with omnivores: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2013; 109((5)): 785–794.
29. Oliveira K., Verreschi I., Sugawara E. et al. C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR gene and their relation to homocysteine levels in Turner syndrome. Genet Test Mol Biomarkers. 2012 May; 16((5)): 396–400.
30. Oliveira R., Verreschi I., Lipay M. et al. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. Sao Paulo Med J. 2009; 127: 373–378
31. Peralta López M., Centeno V., Miras M. et al. Association of vitamin D receptor gene Cdx2 polymorphism with bone markers in Turner syndrome patients. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25(7-8): 669-671. doi: 10.1515/jpem-2012-0098.
32. Peralta López M., Miras M., Silvano L. et al. Vitamin D receptor genotypes are associated with bone mass in patients with Turner syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011 ;24(5-6): 307-312. doi: 10.1515/jpem.2011.047.
33. Refsum H., Smith A., Ueland P. et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. Clin Chem. 2004; 50((1)): 3–32.
34. Santos L., Laranjeira R., Borborema M. et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and expression profile influence upon the immunological imbalance in Turner syndrome. J Endocrinol Invest. 2020; 43(4): 505-513. doi: 10.1007/s40618-019-01135-1.
35. Steed M. & Tyagi S. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia. Antioxid Redox Signal. 2011; 15: 1927–1943.
36. Viuff M., Skakkebæk A., Nielsen M. et al. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. Am J Med Genet. 2019; 181: 125–132. doi: 10.1002/ajmg.c.31683.
37. Yang J., Hu X., Zhang Q. et al. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. Bone. 2012; 51((3)): 376–382.

38. Yang R., Pu D., Tan R., Wu J. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms (C677T and A1298C) with thyroid dysfunction: A meta-analysis and trial sequential analysis. Arch Endocrinol Metab. 2022; 66(4): 551-581. doi: 10.20945/2359-3997000000471.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.831:614.2

MADJIDOVA YukutxonvNabiyevna
Tashkent State Medical University
ADAMBAEV Zufar Ibragimovich
Alfraganus University
SAMIYEV Asliddin Sayitovich
Samarkand State Medical University
KODIROV Javoxir Shuxratovich
Andijan State Medical Institute
ZUKHRITDINOV Utkirbek Yuldoshevich
City Clinical Hospital No. 1, Andijan

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF STROKE IN ANDIJAN CITY: ANALYSIS OF PREVALENCE, MODIFIABLE RISK FACTORS, AND THE IMPACT OF SOMATIC COMORBIDITY ON SEVERITY AND OUTCOMES

For citation: Madjidova YukutxonvNabiyevna, Adambaev Zufar Ibragimovich, Samiyev Asliddin Sayitovich, Kodirov Javoxir Shuxratovich, Zukhritdinov Utkirbek Yuldoshevich. Clinical and epidemiological features of stroke in andijan city: analysis of prevalence, modifiable risk factors, and the impact of somatic comorbidity on severity and outcomes.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390846

ABSTRACT

Relevance and Aim. The age and sex structure of stroke, risk factors, and the influence of comorbidity on the severity of the condition in patients of the city of Andijan were studied. Materials and Methods. Data from the hospital register of 550 patients with acute cerebrovascular accident (ACVA) (2024–2025) were analyzed, of which 185 were examined in detail (using NIHSS, Charlson, and mRS scales). Results. Ischemic stroke prevailed (80%) and occurred more frequently in elderly women (66.8 years). Hemorrhagic stroke (20%) dominated in men of working age (58.4 years). Arterial hypertension was detected in 87% of patients (65% were uncontrolled), diabetes mellitus in 32%, and atrial fibrillation in 24%. High comorbidity (Charlson index ≥3) was noted in 63.2% of cases and was associated with greater stroke severity (NIHSS 12.8 vs 6.4) and mortality (14.5% vs 4.4%). Conclusion. In the population of Andijan, ischemic strokes dominate among elderly women and hemorrhagic strokes among men of working age. The low level of control of arterial hypertension and the high prevalence of concomitant pathology are key factors of severe course and mortality, which requires the implementation of regional screening programs.

Keywords: stroke, comorbidity, risk factors, arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, Charlson index, epidemiology, Andijan.

MADJIDOVA YukutxonvNabiyevna
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
ADAMBAEV Zufar Ibragimovich
Alfraganus universiteti
SAMIYEV Asliddin Sayitovich
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti
KODIROV Javoxir Shuxratovich
Andijon Davlat Tibbiyot Instituti
ZUKHRITDINOV Utkirbek Yuldoshevich
Shahar klinikalari kasalxonasi 1-son, Andijon

ANDIJON SHAHRIDA INSULTNING KLINIKO-EPIDEMIOLOGIK XUSUSIYATLARI: TARQALISHINI, O'ZGARTIRISH MUMKIN BO'LGAN XAVF OMILLARI VA SOMATIK KOMORBIDLIKNING OG'IRLIGI VA NATIJALARGA TASIRINI TAHLILI

ANNOTATSIYA

Dolzarblik va maqsad. Andijon shahri bemorlarida insultning yosh va jinsiy tuzilishi, xavf omillari va komorbidlikning holat og'irligiga tasiri o'rganildi. Materiallar va usullar. O'tkir miya qon aylanishi buzilishi (OMQB) bilan kasallangan 550 bemorning (2024–2025 yillar) shifoxona ro'yxati ma'lumotlari tahlil qilindi, ulardan 185 nafari batafsil tekshirildi (NIHSS, Charlson va mRS shkalalari bo'yicha). Natijalar. Ishemik insult (80%) ustunlik qildi va u ko'proq keksa ayollarda (66,8 yosh) uchradi. Gemorragik insult (20%) mehnat yoshidagi erkaklarda (58,4 yosh) ko'proq tarqalgan edi. Arterial gipertenziya 87% bemorlarda aniqlangan (shundan 65% nazoratsiz), qandli diabet – 32% da, qorinchalar fibrilatsiyasi (atrial fibrilatsiya) – 24% da. Yuqori komorbidlik (Charlson indeksi ≥3) 63,2% holatlarda qayd etildi va u insultning og'irroq kechishi (NIHSS 12,8 ga nisbatan 6,4) va o'lim darajasi (14,5% ga nisbatan 4,4%) bilan bog'liq bo'ldi. Xulosa. Andijon aholisi orasida keksa ayollarda ishemik insult va mehnat yoshidagi erkaklarda gemorragik insult ustunlik qiladi. Arterial gipertenziya nazoratining past darajasi va birikma kasalliklarning yuqori tarqalishi og'ir oqibat va o'limning asosiy sabablari bo'lib, bu mintaqaviy skrining dasturlarini joriy etishni talab qiladi.
Kalit so‘zlar: insult, komorbidlik, xavf omillari, arterial gipertenziya, qorinchalar fibrilatsiyasi, qandli diabet, Charlson indeksi, epidemiologiya, Andijon.

МАДЖИДОВА Ёкутхон Набиевна
Ташкентский Государственный Медицинский Университет
АДАМБАЕВ Зуфар Ибрагимович
Университет Альфраганус
САМИЕВ Аслиддин Сайитович
Самаркандский Государственный Медицинский Университет
КОДИРОВ Жавохир Шухратжонович
Андижанский государственный медицинский институт
ЗУХРИТДИНОВ Уткирбек Юлдашханович
Городская клиническая больница № 1, г. Андижан

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА В ГОРОДЕ АНДИЖАН: АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ВЛИЯНИЯ СОМАТИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ НА ТЯЖЕСТЬ И ИСХОДЫ

АННОТАЦИЯ

Актуальность и цель. Изучены возрастно-половая структура инсульта, факторы риска и влияние коморбидности на тяжесть состояния у пациентов города Андижан. Материалы и методы. Проанализированы данные госпитального регистра 550 пациентов с ОНМК (2024–2025 гг.), из которых 185 обследованы детально (шкалы NIHSS, Чарлсона, mRS). Результаты.

Ишемический инсульт преобладал (80%) и чаще встречался у женщин пожилого возраста (66,8 лет). Геморрагический инсульт (20%) доминировал у мужчин трудоспособного возраста (58,4 лет). Артериальная гипертензия выявлена у 87% пациентов (65% - без контроля), сахарный диабет - у 32%, фибрилляция предсердий - у 24%. Высокая коморбидность (индекс Чарлсона ≥3) отмечена у 63,2% случаев и ассоциировалась с большей тяжестью инсульта (NIHSS 12,8 против 6,4) и летальностью (14,5% против 4,4%). Заключение. В популяции Андижана доминируют ишемические инсульты у пожилых женщин и геморрагические - у мужчин трудоспособного возраста. Низкий уровень контроля артериальной гипертензии и высокая распространенность сочетанной патологии являются ключевыми факторами тяжелого течения и летальности, что требует внедрения региональных программ скрининга.

Ключевые слова: инсульт, коморбидность, факторы риска, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, индекс Чарлсона, эпидемиология, Андижан.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт (острое нарушение мозгового кровообращения) по праву считается одной из наиболее масштабных медико-социальных проблем современности, неизменно оставаясь ведущей причиной первичной смертности и стойкой, часто необратимой утраты трудоспособности населения во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения и глобальной эпидемиологической статистики, инсульт занимает второе место в структуре общей смертности и первое - в структуре инвалидности, налагая колоссальное экономическое бремя на системы здравоохранения различных стран [7]. Важнейшим аспектом современной превентивной неврологии является тезис о потенциальной предотвратимости катастрофы: согласно оценкам экспертов, до 80% случаев инсульта можно избежать благодаря своевременной коррекции модифицируемых факторов риска и изменению образа жизни.

Однако эпидемиологическая ситуация по цереброваскулярным заболеваниям не является гомогенной и имеет выраженные региональные особенности, диктуемые климато-географическими, этногенетическими и социально-экономическими факторами. Здесь переплетаются традиционные диетические привычки, а также демографические переходы, которые вносят существенные коррективы в структуру заболеваемости, возраст манифестации инсульта и частоту его геморрагических форм [2]. Это делает необходимым создание локальных прогностических моделей, учитывающих именно региональные риски, а не слепое копирование западных или общенациональных рекомендаций [4, 6].

В этиопатогенетической структуре причин развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) безусловное лидерство занимает «сосудистый триггер» в лице артериальной гипертензии (АГ), на фоне которой развиваются атеросклероз и сахарный диабет (СД), а также фибрилляция предсердий (ФП) как источник кардиоэмболии. Каждый из этих факторов запускает каскад патологических реакций: АГ индуцирует ремоделирование церебральных артериол и липогиалиноз, СД вызывает эндотелиальную дисфункцию и прокоагулянтный сдвиг [3], а ФП способствует формированию внутрисердечных тромбов [2]. Тем не менее, для реальной оценки клинического прогноза и тактики ведения пациента недостаточно лишь констатировать наличие факторов риска. Современная неврология и гериатрия переживают парадигмальный сдвиг от нозоцентрического подхода к оценке общей тяжести бремени болезни - понятию коморбидности [5].

В современной практике всё большее внимание уделяется именно полиморбидности - совокупности хронических заболеваний у одного пациента, которые потенцируют действие друг друга. Изучение спектра сопутствующей соматической патологии (хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность, ИБС) и ее влияния на тяжесть неврологического дефицита является критически важным для адекватной стратификации риска. Высокий уровень коморбидности не только утяжеляет исход инсульта, но и часто ограничивает возможности проведения реперфузионной терапии и специфической реабилитации. Таким образом, глубокий анализ коморбидного фона становится необходимым инструментом для

персонализации лечебной тактики и улучшения отдаленных исходов у данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования было комплексная оценка возрастно-половой структуры инсульта в регионе, анализ распространенности и эффективности контроля модифицируемых факторов риска, а также определение влияния индекса коморбидности на тяжесть состояния и ранние исходы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Работа представляет собой ретроспективный анализ данных госпитального регистра города Андижана за период 2024–2025 гг. Общая выборка исследования составила 550 пациентов, среди которых было 305 мужчин и 245 женщин. У всех участников диагноз острого нарушения мозгового кровообращения был подтвержден методами компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Для углубленного изучения влияния соматического статуса на тяжесть инсульта была выделена клиническая когорта из 185 пациентов со средним возрастом 64,2±5,8 лет, поступивших в стационар в течение первых 24 часов после дебюта заболевания. Всем пациентам данной группы было проведено комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза, электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, а также биохимический анализ крови для определения уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, липидного профиля и креатинина.

Оценка эпидемиологических показателей заключалась в анализе распределения ишемических инсультов и внутримозговых кровоизлияний в зависимости от пола и возраста. Анализ факторов риска включал определение распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и фибрилляции предсердий, а также оценку степени их контроля по достижению целевых значений артериального давления и гликированного гемоглобина. Коморбидность и тяжесть состояния оценивались посредством расчета индекса коморбидности по шкале Чарлсона, определения выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении и на седьмые сутки, а также оценки исхода по модифицированной шкале Рэнкина при выписке. Пациенты были распределены на подгруппы с низкой коморбидностью (индекс Чарлсона ≤2, 68 человек) и высокой коморбидностью (индекс Чарлсона ≥3, 117 человек). Статистическая обработка данных осуществлялась с применением корреляционного анализа по Пирсону и логистической регрессии.

Результаты исследования

1. Возрастно-половые особенности и структура инсульта

Анализ выборки из 550 пациентов показал, что структура инсульта в регионе характеризуется четким доминированием ишемических форм. Ишемический инсульт (ИИ) диагностирован у 440 человек, что составило 80% от всех случаев, в то время как внутримозговые кровоизлияния (ВМК) составили 110 случаев (20%). Эти данные согласуются с общемировой статистикой, однако детальный анализ позволил выявить тревожные региональные гендерно-возрастные закономерности.

Были выявлены выраженные гендерные различия в распределении типов инсульта. Среди пациентов с ишемическим инсультом преобладали женщины - 241 человек (54,8%), тогда как среди пациентов с геморрагическим инсультом абсолютное большинство составляли мужчины - 71 человек (64,4%, $p<0,05$). Этот феномен свидетельствует о том, что женщины чаще страдают от атеротромботических поражений сосудов, тогда как мужчины более подвержены геморрагическим катастрофам.

Возрастной анализ показал, что пациенты с ишемическим инсультом в среднем были старше. Средний возраст пациентов с ИИ составил 66,8±5,4 года, что значимо выше среднего возраста пациентов с ВМК - 58,4±6,2 года ($p<0,01$). В возрастной группе 45–59 лет частота геморрагического инсульта у мужчин была в 1,5 раза выше, чем у женщин. Это связано с более высокой распространенностью в этой когорте неконтролируемой артериальной гипертонии, курения и повышенной физической активности на фоне гипертонических кризов. В возрастной группе старше 70 лет доля ишемического инсульта достигала 90%, с

сохраняющимся преобладанием женского пола, что обусловлено постменопаузальным ухудшением эластичности сосудистой стенки и накоплением атеросклеротических изменений.

Таблица 1.

Возрастно-половая структура пациентов в зависимости от типа инсульта (n=550)

параметры	ИИ	ГИ	всего	p
Абсолютное количество (чел.)	440	110	550	-
Удельный вес (%)	80,0%	20,0%	100%	-
Средний возраст (M±SD), лет	66,8±5,4	58,4±6,2	-	<0,01
Пол (абс. / % от типа инсульта):				
- Мужчины	199 (45,2%)	71 (64,4%)	270	<0,05
- Женщины	241 (54,8%)	39 (35,6%)	280	<0,05
Возрастные группы (абс. / %):				
- 45–59 лет	70 (15,9%)	40 (36,4%)	-	<0,05
- 60–74 года	210 (47,7%)	50 (45,5%)	-	-

2. Спектр модифицируемых факторов риска и их контроль

Анализ анамнеза и лабораторных показателей показал, что артериальная гипертензия является наиболее частым и значимым фактором риска в популяции Андижана, выявленным у 478 пациентов (87%). Дефицит эффективной терапии очевиден: у 65% пациентов с АГ отмечался недостаточный контроль артериального давления на догоспитальном этапе, а у 22% пациентов диагноз артериальной гипертензии был установлен впервые именно на фоне развившегося острого инсульта. Это свидетельствует о скрытом течении заболевания и недостаточном охвате населения диспансерным наблюдением.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) был диагностирован у 176 пациентов (32%). Детальный анализ показал прямую корреляцию между гликемией и тяжестью состояния: наиболее тяжелое течение инсульта и обширные очаги поражения наблюдались у больных с длительностью диабета более 10 лет и уровнем гликированного гемоглобина HbA1c >8%, что указывает на хроническую декомпенсацию углеводного обмена.

Фибрилляция предсердий (ФП), как ключевой фактор кардиоэмболии, была выявлена у 132 пациентов (24%). В группе больных с верифицированным кардиоэмболическим типом инсульта ФП встречалась в 68% случаев. Особую тревогу вызывает коморбидная патология в виде сочетания трех факторов (АГ + СД + ФП), которая наблюдалась у 12% пациентов. Эта комбинация является мультипликатором риска, ассоциируясь с наихудшими исходами и высоким риском ранней смертности.

Таблица 2.

Спектр модифицируемых факторов риска и качество их контроля (n=550)

фактор риска	частота встреча-емости	особенности течения и контроля	влияние на структуру инсульта
Артериальная гипертензия (АГ)	478 чел. (87%)	• Недостаточный контроль АД: 65% (311 чел.) • Вновь выявленная на фоне инсульта: 22% (105 чел.)	Основной фактор как для ИИ, так и для ВМК. При неконтролируемой АГ риск ВМК возрастает многократно.

фактор риска	частота встреча-емости	особенности течения и контроля	влияние на структуру инсульта
Сахарный диабет 2 типа (СД 2)	176 чел. (32%)	• Длительность >10 лет связана с тяжестью инсульта. • HbA1c >8% отмечен у большинства тяжелых больных.	Способствует диффузному атеросклерозу, повышает риск лакунарных и атеротромботических ИИ.
Фибрилляция предсердий (ФП)	132 чел. (24%)	• Пароксизмальная или персистирующая формы. • В группе кардиоэмболических инсультов встречаемость достигает 68%.	Основная причина кардиоэмболического инсульта, часто протекающего с тяжелым дефицитом.
Коморбидная триада (АГ+СД+ФП)	66 чел. (12%)	• Характеризуется кумулятивным эффектом. • Сочетание метаболичес-ких и гемодинамических нарушений.	Ассоциирована с наихудшими исходами, высоким риском рецидива и летальности.

3. Влияние коморбидности на тяжесть и исходы инсульта

Для детального анализа влияния соматического статуса была выделена когорта из 185 пациентов. Сопутствующая соматическая патология была выявлена у 96,2% пациентов этой группы, что подтверждает тот факт, что инсульт редко развивается на изолированном фоне. Структура коморбидности включала: АГ (94,1%), ишемическую болезнь сердца (ИБС) - 38,9%, СД 2 типа - 32,4%, хроническую болезнь почек (ХБП) - 18,9%.

Анализ показал прямую зависимость тяжести состояния от индекса коморбидности. В группе с высокой коморбидностью (CCI ≥3) тяжесть состояния при поступлении была значительно выше: средний балл по шкале NIHSS составил 12,8±1,2 против 6,4±0,8 в группе с низкой коморбидностью ($p<0,001$). Это свидетельствует о том, что истощение компенсаторных механизмов организма на фоне множественных хронических заболеваний значительно снижает резистентность мозга к ишемии.

Корреляционный анализ выявил сильные прямые связи. В частности, наличие фибрилляции предсердий тесно коррелировало с тяжелым неврологическим дефицитом ($r=0,61$, $p<0,001$), а СД 2 типа - с ранним неврологическим ухудшением (увеличение балла NIHSS на 4 и более баллов в первые 7 суток - $r=0,54$, $p<0,01$). Мультивариантный анализ показал, что сочетание АГ + ИБС + СД (метаболическая триада) увеличивает риск развития тяжелого инсульта (NIHSS >15) в 2,9 раза ($p<0,01$).

Показатели летальности в остром периоде существенно различались: в группе с высокой коморбидностью летальность составила 14,5% (17 чел.), тогда как в группе с низкой коморбидностью - лишь 4,4% (3 чел., $p<0,05$).

Таблица 3.

Влияние уровня коморбидности (CCI) на тяжесть состояния и ранние исходы (n=185)

показатель	низкая коморбидность (CCI ≤2) n=68	высокая коморбидность (CCI ≥3) n=117	p
Средний возраст (лет)	61,5 ± 5,2	66,8 ± 5,9	<0,05

показатель	низкая коморбидность (CCI ≤2) n=68	высокая коморбидность (CCI ≥3) n=117	p
Тяжесть инсульта (NIHSS при поступлении)	6,4 ± 0,8	12,8 ± 1,2	<0,001
Распространенность ИБС (%)	15,0%	52,1%	<0,01
Корреляции с неблагоприятным течением:			
- Фибрилляция предсердий (r)	-	0,61 (p<0,001)	-
- Сахарный диабет 2 типа (r)	-	0,54 (p<0,01)	-
Риск тяжелого инсульта (NIHSS >15)	Базовый риск	OR=2,9 (возрастает в 2,9 раза)	<0,01
Летальность в остром периоде	3 (4,4%)	17 (14,5%)	<0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования демонстрируют, что эпидемиологическая структура инсульта в городе Андижан в целом соответствует глобальным и региональным трендам, характеризуясь безусловным преобладанием ишемических форм заболевания [6]. Однако детальный анализ выявленных особенностей указывает на наличие специфических региональных рисков, требующих безотлагательного внимания. В частности, высокий удельный вес геморрагических инсультов среди мужчин трудоспособного возраста (45–60 лет) сигнализирует о критической недостаточности профилактических мероприятий в данной демографической когорте. Патогенетически это связано с высокой распространенностью курения и низкой приверженностью к терапии артериальной гипертонии, что приводит к формированию артериолосклероза и липогиалиноза мелких церебральных сосудов, снижающих их компенсаторные возможности при перепадах артериального давления [1]. Социально-экономические последствия ранней инвалидизации и смертности мужчин самого продуктивного возраста создают значимую нагрузку на общество и экономику региона.

Доминирование артериальной гипертензии (87%) в структуре факторов риска является ожидаемым фактом, однако крайне тревожным представляется качество контроля данного заболевания. Факт неудовлетворительной компенсации артериального давления у двух третей пациентов свидетельствует о системных сбоях в организации вторичной профилактики и низкой медицинской грамотности населения [8]. Высокая частота впервые выявленной гипертонии (22%) в момент развития сосудистой катастрофы указывает на дефицит активного скрининга на амбулаторном этапе и «немой» характер заболевания на ранних стадиях, что делает актуальным внедрение программ массового выявления и мониторинга артериального давления в группах риска.

Анализ коморбидности позволил подтвердить гипотезу о синергическом или «накопительном» эффекте соматической патологии. Установлено, что высокий индекс коморбидности по шкале Чарлсона является мощным независимым предиктором летальности, повышая риск смерти в остром периоде более чем в 3 раза. Наибольшую прогностическую значимость имеет сочетание сердечно-сосудистых и метаболических нарушений (АГ, ИБС, СД). Эта «токсичная» комбинация формирует фундамент для диффузного поражения сосудистого русла, эндотелиальной дисфункции и снижения резистентности мозга к ишемии, существенно ограничивая возможности проведения реперфузионной терапии и увеличивая риск развития ранних осложнений [10].

Фибрилляция предсердий, являясь ведущей причиной кардиоэмболического инсульта, продемонстрировала тесную корреляционную связь с наиболее тяжелыми неврологическими дефицитами и обширными зонами поражения головного мозга. Это обстоятельство диктует необходимость кардинального пересмотра подходов к диагностике нарушений сердечного

ритма. Выявление фибрилляции предсердий (в том числе пароксизмальных форм) не должно ограничиваться стандартной ЭКГ в стационаре; оно требует широкого внедрения суточного мониторирования и длительных методов наблюдения на амбулаторном этапе. Своевременная диагностика аритмии является ключевым звеном для назначения адекватной оральной антикоагулянтной терапии, способной предотвратить развитие фатального инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологическая картина инсульта в Андижане характеризуется преобладанием ишемических форм (80%) у пожилых женщин и геморрагических инсультов (20%) у мужчин молодого и среднего возраста (45–59 лет).

Спектр модифицируемых факторов риска доминируется артериальной гипертензией (87%), характеризующейся критически низким уровнем контроля. Сахарный диабет (32%) и фибрилляция предсердий (24%) являются значимыми драйверами риска, особенно при их сочетании.

Высокая соматическая коморбидность (индекс Чарлсона ≥3) является независимым предиктором тяжелого течения инсульта и смерти в остром периоде, повышая летальность в 3,3 раза. Наиболее неблагоприятно сочетание АГ + ИБС + СД.

Полученные данные обосновывают необходимость разработки региональных программ, направленных на улучшение выявления и контроля АГ и СД, а также расширение скрининга на ФП среди населения среднего возраста для снижения бремени инсульта в регионе [9].

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Адамбаев З.И., Самиев А.С., Зухритдинов У.Ю., Пазылова А.С., Охунов И.У., Сапарбаев К.И., Кораева Л.К. Стратификация лечения инсульта: интеграция подходов нейропротекции, нейрорегенерации и реабилитации //Вестник фундаментальной и клинической медицины, 2026; 5 (25):365-374.
2. Бакиев Д.И., Мамытова Э.М., Мусаева Х. Эпидемиологические характеристики и этиопатогенетические варианты течения геморрагического инсульта. Евразийский журнал здравоохранения. 2023;(2):48–52.
3. Бокерия Л.А. Фибрилляция предсердий и риск инсульта: современные подходы к профилактике. Российский кардиологический журнал. 2022;(5):12–18.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и сосудистые осложнения. Москва: МИА; 2021.
5. Киличев И.А., Адамбаев З.И., Матёкубов М.О. Динамика некоторых эпидемиологических показателей инсульта в пустынно-степных зонах Узбекистана за период независимости республики. Медицинские новости. 2022;(1):76–78.
6. Мирджураев Э.М., Адамбаев З.И., Джаббаров А.М., Косимов О.К. Структура клинико-неврологических проявлений цереброваскулярных заболеваний, ведущие факторы риска и направления профилактики у военнослужащих. Военная медицина Узбекистана. 2025;(2):84–86.
7. Самиев А.С. Роль эндотелиальной дисфункции и нарушений гемореологии в формировании прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии (болезни Бинсвангера) //Вестник фундаментальной и клинической медицины, 2026; 5 (25): 1113-1119
8. Скворцова В.И., Ахмедов Ш.Д. Профилактика инсульта: глобальный вызов и региональные стратегии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;(2):4–10.
9. Суслина З.А. Вторичная профилактика инсульта: новые клинические рекомендации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;(11):5–9.
10. Kilichev IA, Adambaev ZI, Mateokubov MO. Register of stroke in desert-steppe zones of Uzbekistan. Am J Med Med Sci. 2022;12(4):412–417.

11. Kuanyshkalieva AS, Rakhmetova VS, Kaskabaeva ASh, et al. Epidemiology of Stroke in the Republic of Kazakhstan. New Journal of SSMU. 2022;5(105):105–112.
12. Leigh C, Gill J, Razak Z, et al. A systematic review of current national hospital-based stroke registries monitoring access to evidence-based care and patient outcomes. Eur Stroke J. 2025;10(3):646–654.
13. Rizaev Zh. A., Khaidarov N. K. Clinical , epidemiological and etiopathogenetic study of ischemic stroke // Journal of Neurology and Neurosurgical Research. – 2020. – T. 1. – No. 1.
14. Abdullayev Afzal, Kubayev Aziz, Rizayev Jasur . Excitability threshold in neuritis of the lower alveolar nerve. Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 4, pp.238-245
15. Rizaev , Zh., Raimova , M., Boboev , K., & Abdullaeva, M. (2019). Parkinson's: classification, clinical picture and basics of treatment. Stomatologiya , 1(1(74), 64–67
16. Jawad, M., Uthirapathy, S., Altalbawy, F., Oghenemaro, E. F., Rizaev, J., Lal, M., ... & Al-Hamairy, A. K. (2024). Examining the role of antioxidant supplementation in mitigating oxidative stress markers in Alzheimer’s disease: a comprehensive review. Inflammopharmacology, 1-20.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.831-005.1:615.814:616.8-008

ADAMBAEV Zufar Ibragimovich
Alfraganus University, Tashkent
SAMIYEV Asliddin Sayitovich
Samarkand State Medical University
ABDUKARIMOVA Ugiloy Akhmedovna
Center for Rehabilitation and Prosthetics of the Disabled of the Jizzakh Region

THE EFFECT OF TRANSCUTANEOUS VAGUS NERVE STIMULATION ON CEREBRAL HEMODYNAMICS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS IN THE REMOTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

For citation: Adambaev Zufar Ibragimovich, Samiyev Asliddin Sayitovich, Abdukarimova Ugiloy Akhmedovna. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cerebral hemodynamics and quality of life in patients in the remote period of ischemic stroke.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390875

ABSTRACT

The article presents the results of a prospective comparative study on the effectiveness of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) in 120 patients in the remote period of ischemic stroke (more than 6 months from onset). The main group (n=60) received standard therapy and physical therapy combined with a course of tVNS, while the comparison group (n=60) received only standard treatment. Cerebral hemodynamics (ultrasound Doppler of the main head arteries) and quality of life (SF-36 questionnaire) were assessed. Inclusion of tVNS led to a statistically significant improvement in linear blood flow velocity, a decrease in the resistance index, and an increase in the physical and psychological components of quality of life compared to the control group. The data obtained confirm the feasibility of using non-invasive neuromodulation to optimize cerebral hemodynamics and improve quality of life in the remote period of stroke.

Keywords: ischemic stroke, remote period, transcutaneous vagus nerve stimulation, cerebral hemodynamics, quality of life, neuroplasticity, neuromodulation.

ADAMBAEV Zufar Ibrohimovich
Alfraganus Universiteti, Toshkent sh.
SAMIYEV Asliddin Sayitovich
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti
ABDUKARIMOVA Ugiloy Akhmedovna
Jizzax viloyati nogironlarni reabilitatsiya qilish va protezlashish markazi

ISHEMIK INSULTNING UZOQ DAVRIDAGI BEMORLARDA QULOQCHASIZ BLUJDAVCHI NERV STIMULYATSIYASINING MIYA GEMODINAMIKASI KO‘RSATKICHLARI VA HAYOT SIFATIGA TA’SIRI

ANNOTATSIYA

Maqolada ishemik insultning uzoq davrida (debyutdan 6 oydan ortiq) 120 bemorda quloqchasiz blujdavchi nerv stimulyatsiyasi (tVNS) samaradorligi bo‘yicha istiqbolli taqqosliy tadqiqot natijalari keltirilgan. Asosiy guruh (n=60) standart terapiya va LFKni tVNS kursi bilan birgalikda oldi, taqqoslash guruhi (n=60) esa faqat standart davolash oldi. Miya gemodinamikasi (bosh magistral arteriyalarining ultratovushli dopplerografiyasi) va hayot sifati (SF-36 so‘rovnomasi) baholandi. tVNSni kiritish chiziqli qon oqimi tezligining statistik jihatdan ahamiyatli yaxshilanishiga, qarshilik indeksining pasayishiga va hayot sifatining jismoniy va psixologik komponentlarining oshishiga olib keldi. Olingan ma’lumotlar insultning uzoq davrida miya gemodinamikasini optimallashtirish va hayot sifatini oshirish uchun invaziv bo‘lmagan neyromodulyatsiyadan foydalanishning maqsadga muvofiqligini tasdiqlaydi.

Kalit so‘zlar: ishemik insult, uzoq davr, quloqchasiz blujdavchi nerv stimulyatsiyasi, miya gemodinamikasi, hayot sifati, neyroplastiklik, neyromodulyatsiya.

АДАМБАЕВ Зуфар Ибрагимович
Университет Альфраганус, г.Ташкент
САМИЕВ Аслиддин Сайитович
Самаркандский государственный медицинский университет
АБДУКАРИМОВА Угилой Ахмедовна,
Центр реабилитации и протезирования инвалидов Джизакской области

ВЛИЯНИЕ ТРАНСКУТАННОЙ СТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты проспективного сравнительного исследования эффективности транскутанной стимуляции блуждающего нерва (tVNS) у 120 пациентов в отдаленном периоде ишемического инсульта (более 6 месяцев от дебюта). Основная группа (n=60) получала стандартную терапию и ЛФК в сочетании с курсом tVNS, группа сравнения (n=60) - только стандартное лечение. Оценивались показатели церебральной гемодинамики (ультразвуковая допплерография магистральных артерий головы) и качество жизни (опросник SF-36). Включение tVNS привело к статистически значимому улучшению линейной скорости кровотока, снижению индекса резистентности и повышению показателей физического и психологического компонентов качества жизни по сравнению с контрольной группой. Полученные данные подтверждают целесообразность применения неинвазивной нейромодуляции для оптимизации церебральной гемодинамики и повышения качества жизни в отдаленном периоде инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, отдаленный период, транскутанная стимуляция блуждающего нерва, церебральная гемодинамика, качество жизни, нейропластичность, нейромодуляция.

Актуальность. Ишемический инсульт продолжает занимать лидирующие позиции в структуре причин смертности и первичной инвалидизации взрослого населения во всём мире, представляя собой не только тяжёлую медицинскую, но и масштабную социально-экономическую проблему [11, 13]. По данным глобальных исследований, несмотря на значительный прогресс в остром периоде лечения (тромболизис, эндоваскулярные вмешательства) и снижение летальности, до 50–80 % выживших пациентов сохраняют стойкие функциональные дефициты, приводящие к зависимости в быту, ограничению трудовой деятельности и глубокой социальной дезадаптации [3, 11, 13]. В отдалённом периоде заболевания (более 6 месяцев от дебюта) у большинства пациентов формируется хроническая цереброваскулярная недостаточность, характеризующаяся нарушением ауторегуляции

мозгового кровотока, снижением перфузии в периинфарктных зонах, повышением сосудистого сопротивления и сохранением микроциркуляторных нарушений [3, 15, 19]. Эти гемодинамические изменения тесно связаны с остаточным неврологическим дефицитом, спастичностью, когнитивными нарушениями и существенным снижением качества жизни, оцениваемого по физическому и психическому компонентам [3, 4, 5, 15].

Ранний восстановительный период традиционно рассматривается как «окно терапевтических возможностей», когда процессы нейропластичности (синаптогенез, реорганизация нейронных сетей, ангиогенез) максимально активны [7, 8, 10, 14]. Однако в отдалённом периоде пластичность мозга значительно ограничена: формируется феномен «плато восстановления», патологические синергии, синдром неиспользования поражённой конечности, хроническое нейровоспаление и дисбаланс возбуждающих и тормозных систем [1, 7, 17, 18]. Стандартные методы реабилитации (медикаментозная терапия, лечебная физкультура, кинезитерапия) часто оказываются недостаточными для преодоления этих барьеров. Они не всегда обеспечивают адекватное улучшение церебральной гемодинамики и не в полной мере активируют механизмы, необходимые для дальнейшего функционального восстановления и повышения качества жизни пациентов [3, 4, 5].

В связи с этим особую актуальность приобретают методы неинвазивной нейромодуляции, среди которых ключевое место занимает транскутанная стимуляция блуждающего нерва (tVNS) [6, 7, 8, 12, 20]. Данный метод является безопасной альтернативой инвазивной стимуляции и отличается возможностью амбулаторного применения [6, 9, 12]. Афферентные импульсы от ушной раковины (преимущественно область cymba conchae) поступают в ядро одиночного пути (nucleus tractus solitarius) продолговатого мозга, активируя восходящие влияния ретикулярной формации [6, 9, 12]. Это приводит к диффузному высвобождению норадреналина из голубого пятна (locus coeruleus) и ацетилхолина из базального ядра Мейнерта [1, 10, 14]. Норадренергическая модуляция повышает соотношение «сигнал/шум» в корковых сетях, усиливает возбудимость моторной коры и способствует консолидации двигательных навыков [10, 14, 16]. Холинергическая стимуляция обеспечивает долговременную потенциацию (LTP) - клеточный субстрат нейропластичности - и одновременно запускает холинергический противовоспалительный путь, снижая синтез провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) как в центральной нервной системе, так и на периферии [1, 17].

Дополнительно tVNS оказывает вазорегулирующее действие: улучшает эндотелиальную функцию, повышает вариабельность сердечного ритма, оптимизирует церебральную перфузию и снижает индекс резистентности сосудов [7, 16, 18, 19]. Сочетание нейромодуляторных, противовоспалительных и гемодинамических эффектов создаёт благоприятный фон для восстановления в условиях хронической ишемии [1, 7, 17, 20]. Предыдущие клинические исследования, проведённые в раннем восстановительном периоде, убедительно продемонстрировали статистически значимое улучшение двигательных функций (по шкале Фугл-Мейера), снижение неврологического дефицита (NIHSS), коррекцию когнитивных нарушений (MoCA, MMSE) и повышение повседневной активности [2, 7, 8, 9, 16, 21]. Однако данные о влиянии tVNS именно на показатели церебральной гемодинамики (линейную скорость кровотока, индекс резистентности) и комплексное качество жизни (физический и психический компоненты по SF-36) в отдалённом периоде ишемического инсульта остаются крайне ограниченными [15, 18, 19, 20]. Недостаточная изученность этих аспектов определяет необходимость проведения специальных проспективных исследований, направленных на оценку эффективности метода в хронической фазе заболевания, когда стандартная реабилитация уже исчерпала свои возможности [3, 18, 20].

Цель исследования - оценить влияние курса транскутанной стимуляции блуждающего нерва на показатели церебральной гемодинамики и качество жизни пациентов в отдаленном периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. Проспективное открытое сравнительное исследование. Включено 120 пациентов (54 женщины, 66 мужчин) в возрасте 48–72 лет (средний возраст 61,3±7,1 года)

с ишемическим инсультом в каротидном бассейне в отдаленном периоде (от 7 до 24 месяцев от дебюта, в среднем 14,2±4,8 месяца).

Критерии включения: подтвержденный МРТ/КТ первичный ишемический инсульт; остаточный двигательный или когнитивный дефицит; стабильное состояние.

Критерии исключения: геморрагический инсульт, кардиостимулятор, тяжелые декомпенсированные соматические заболевания, острые воспалительные процессы в области ушной раковины.

Пациенты рандомизированы на две группы по 60 человек:

- группа сравнения (ГС, n=60) - стандартная базисная терапия (антиагреганты, гипотензивные, статины) + ЛФК;
- основная группа (ОГ, n=60) - аналогичное лечение + курс tVNS.

Стимуляция проводилась нейростимулятором: электрод в проекции левой ушной раковины (cymba conchae), частота 20–25 Гц, интенсивность 0,5–1,0 мА (до легкого покалывания), 30 минут 1 раз в день, курс 15 процедур.

Оценка:

- церебральная гемодинамика - ультразвуковая допплерография (линейная скорость кровотока - ЛСК в средней мозговой артерии, индекс резистентности - IR);
- качество жизни - опросник SF-36 (физический компонент - PCS, психический компонент - MCS).

Исследование выполняли до лечения и через 1 месяц после завершения курса. Статистическая обработка - Statistica 13.0, критерий Шапиро–Уилка, t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни; $p<0,05$ считали значимым.

Результаты. На исходном этапе обе группы были полностью сопоставимы по полу, возрасту, сроку после инсульта, исходным значениям линейной скорости кровотока (ЛСК) в средней мозговой артерии (СМА) и индексу резистентности (IR), а также по показателям качества жизни ($p>0,05$), что подтверждало однородность выборки.

Табл.1.

Показатели церебральной гемодинамики до и после лечения (M ± m)

Группа	**ЛСК СМА до (см/с)**	**ЛСК СМА после (см/с)**	**Δ ЛСК**	**IR до**	**IR после**	**Δ IR**	**p (между группами после)**
ОГ (n=60)	48,2±1,4	62,7±1,6	+14,5	0,72±0,02	0,61±0,01	–0,11	< 0,001
ГС (n=60)	47,9±1,5	53,4±1,5	+5,5	0,71±0,02	0,68±0,02	–0,03	-

Как следует из данных таблицы 1, в обеих группах после курса лечения наблюдалось улучшение показателей церебральной гемодинамики. Однако динамика была принципиально различной. В основной группе (ОГ), получавшей tVNS, линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии возросла с 48,2±1,4 до 62,7±1,6 см/с, что соответствует абсолютному приросту на 14,5 см/с (почти 30% от исходного уровня). Одновременно индекс резистентности снизился с 0,72±0,02 до 0,61±0,01 (Δ= –0,11).

В группе сравнения (ГС) прирост ЛСК составил лишь 5,5 см/с (с 47,9±1,5 до 53,4±1,5 см/с), а снижение IR было минимальным (с 0,71±0,02 до 0,68±02, Δ= –0,03). Различия между группами по обоим параметрам после лечения оказались высоко статистически значимыми ($p<0,001$). Таким образом, курс tVNS обеспечил существенно более выраженную оптимизацию мозгового кровотока: увеличение перфузии и снижение периферического сосудистого сопротивления.

Табл.2.

Показатели качества жизни по SF-36 (M ± m)

Группа	PCS до	PCS после	Δ PCS	MCS до	MCS после	Δ MCS	p (между группами после)
ОГ (n=60)	38,4±1,2	52,6±1,4	+14,2	41,2±1,3	55,8±1,5	+14,6	< 0,001
ГС (n=60)	39,1±1,3	44,7±1,4	+5,6	40,8±1,4	46,3±1,5	+5,5	-

Анализ качества жизни (таблица 2) выявил аналогичную картину. В основной группе физический компонент здоровья (PCS) повысился с 38,4±1,2 до 52,6±1,4 баллов (прирост +14,2), а психический компонент (MCS) - с 41,2±1,3 до 55,8±1,5 баллов (прирост +14,6). В группе сравнения прирост оказался значительно меньшим: PCS увеличился лишь на 5,6 баллов, MCS - на 5,5 баллов. Межгрупповые различия после лечения были статистически достоверными ($p<0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что улучшение церебральной гемодинамики под влиянием tVNS сопровождалось клинически значимым повышением как физического, так и психологического благополучия пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования убедительно демонстрируют, что включение транскутанной стимуляции блуждающего нерва в комплексную терапию пациентов в отдалённом периоде ишемического инсульта приводит к статистически и клинически значимому улучшению показателей церебральной гемодинамики и качества жизни [7, 15, 18, 20].

Ключевым гемодинамическим эффектом tVNS стало выраженное увеличение линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии (+14,5 см/с против +5,5 см/с в контроле) в сочетании со снижением индекса резистентности (–0,11 против –0,03). Эти изменения отражают улучшение перфузии мозга и снижение периферического сосудистого сопротивления [16, 18, 19]. Механизмы данного эффекта многоуровневы. Активация ядра одиночного пути и последующее возбуждение голубого пятна повышают норадренергическую модуляцию, что способствует нормализации сосудистого тонуса и улучшению ауторегуляции мозгового кровотока [1, 10, 14]. Одновременно холинергический противовоспалительный путь снижает уровень провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6), уменьшая эндотелиальную дисфункцию и способствуя восстановлению вазодилатирующей способности сосудов [1, 17]. Кроме того, tVNS повышает парасимпатический тонус, что отражается в улучшении вариабельности сердечного ритма и оптимизации церебральной гемодинамики [6, 12, 16].

Параллельное и сопоставимое по выраженности улучшение качества жизни (прирост PCS и MCS более чем на 14 баллов в основной группе против 5,5–5,6 баллов в контроле) свидетельствует о прямой клинической значимости достигнутых гемодинамических сдвигов [3, 4, 5, 15]. Повышение физического компонента (PCS) коррелирует с увеличением повседневной активности, снижением зависимости от посторонней помощи и улучшением двигательных возможностей [3, 7, 8, 21]. Рост психического компонента (MCS) отражает уменьшение тревожно-депрессивных проявлений, повышение мотивации и субъективного ощущения благополучия - факторов, критически важных для долгосрочной приверженности реабилитации [4, 5, 15].

Полученные результаты согласуются с данными исследований, проведённых в более ранние сроки после инсульта, где tVNS демонстрировала способность потенцировать нейропластичность через высвобождение норадреналина и ацетилхолина, а также через подавление нейровоспаления [7, 8, 9, 10, 14, 16]. Однако в отдалённом периоде, когда процессы спонтанного восстановления уже практически исчерпаны, эффект tVNS приобретает особое значение: метод позволяет «перезапустить» компенсаторные механизмы,

оптимизировать перфузию хронически гипоперфузируемых зон и тем самым преодолеть феномен «плато» [18, 19, 20].

Важным практическим аспектом является высокая безопасность методики. Побочные эффекты носили локальный характер и не требовали отмены лечения, что делает tVNS пригодной для широкого применения в амбулаторных условиях у пациентов с хроническими последствиями инсульта [6, 7, 12, 20].

Таким образом, улучшение церебральной гемодинамики под влиянием tVNS выступает не только самостоятельным позитивным результатом, но и патогенетическим звеном, опосредующим повышение качества жизни пациентов в отдалённом периоде ишемического инсульта [15, 18, 20].

Заключение. Курс транскутанной стимуляции блуждающего нерва в комплексной терапии пациентов в отдаленном периоде ишемического инсульта приводит к статистически значимому улучшению показателей церебральной гемодинамики (прирост ЛСК на 14,5 см/с против 5,5 см/с, снижение IR на 0,11 против 0,03) и качества жизни (прирост PCS на 14,2 и MCS на 14,6 баллов против 5,6 и 5,5 баллов соответственно). Метод безопасен и может быть рекомендован для включения в программы долгосрочной реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Адамбаев З.И., Киличев И.А., Сапарбаев К.И. Механизмы нейромодуляции: современные стратегии. Tibbiyotda yangi kun. 2025;10(84):268-278.
2. Адамбаев З.И., Киличев И.А., Худойберганов Н.Ю., Самиев А.С., Пазылова А.С. Коррекция когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях. Журнал Биомедицины и практики. 2025;10(1):185-191.
3. Киличев И.А., Адамбаев З.И., Худайбергенов Н.Ю., Султанова Д.О. Качество жизни и состояние больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований, 2022;5:19-21.
4. Маджидова Е.Н., Адамбаев З.И., Бижанова А.Б. Динамики качества жизни пациентов в остром периоде ишемического инсульта при назначении препарата ксаврон // Бюллютень ассоциации врачей Узбекистана, 2025;3:69-71.
5. Маджидова Е.Н., Адамбаев З.И., Бижанова А.Б. Качество жизни пациентов в остром периоде ишемического инсульта // Nevrologiya, 2025; 3(103): 2-4
6. Badran BW, Brown JC, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, et al. Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). Brain Stimul. 2018;11(4):947-953.
7. Capone F, Miccinilli S, Pellegrino G, Zollo L, Simonetti D, Bressi F, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Boosts Motor Recovery and Neuroplasticity After Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial. Stroke. 2022;53(8):2561-2568.
8. Dawson J, Pierce D, Dixit A, Kimberley TJ, Robertson M, Tarver B, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. Lancet. 2021;397(10284):1545-1553.
9. Domashenko MA, Tanashyan MM, Piradov MA, et al. Influence of transcutaneous vagus nerve stimulation on cognitive functions and neuroplasticity in patients in the recovery period of ischemic stroke. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2023;123(10):18-24.
10. Engineer ND, Kimberley TJ, Prudente CN, Dawson J, Tarver WB, Hays SA. Targeted vagus nerve stimulation for rehabilitation after stroke. Front Neurosci. 2019;13:280.
11. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2019. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022;31(8):106502.

12. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. Brain Stimul. 2015;8(3):624-636.

13. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):439-458.

14. Hulsey DR, Rennaker RL, Kilgard MP. Targeted plasticity with vagus nerve stimulation: lessons learned from basic and clinical research. Neurosci Lett. 2019;707:134301.

15. Liu Y, Zhang L, Wang L, et al. Efficacy of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on post-stroke depression and quality of life: a randomized controlled trial. J Affect Disord. 2023;337:113-120.

16. Meyers EC, Solorzano BR, James J, Ganzer PD, Lai ES, Rennaker RL, et al. Vagus nerve stimulation enhances motor recovery and neuroplasticity after stroke. Stroke. 2018;49(3):710-717.

17. O'Leary OF, O'Brien RM, O'Halloran KD. Vagus nerve stimulation as a potential therapeutic modality for neuroinflammation: a systematic review. J Inflamm Res. 2022;15:2789-2801.

18. Simis M, Battistella LR, Conforto AB, et al. Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on interhemispheric inhibition and motor function in chronic stroke: a randomized sham-controlled trial. Clin Neurophysiol. 2023;150:1-9.

19. Tanashyan MM, Domashenko MA, Piradov MA, et al. Experience of transcutaneous vagus nerve stimulation in complex rehabilitation of patients in the acute period of ischemic stroke. Nevrologicheskii Zhurnal. 2022;27(5):22-28.

20. Vitale SG, Capone F, Di Lazzaro V, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for neurorehabilitation after stroke: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. Front Neurol. 2024;15:1084125.

21. Wu J, Wang Y, Wang Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation combined with task-oriented training promotes motor recovery in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. J Neuroeng Rehabil. 2024;21(1):25.

22. Rizaev Zh. A., Khaidarov N. K. Clinical , epidemiological and etiopathogenetic study of ischemic stroke // Journal of Neurology and Neurosurgical Research. – 2020. – T. 1. – No. 1.

23. Abdullayev Afzal, Kubayev Aziz, Rizayev Jasur . Excitability threshold in neuritis of the lower alveolar nerve. Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 4, pp.238-245

24. Rizaev , Zh., Raimova , M., Boboev , K., & Abdullaeva, M. (2019). Parkinson's: classification, clinical picture and basics of treatment. Stomatologiya , 1(1(74), 64–67

25. Jawad, M., Uthirapathy, S., Altalbawy, F., Oghenemaro, E. F., Rizaev, J., Lal, M., ... & Al-Hamairy, A. K. (2024). Examining the role of antioxidant supplementation in mitigating oxidative stress markers in Alzheimer's disease: a comprehensive review. Inflammopharmacology, 1-20.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Samandarova Maya Ismatillayevna
Independent Researcher
Madjidova Yakutkhon Nabiyevna
Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor
Tashkent State Medical University

NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES RECEIVING CHEMOTHERAPY

For citation: Samandarova Maya Ismatillayevna, Madjidova Yakutkhon Nabiyevna. NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES RECEIVING CHEMOTHERAPY.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390901

ABSTRACT

Objective: To study the spectrum and frequency of neurological symptoms in patients with various hematological malignancies receiving chemotherapy. Materials and Methods: A prospective study was conducted involving 111 patients with hematological malignancies: acute lymphoblastic leukemia (ALL, n=64), acute myeloid leukemia (AML, n=28), and lymphoma (n=19). Various neurological symptoms were assessed, including visual disturbances, cranial nerve disorders, motor dysfunction, reflex abnormalities, and autonomic dysfunction. Results: Statistically significant differences between the groups were identified for the following indicators: nasolabial fold asymmetry (χ^2=6.42; p<0.05), positive pathological reflexes (χ^2=5.78; p<0.05), muscular hypotonia (χ^2=5.78; p<0.05), increased tendon reflexes (χ^2=7.23; p<0.05), and nystagmus (χ^2=6.89; p<0.05). The most frequently observed symptom was orthostatic hypotension, which was detected in 63.5±6.2% of patients with ALL, 51.4±8.7% of patients with AML, and 53.8±15.0% of patients with lymphoma. Conclusion: Patients with different forms of hematological malignancies demonstrate distinct patterns of neurological disorders following chemotherapy, requiring a differentiated approach to neurological monitoring and rehabilitation.

Keywords: chemotherapy, neurological symptoms, hematological malignancies, neurotoxicity, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, lymphoma.

Samandarova Maya Ismatillayevna
Mustaqil izlanuvchi
Madjidova Yakutxon Nabiyevna
Tibbiyot fanlari doktori, professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti

KIMYOTERAPIYA OLGAN GEMATOLOGIK XAVFLI O‘SMALI BEMORLARDA NEVROLOGIK SIMPTOMLAR

ANNOTATSIYA

Tadqiqot maqsadi: Kimyoterapiya olgan turli xil gematologik xavfli o‘smalarga ega bemorlarda nevrologik simptomlarning spektri va uchrashish chastotasini o‘rganish. Materiallar va usullar:

Gematologik xavfli o‘smalarga ega bo‘lgan 111 nafar bemorda prospektiv tadqiqot o‘tkazildi: o‘tkir limfoblast leykoz (O‘LL, n=64), o‘tkir miyeloid leykoz (O‘ML, n=28) va limfoma (n=19). Tadqiqot davomida turli nevrologik simptomlar, jumladan ko‘rish buzilishlari, bosh miya nervlari faoliyati buzilishlari, harakat buzilishlari, reflektor buzilishlar hamda vegetativ disfunksiya baholandi. Natijalar: Guruhlar o‘rtasida quyidagi ko‘rsatkichlar bo‘yicha statistik jihatdan ishonchli farqlar aniqlandi: burun-lab burmasining assimetriyasi (χ^2=6,42; p<0,05), musbat patologik reflekslar (χ^2=5,78; p<0,05), mushak gipotoniyasi (χ^2=5,78; p<0,05), pay reflekslarining jonlanishi (χ^2=7,23; p<0,05) va nistagm (χ^2=6,89; p<0,05). Eng ko‘p uchragan simptom ortostatik gipotenziya bo‘lib, u O‘LL bilan kasallangan bemorlarning 63,5±6,2%ida, O‘ML bilan kasallanganlarning 51,4±8,7%ida va limfoma bilan kasallanganlarning 53,8±15,0%ida kuzatildi. Xulosa: Gematologik xavfli o‘smalarning turli shakllariga ega bemorlarda kimyoterapiyadan keyin nevrologik buzilishlarning turlicha namoyon bo‘lishi kuzatiladi, bu esa nevrologik monitoring va reabilitatsiyada differensial yondashuvni talab qiladi.

Kalit so‘zlar: kimyoterapiya, nevrologik simptomlar, gematologik xavfli o‘smalar, neyrotoksiklik, o‘tkir limfoblast leykoz, o‘tkir miyeloid leykoz, limfoma.

САМАНДАРОВА Мая Исматиллаевна
Соискатель
МАДЖИДОВА Якутхон Набиевна
Доктор медицинских наук, профессор
Ташкентский государственный медицинский университет

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ, ПОЛУЧАВШИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

АННОТАЦИЯ

Цель исследования: изучить спектр и частоту неврологических симптомов у пациентов с различными гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших химиотерапию. Материалы и методы: Проведено проспективное исследование 111 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ, n=64), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, n=28) и лимфома (n=19). Оценивались различные неврологические симптомы, включая нарушения зрения, черепно-мозговые нарушения, двигательные расстройства, рефлекторные нарушения и вегетативную дисфункцию. Результаты: Статистически значимые различия между группами выявлены по следующим показателям: асимметрия носогубной складки (χ^2=6,42; p<0,05), положительные патологические рефлексы (χ^2=5,78; p<0,05), мышечная гипотония (χ^2=5,78; p<0,05), оживление сухожильных рефлексов (χ^2=7,23; p<0,05) и нистагм (χ^2=6,89; p<0,05). Наиболее часто встречающимся симптомом была ортостатическая гипотензия, которая наблюдалась у 63,5±6,2% пациентов с ОЛЛ, 51,4±8,7% с ОМЛ и 53,8±15,0% с лимфомой. Заключение: Пациенты с различными формами гематологических злокачественных новообразований демонстрируют различные паттерны неврологических нарушений после химиотерапии, что требует дифференцированного подхода к неврологическому мониторингу и реабилитации.

Ключевые слова: химиотерапия, неврологические симптомы, гематологические злокачественные новообразования, нейротоксичность, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфома.

ВВЕДЕНИЕ

Химиотерапия-индуцированная нейротоксичность представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений противоопухолевого лечения, значительно влияющее на качество жизни пациентов и функциональные исходы. Неврологические осложнения химиотерапии могут затрагивать как центральную, так и периферическую нервную систему, проявляясь широким спектром симптомов от легких когнитивных нарушений до тяжелых

двигательных расстройств. Частота развития нейротоксичности варьирует в зависимости от типа применяемых химиопрепаратов, их дозы, способа введения и индивидуальной чувствительности пациента.

По данным крупных эпидемиологических исследований, химиотерапия-индуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) развивается у 68,1% пациентов в течение первого месяца после начала лечения, при этом у 60% пациентов симптомы сохраняются через 3 месяца после завершения терапии [1]. Наиболее высокий риск развития нейротоксичности отмечается при использовании препаратов платины (до 85-95% пациентов), таксанов (до 57-83%), винкаалкалоидов (до 57-90%) и ингибиторов протеасом (до 75-80%) [2].

Современные протоколы лечения гематологических злокачественных новообразований включают множество потенциально нейротоксичных препаратов, таких как алкилирующие агенты, антиметаболиты, алкалоиды растений, антибиотики и таргетные препараты. Каждый класс препаратов имеет свой специфический профиль нейротоксичности и механизмы воздействия на нервную систему. Понимание этих механизмов критически важно для разработки стратегий профилактики и лечения неврологических осложнений.

Патофизиология химиотерапия-индуцированной нейротоксичности является многофакторной и включает несколько ключевых механизмов. Прямое токсическое воздействие на нейроны происходит через нарушение микротубулярной системы, митохондриальную дисфункцию, оксидативный стресс и воспалительные реакции [3]. Многие химиопрепараты нарушают аксональный транспорт, что приводит к дегенерации дистальных отделов аксонов по типу "dying-back" нейропатии. Особенно уязвимыми являются длинные аксоны сенсорных нейронов, что объясняет преимущественно сенсорный характер большинства химиотерапия-индуцированных нейропатий [4].

Метотрексат, широко используемый в лечении острого лимфобластного лейкоза, может вызывать как острую, так и хроническую нейротоксичность, включая энцефалопатию, судороги и лейкоэнцефалопатию. Механизм нейротоксичности метотрексата связан с ингибированием дигидрофолатредуктазы, что приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК в быстро делящихся клетках, включая клетки нервной системы. При интратекальном введении метотрексат может вызывать химический арахноидит, проявляющийся головной болью, тошнотой, рвотой и менингеальными симптомами [5]. Хроническая нейротоксичность метотрексата характеризуется развитием лейкоэнцефалопатии с демиелинизацией белого вещества головного мозга, что может приводить к прогрессирующим когнитивным нарушениям и двигательным расстройствам [6].

Винкристин, применяемый в большинстве протоколов лечения гематологических злокачественных новообразований, является одним из наиболее нейротоксичных препаратов, вызывающих периферическую нейропатию практически у всех пациентов при достижении кумулятивной дозы 4-6 мг/м². Винкристин связывается с тубулином и нарушает полимеризацию микротрубочек, что приводит к нарушению аксонального транспорта и дегенерации аксонов [7]. Клинически винкристин-индуцированная нейропатия проявляется дистальными сенсорными нарушениями, слабостью в дистальных отделах конечностей, арефлексией и вегетативными нарушениями, включая запоры, ортостатическую гипотензию и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [8].

Цитарабин в высоких дозах (более 1-3 г/м² за введение) может приводить к мозжечковой токсичности, проявляющейся атаксией, дизартрией и нистагмом. Частота мозжечковой токсичности при использовании высокодозного цитарабина составляет 8-37% и зависит от дозы, возраста пациента и функции почек [9]. Механизм нейротоксичности цитарабина связан с его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в клетках Пуркинье мозжечка, где он метаболизируется до цитозин-арабинозид-трифосфата, вызывающего повреждение ДНК и апоптоз нейронов [10].

Современные таргетные препараты, такие как ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие агенты, также обладают значительным нейротоксическим потенциалом. Бортезомиб, первый ингибитор протеасом, вызывает периферическую

нейропатию у 37-64% пациентов, при этом тяжелая нейропатия 3-4 степени развивается у 5-15% больных [11]. Механизм бортезомиб-индуцированной нейропатии связан с нарушением протеасомной деградации белков в нейронах, что приводит к накоплению поврежденных белков и митохондриальной дисфункции [12]. Талидомид и его аналоги (леналидомид, помалидомид) широко используются в лечении множественной миеломы и могут вызывать дозозависимую периферическую нейропатию. Частота талидомид-индуцированной нейропатии составляет 25-75% и коррелирует с кумулятивной дозой препарата [13]. Механизм нейротоксичности талидомида включает нарушение ангиогенеза в нервной ткани, оксидативный стресс и воспалительные реакции [14].

Препараты платины, хотя и реже используются в гематологии, могут применяться в лечении некоторых лимфом и вызывают тяжелую сенсорную нейропатию. Оксалиплатин вызывает характерную острую нейротоксичность в виде холодовой гиперчувствительности и мышечных спазмов, а также хроническую кумулятивную сенсорную нейропатию [15].

Факторы риска развития химиотерапия-индуцированной нейротоксичности включают возраст (повышенный риск у пациентов старше 60 лет), сопутствующие заболевания (сахарный диабет, алкоголизм, заболевания щитовидной железы), генетические полиморфизмы, влияющие на метаболизм препаратов, и предшествующее лечение нейротоксичными агентами [16].

Диагностика химиотерапия-индуцированной нейропатии основывается на клинической оценке с использованием стандартизированных шкал, таких как шкала NCI-CTC, TNS (Total Neuropathy Score) и CIPN20 (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy questionnaire) [17]. Электронейромиография может использоваться для объективной оценки степени поражения периферических нервов, особенно при планировании продолжения лечения [18]. Профилактика и лечение химиотерапия-индуцированной нейротоксичности остаются сложной задачей. Основными подходами являются модификация доз препаратов, изменение режимов введения и использование нейропротективных средств. Дулоксетин показал эффективность в лечении болевого синдрома при химиотерапия-индуцированной нейропатии [19]. Исследуются возможности применения альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В, габапентиноидов и других нейропротективных агентов [20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ спектра и частоты неврологических симптомов у пациентов с различными формами гематологических злокачественных новообразований, получавших химиотерапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 111 пациентов с верифицированными гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших химиотерапию в гематологическом отделении в период с 2022 по 2024 год. Критерии включения: морфологически и иммунофенотипически подтвержденный диагноз гематологического злокачественного новообразования, возраст от 18 до 75 лет, получение не менее одного курса химиотерапии, отсутствие неврологических заболеваний в анамнезе до начала противоопухолевого лечения, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие первичных или метастатических поражений центральной нервной системы, сопутствующие неврологические заболевания, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, алкогольная или наркотическая зависимость, отказ пациента от участия в исследовании. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от нозологической формы заболевания: группа 1 - пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, n=64), группа 2 - пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ, n=28), группа 3 - пациенты с лимфомой (n=19). Всем пациентам проводилось детальное неврологическое обследование с оценкой следующих параметров: острота зрения с использованием таблиц Сивцева-Головина, оценка функции черепно-мозговых нервов с особым вниманием к асимметрии носогубной складки, двигательные функции с оценкой тремора покоя, мышечного тонуса и наличия дистонических проявлений, рефлекторная сфера

с исследованием глубоких сухожильных рефлексов и патологических рефлексов, координаторные функции с проведением пробы Ромберга и оценкой наличия нистагма, вегетативные функции с измерением артериального давления в положении лежа и стоя для выявления ортостатической гипотензии, чувствительность по типу "перчаток-носков" для диагностики дистальной полинейропатии. Неврологическое обследование проводилось до начала химиотерапии, после каждого курса лечения и в период наблюдения. Для стандартизации оценки использовались международные шкалы оценки нейротоксичности, включая шкалу NCI-CTC версии 5.0. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS 26.0. Применялись методы описательной статистики с вычислением средних значений и стандартных ошибок, критерий χ^2 Пирсона для сравнения качественных показателей между группами, точный критерий Фишера при малых выборках. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 47,2±14,3 года. Мужчины составили 59,5% (n=66), женщины - 40,5% (n=45). Средняя продолжительность наблюдения составила 18,4±6,7 месяцев. Все пациенты получили не менее 4 курсов химиотерапии согласно стандартным протоколам лечения. Анализ неврологических симптомов у пациентов, получавших химиотерапию, выявил высокую частоту различных неврологических нарушений во всех исследуемых группах. Снижение остроты зрения наблюдалось у 50,8±6,4% пациентов с ОЛЛ, у 37,1±8,4% пациентов с ОМЛ и у 30,8±13,9% пациентов с лимфомой, однако различия между группами не достигали статистической значимости ($p>0,05$). Асимметрия носогубной складки, свидетельствующая о поражении лицевого нерва, статистически значимо чаще встречалась у пациентов с ОМЛ (60,0±8,5%) по сравнению с пациентами с ОЛЛ (34,9±6,1%) и лимфомой (38,5±14,6%) ($\chi^2=6,42$; $p<0,05$). Тремор покоя наблюдался у 31,7±6,0% пациентов с ОЛЛ, у 25,7±7,6% пациентов с ОМЛ и у 30,8±13,9% пациентов с лимфомой без статистически значимых различий между группами ($p>0,05$). Положительные патологические рефлексы выявлены у 33,3±6,0% пациентов с ОЛЛ, у 17,1±6,6% пациентов с ОМЛ и у 46,2±15,0% пациентов с лимфомой, с наиболее высокой частотой в группе лимфомы ($\chi^2=5,78$; $p<0,05$). Нарушения чувствительности по типу "перчаток-носков", характерные для дистальной полинейропатии, встречались у 28,6±5,8% пациентов с ОЛЛ, у 31,4±8,1% пациентов с ОМЛ и у 15,4±10,8% пациентов с лимфомой без статистически значимых различий ($p>0,05$). Мышечная гипотония статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов с лимфомой (46,2±15,0%) по сравнению с пациентами с ОЛЛ (33,3±6,0%) и ОМЛ (17,1±6,6%) ($\chi^2=5,78$; $p<0,05$). Мышечная дистония встречалась у 28,6±5,8% пациентов с ОЛЛ, у 31,4±8,1% пациентов с ОМЛ и у 15,4±10,8% пациентов с лимфомой без статистически значимых различий ($p>0,05$). Ортостатическая гипотензия была наиболее частым симптомом во всех группах: у 63,5±6,2% пациентов с ОЛЛ, у 51,4±8,7% пациентов с ОМЛ и у 53,8±15,0% пациентов с лимфомой, однако различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$). Положительная проба Ромберга наблюдалась у 23,8±5,5% пациентов с ОЛЛ, у 37,1±8,4% пациентов с ОМЛ и у 38,5±14,6% пациентов с лимфомой ($p>0,05$). Оживление сухожильных рефлексов статистически значимо чаще встречалось у пациентов с лимфомой (23,1±12,7%) и ОЛЛ (20,6±5,2%) по сравнению с пациентами с ОМЛ (2,9±2,9%) ($\chi^2=7,23$; $p<0,05$). Нистагм (горизонтальный и вертикальный) наиболее часто наблюдался у пациентов с ОМЛ (54,3±8,7%) по сравнению с пациентами с ОЛЛ (39,7±6,3%) и лимфомой (23,1±12,7%) ($\chi^2=6,89$; $p<0,05$).

Таблица 1.

Неврологические симптомы у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших химиотерапию

Неврологические симптомы	**ОЛЛ (n=64)**	**ОМЛ (n=28)**	**Лимфома (n=19)**	**p**
Снижение остроты зрения (%)	50,8±6,4	37,1±8,4	30,8±13,9	>0,05

Неврологические симптомы	**ОЛЛ (n=64)**	**ОМЛ (n=28)**	**Лимфома (n=19)**	**p**
Асимметрия носогубной складки (%)	34,9±6,1	60,0±8,5	38,5±14,6	<0,05
Тремор покоя (%)	31,7±6,0	25,7±7,6	30,8±13,9	>0,05
Положительные патологические рефлексы (%)	33,3±6,0	17,1±6,6	46,2±15,0	<0,05
Нарушения по типу "перчаток-носков" (%)	28,6±5,8	31,4±8,1	15,4±10,8	>0,05
Мышечная гипотония (%)	33,3±6,0	17,1±6,6	46,2±15,0	<0,05
Мышечная дистония (%)	28,6±5,8	31,4±8,1	15,4±10,8	>0,05
Ортостатическая гипотензия (%)	63,5±6,2	51,4±8,7	53,8±15,0	>0,05
Положительная проба Ромберга (%)	23,8±5,5	37,1±8,4	38,5±14,6	>0,05
Оживление сухожильных рефлексов (%)	20,6±5,2	2,9±2,9	23,1±12,7	<0,05
Нистагм (горизонтальный, вертикальный) (%)	39,7±6,3	54,3±8,7	23,1±12,7	<0,05

Примечание: Статистически значимые различия между группами выявлены по следующим показателям: асимметрия носогубной складки (χ^2=6,42; p<0,05), положительные патологические рефлексы (χ^2=5,78; p<0,05), мышечная гипотония (χ^2=5,78; p<0,05), оживление сухожильных рефлексов (χ^2=7,23; p<0,05) и нистагм (χ^2=6,89; p<0,05). По остальным неврологическим симптомам статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют высокую частоту и разнообразие неврологических симптомов у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших химиотерапию. Выявленные различия в профиле нейротоксичности между различными нозологическими формами могут быть обусловлены несколькими факторами. Во-первых, различиями в протоколах химиотерапии - пациенты с ОЛЛ получают интенсивную полихимиотерапию с включением высоких доз метотрексата, винкристина и L-аспарагиназы, что может объяснять высокую частоту ортостатической гипотензии и других вегетативных нарушений. Пациенты с ОМЛ получают цитарабин в высоких дозах, что коррелирует с высокой частотой нистагма и мозжечковых нарушений. Во-вторых, патофизиологическими особенностями заболеваний - различные типы гематологических злокачественных новообразований могут по-разному влиять на нервную систему через паранеопластические механизмы, нарушения гемостаза и иммунные реакции. В-третьих, индивидуальной чувствительностью к нейротоксическим эффектам химиопрепаратов, которая может различаться в зависимости от генетических полиморфизмов, возраста пациентов и сопутствующих заболеваний. Высокая частота асимметрии носогубной складки у пациентов с ОМЛ может быть связана с применением цитарабина, который обладает выраженной нейротоксичностью и может вызывать поражение черепно-мозговых нервов. Преобладание патологических рефлексов и мышечной гипотонии у пациентов с лимфомой может быть обусловлено применением специфических препаратов, таких как ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие агенты, которые имеют особый профиль нейротоксичности. Высокая частота нистагма у пациентов с ОМЛ соответствует известным

данным о мозжечковой токсичности высокодозного цитарабина, который является основным компонентом протоколов лечения данного заболевания. Ортостатическая гипотензия, наблюдавшаяся у большинства пациентов во всех группах, может быть результатом поражения вегетативной нервной системы различными химиопрепаратами, а также следствием общего токсического воздействия химиотерапии на организм. Важно отметить, что многие неврологические симптомы могут развиваться как в острый период лечения, так и в отдаленные сроки, что требует длительного мониторинга пациентов. Некоторые нарушения, такие как периферическая нейропатия и когнитивные расстройства, могут быть необратимыми и значительно влиять на качество жизни пациентов. Современные подходы к профилактике и лечению химиотерапия-индуцированной нейротоксичности включают модификацию доз препаратов, использование нейропротективных средств, физиотерапию и реабилитационные мероприятия.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что пациенты с различными формами гематологических злокачественных новообразований демонстрируют различные паттерны неврологических нарушений после химиотерапии. Наиболее значимые различия выявлены по частоте асимметрии носогубной складки, патологических рефлексов, мышечной гипотонии, оживления сухожильных рефлексов и нистагма. Пациенты с ОМЛ имеют наиболее высокий риск развития мозжечковых нарушений и поражения черепно-мозговых нервов, что связано с применением высокодозного цитарабина. Пациенты с лимфомой чаще демонстрируют признаки поражения центральной нервной системы в виде патологических рефлексов и мышечной гипотонии. Ортостатическая гипотензия является наиболее частым симптомом во всех группах, что указывает на универсальное воздействие химиотерапии на вегетативную нервную систему. Необходимо проведение регулярного неврологического мониторинга всех пациентов, получающих химиотерапию по поводу гематологических злокачественных новообразований, с особым вниманием к специфическим паттернам нейротоксичности для каждой нозологической формы. Требуется разработка дифференцированных программ профилактики и лечения неврологических осложнений с учетом типа заболевания и применяемых химиопрепаратов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение долгосрочных последствий неврологических нарушений, разработку биомаркеров для раннего выявления нейротоксичности и оптимизацию существующих протоколов лечения с целью снижения риска неврологических осложнений.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2014;155(12):2461-2470. doi:10.1016/j.pain.2014.09.020
2. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Nat Rev Neurol. 2010;6(12):657-666. doi:10.1038/nrneurol.2010.160
3. Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. Br J Anaesth. 2017;119(4):737-749. doi:10.1093/bja/aex229
4. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2008;13(1):27-46. doi:10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x
5. Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaehde U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. Chemotherapy. 2003;49(1-2):92-104. doi:10.1159/000069773
6. Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol. 1998;16(5):1712-1722. doi:10.1200/JCO.1998.16.5.1712

7. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. Neuro Oncol. 2012;14 Suppl 4:iv45-iv54. doi:10.1093/neuonc/nos203
8. Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, et al. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. J Peripher Nerv Syst. 2015;20(1):37-46. doi:10.1111/jns.12114
9. Baker WJ, Royer GL Jr, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. J Clin Oncol. 1991;9(4):679-693. doi:10.1200/JCO.1991.9.4.679
10. Hwang TL, Yung WK, Estey EH, Fields WS. Central nervous system toxicity with high-dose Ara-C. Neurology. 1985;35(9):1475-1479. doi:10.1212/wnl.35.10.1475
11. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. J Clin Oncol. 2006;24(19):3113-3120. doi:10.1200/JCO.2005.04.7779
12. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. Blood. 2008;112(5):1593-1599. doi:10.1182/blood-2008-04-149385
13. Cavaletti G, Beronio A, Reni L, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. Neurology. 2004;62(12):2291-2293. doi:10.1212/01.wnl.0000130495.89470.18
14. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, et al. Thalidomide-induced neuropathy. Neurology. 2002;59(12):1872-1875. doi:10.1212/01.wnl.0000037480.59194.85
15. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. Cancer Treat Rev. 2008;34(4):368-377. doi:10.1016/j.ctrv.2008.01.003
16. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014;32(18):1941-1967. doi:10.1200/JCO.2013.54.0914
17. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. Eur J Cancer. 2005;41(8):1135-1139. doi:10.1016/j.ejca.2005.02.012
18. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. Ann Oncol. 2013;24(2):454-462. doi:10.1093/annonc/mds329
19. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(13):1359-1367. doi:10.1001/jama.2013.2813
20. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(28):3325-3348. doi:10.1200/JCO.20.01399

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

NURMUHAMEDOVA M.A.
Associate Professor, PhD in Medicine
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

NEUROLOGICAL AND COGNITIVE DISORDERS ASSOCIATED WITH BURNOUT SYNDROME IN PHYSICIANS: AN INTERGROUP COMPARATIVE ASPECT

For citation: Nurmuhamedova M.A. Neurological and cognitive disorders associated with burnout syndrome in physicians: an intergroup comparative aspect.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390923

ABSTRACT

The aim of the study was to identify neurological and cognitive impairments associated with burnout syndrome in physicians of different specialties, as well as to determine intergroup differences. The study included neurologists, therapists, and pediatricians, whose level of burnout was assessed using standardized questionnaires (MBI, SVI), along with neuropsychological testing. The results demonstrated that burnout syndrome is accompanied by pronounced neurological manifestations (headaches, sleep disturbances, autonomic dysfunctions) and cognitive impairments (reduced attention, memory decline, and slowed thought processes). Intergroup analysis revealed specific patterns: neurologists predominantly exhibited headaches and moderate cognitive deficits; therapists showed asthenic manifestations and reduced information processing speed; pediatricians demonstrated pronounced autonomic disorders and deficits in working memory.Conclusion: Burnout syndrome exerts a complex impact on the neurological and cognitive domains of physicians, and the identified intergroup differences highlight the necessity of developing differentiated preventive and corrective programs depending on professional specialization.

Keywords: burnout syndrome, physicians, neurological disorders, cognitive disorders, intergroup comparative analysis, occupational stress.

NURMUHAMEDOVA M.A.
Dotsent, tibbiyot fanlari nomzodi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O‘zbekiston

NEVROLOGIK VA KOGNITIV BUZILISHLAR, EMOTSIONAL KUYISH SINDROMI BILAN ASSOTSIYATSIYALANGAN SHIFOKORLARDA: GURUHLARARO TAQQOSLASH ASPEKTI

ANNOTATSIYA

Tadqiqotning maqsadi turli mutaxassislikdagi shifokorlarda emotsional kuyish sindromi bilan bog‘liq nevrologik va kognitiv buzilishlarni aniqlash hamda guruhlararo farqlarni belgilashdan iborat bo‘ldi. Tadqiqotga nevrologlar, terapevtlar va pediatrlar jalb qilindi, ularda emotsional kuyish darajasi standartlashtirilgan so‘rovnomalar (MBI, SVI) yordamida baholandi, shuningdek neyropsixologik testlar o‘tkazildi.Natijalar shuni ko‘rsatdiki, emotsional kuyish sindromi yaqqol nevrologik namoyonlar (bosh og‘rig‘i, uyqu buzilishlari, vegetativ disfunktsiyalar) va kognitiv buzilishlar

(diqqatning pasayishi, xotira susayishi, fikrlash jarayonlarining sekinlashishi) bilan kechadi. Guruhlararo tahlil buzilishlarning o‘ziga xosligini aniqladi: nevrologlarda bosh og‘rig‘i va o‘rtacha kognitiv yetishmovchiliklar ustun bo‘ldi, terapevtlarda — astenik namoyonlar va axborotni qayta ishlash tezligining pasayishi, pediatrlarda esa — yaqqol vegetativ buzilishlar va operativ xotira yetishmovchiligi kuzatildi. Emotsional kuyish sindromi shifokorlarning nevrologik va kognitiv sohalariga kompleks ta’sir ko‘rsatadi, aniqlangan guruhlararo farqlar esa kasbiy ixtisoslikka qarab differensial profilaktika va korreksion dasturlar ishlab chiqish zarurligini ta’kidlaydi.
Kalit so‘zlar: emotsional kuyish sindromi, shifokorlar, nevrologik buzilishlar, kognitiv buzilishlar, guruhlararo taqqoslash tahlili, kasbiy stress.

НУРМУХАМЕДОВА М.А.
Доцент, кандидат медицинских наук
Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СИНДРОМОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У ВРАЧЕЙ: МЕЖГРУППОВОЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АСПЕКТ

АННОТАЦИЯ

Цель исследования заключалась в выявлении неврологических и когнитивных нарушений, ассоциированных с синдромом эмоционального выгорания у врачей различных специальностей, а также в определении межгрупповых различий. В исследование были включены врачи-неврологи, терапевты и педиатры, у которых проводилась оценка уровня эмоционального выгорания с использованием стандартизированных опросников (MBI, SVI), а также нейропсихологическое тестирование. Результаты показали, что синдром эмоционального выгорания сопровождается выраженными неврологическими проявлениями (головные боли, нарушения сна, вегетативные дисфункции) и когнитивными нарушениями (снижение внимания, памяти, замедление мыслительных процессов). Межгрупповой анализ выявил специфику нарушений: у неврологов преобладали головные боли и умеренные когнитивные дефициты, у терапевтов — астенические проявления и снижение скорости обработки информации, у педиатров — выраженные вегетативные расстройства и дефициты оперативной памяти. Заключение: синдром эмоционального выгорания оказывает комплексное влияние на неврологическую и когнитивную сферу врачей, а выявленные межгрупповые различия подчеркивают необходимость разработки дифференцированных профилактических и коррекционных программ в зависимости от профессиональной специализации.
Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, врачи, неврологические расстройства, когнитивные нарушения, межгрупповой сравнительный анализ, профессиональный стресс.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром эмоционального выгорания рассматривается как одно из наиболее значимых профессионально обусловленных состояний, оказывающих влияние на здоровье медицинских работников. В последние десятилетия он привлекает внимание исследователей благодаря своей высокой распространённости и негативному воздействию на качество профессиональной деятельности врачей. Наряду с психоэмоциональными изменениями, синдром выгорания сопровождается неврологическими проявлениями и когнитивными дисфункциями, которые существенно снижают эффективность клинического мышления и принятия решений.

Особый интерес представляет изучение данных нарушений в сравнительном аспекте у врачей различных специальностей, поскольку профессиональная нагрузка, характер контакта с пациентами и специфика клинических задач формируют различный профиль когнитивных и

неврологических изменений. Анализ этих различий позволяет не только глубже понять патогенез синдрома эмоционального выгорания, но и разработать дифференцированные профилактические и коррекционные программы, направленные на сохранение профессионального здоровья медицинских работников.

Исследования последних десятилетий подтверждают, что синдром эмоционального выгорания является значимым фактором риска для когнитивного и неврологического здоровья врачей. По данным систематического обзора и метаанализа (Gavelin, Domellöf, Åström, & Nelson, 2022), синдром эмоционального выгорания сопровождается нарушениями памяти, внимания и исполнительных функций. В исследовании Martino и соавт. (2020) показано, что у врачей с выгоранием чаще фиксируются когнитивные дефициты и ассоциированные психоэмоциональные расстройства. Сравнительный анализ, проведённый Renaud, Lacroix и Desrumaux (2026), выявил расхождения между объективными и субъективными оценками исполнительных функций, что подчёркивает необходимость комплексного подхода к диагностике когнитивных нарушений при выгорании.

В ряде работ отмечается, что эмоциональное выгорание сопровождается нарушениями внимания, памяти и исполнительных функций, что снижает эффективность клинического мышления и принятия решений. Исследования, проведённые в Европе и США, указывают на связь между хроническим стрессом и изменениями в префронтальной коре, гиппокампе и структурах лимбической системы, что объясняет формирование когнитивных дефицитов.

Неврологические проявления синдрома выгорания включают головные боли напряжения, нарушения сна, вегетативные дисфункции и астенический синдром. Эти симптомы рассматриваются как результат дисбаланса нейромедиаторных систем (серотонинергической, дофаминергической) и активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Сравнительные исследования показывают, что профиль когнитивных и неврологических нарушений варьирует в зависимости от медицинской специальности. Так, у врачей, работающих с детьми, чаще фиксируются выраженные дефициты памяти и внимания, тогда как у терапевтов преобладают астенические проявления и снижение скорости обработки информации. У неврологов отмечаются нарушения сна и когнитивной гибкости, что связано с высокой интеллектуальной нагрузкой и постоянным контактом с пациентами, имеющими сложные клинические случаи.

Таким образом, современная литература подтверждает, что синдром эмоционального выгорания оказывает комплексное воздействие на когнитивную и неврологическую сферу врачей, а сравнительный анализ межгрупповых различий позволяет выявить специфические механизмы и факторы риска, требующие дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

выявить особенности неврологических и когнитивных расстройств, ассоциированных с синдромом эмоционального выгорания у врачей различных специальностей, и провести межгрупповой сравнительный анализ для определения факторов риска и клинической значимости выявленных нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в формате кросс-секционного анализа, направленного на выявление неврологических симптомов и когнитивных нарушений у врачей различных специальностей. В исследовании приняли участие 150 врачей: распределенных по группам неврологи — 62,(41,3%) терапевты — 48(32%), педиатры — 40.(26,6%). Критериями включения были стаж профессиональной деятельности не менее 3 лет; отсутствие тяжёлых соматических заболеваний и диагностированных психических расстройств; добровольное информированное согласие на участие. Основными методами исследования были- неврологический опросник — стандартизированный инструмент, включающий вопросы о головных болях, головокружениях, нарушениях сна, парестезиях, вегетативных проявлениях и других жалобах, связанных с функциональным состоянием нервной системы. Ответы фиксировались по шкале Лайкерта (от «никогда» до «постоянно»). Неврологический осмотр — проводился по стандартной клинической схеме. Когнитивный опросник по шкале Лайкерта — включал 9

вопросов, направленных на оценку внимания, памяти, скорости выполнения задач, мышления и речевых функций. Каждый пункт оценивался по пятибалльной шкале (1 — никогда, 5 — постоянно). Опросники заполнялись врачами самостоятельно, а неврологический осмотр проводился специалистом-неврологом в условиях клинического приёма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведённого анализа были получены данные о состоянии неврологических и когнитивных функций у трёх групп врачей — неврологов, терапевтов и педиатров. Результаты представлены в виде средних баллов по шкале Лайкерта (1–5), а также рассчитаны суммарные показатели и индексы, позволяющие количественно оценить выраженность жалоб и нарушений. Для интерпретации использовались следующие критерии: по когнитивным функциям: средний балл ≤2,0 — норма; 2,1–3,5 — умеренные нарушения; ≥3,6 — выраженные нарушения; по неврологическому опроснику: сумма ≤15 баллов — лёгкие жалобы; 16–30 баллов — умеренные проявления; ≥31 балл — выраженные нарушения.

Таким образом, анализ позволил выявить как субъективные жалобы (опросники), так и объективные признаки (неврологический осмотр), а также определить степень выраженности нарушений в каждой группе врачей.

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСНИКА.

Группа врачей	Средняя сумма баллов	Индекс (сумма/9)	Интерпретация
Неврологи	30	3,3	Умеренные проявления (на границе с выраженными)
Терапевты	26	2,9	Умеренные проявления
Педиатры	23	2,6	Умеренные проявления (ближе к лёгким)

У неврологов сумма баллов составила 30, что соответствует умеренным проявлениям, однако индекс (3,3) указывает на тенденцию к выраженным нарушениям. У терапевтов сумма баллов — 26, индекс 2,9, что соответствует умеренным проявлениям. У педиатров сумма баллов — 23, индекс 2,6, что ближе к нижней границе умеренных нарушений, чаще фиксировались лёгкие жалобы

ТАБЛИЦА 2. СУММАРНЫЙ ИНДЕКС НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

Группа врачей	Средний индекс	Интерпретация
Неврологи	3,3	Умеренные нарушения (с тенденцией к выраженным)
Терапевты	2,9	Умеренные нарушения
Педиатры	2,6	Умеренные нарушения (ближе к норме)

У неврологов сумма баллов составила 30, что соответствует умеренным проявлениям, однако индекс (3,3) указывает на тенденцию к выраженным нарушениям. У терапевтов сумма баллов — 26, индекс 2,9, что соответствует умеренным проявлениям. У педиатров сумма баллов — 23, индекс 2,6, что ближе к нижней границе умеренных нарушений, чаще фиксировались лёгкие жалобы.

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ (ШКАЛА ЛАЙКЕРТА 1–5)

Когнитивное нарушение	Неврологи (n=62) Средний балл	Терапевты (n=48) Средний балл	Педиатры (n=40) Средний балл

Отвлекаемость во время работы	3,4	3,0	2,7
Трудности при сосредоточении	3,6	3,2	2,8
Снижение скорости выполнения задач	3,2	2,9	2,6
Забывчивость обязанностей	3,1	2,8	2,5
Трудности воспроизведения информации	3,5	3,0	2,7
Замедленность мышления	3,3	2,9	2,6
Трудности при принятии решений	3,4	3,1	2,7
Затруднения в подборе слов	3,0	2,7	2,4
Снижение ясности речи	3,2	2,8	2,5

У неврологов наиболее выражены жалобы на память (3,6) и нарушения сна (3,5), что соответствует умеренным–выраженным нарушениям. У терапевтов чаще встречались нарушения концентрации внимания (3,2) и жалобы на сон (3,1). У педиатров показатели ниже, но сохраняется тенденция к когнитивным и вегетативным жалобам (2,7–2,9).

ТАБЛИЦА 4. СУММАРНЫЙ ИНДЕКС КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Группа врачей	Средняя сумма баллов (9 вопросов)	Индекс (сумма/9)	Интерпретация
Неврологи	31	3,4	Умеренные когнитивные нарушения (на границе с выраженными)
Терапевты	27	3,0	Умеренные когнитивные нарушения
Педиатры	23	2,6	Умеренные когнитивные нарушения (ближе к норме)

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что синдром эмоционального выгорания у врачей сопровождается как субъективными жалобами, так и объективными неврологическими и когнитивными нарушениями. Наибольшая выраженность симптомов отмечена у группы неврологов, что может быть связано с высокой интеллектуальной нагрузкой, необходимостью постоянного анализа сложных клинических случаев и эмоциональным напряжением при работе с тяжёлыми пациентами.

У терапевтов преобладали жалобы на нарушения концентрации внимания и вегетативные проявления, что отражает специфику их деятельности — большой поток пациентов, необходимость многозадачности и частые стрессовые ситуации. У педиатров показатели были ниже, однако сохранялась тенденция к когнитивным жалобам (забывчивость, снижение скорости выполнения задач), что может быть связано с эмоциональной вовлечённостью в работу с детьми и родителями. Сравнение данных неврологического осмотра и опросников показывает взаимное подтверждение: субъективные жалобы на память, внимание и сон

коррелируют с объективными признаками (анизорефлексия, нарушения чувствительности, признаки токсической полиневропатии). Это подчёркивает необходимость комплексного подхода к диагностике эмоционального выгорания, включающего как психологические, так и неврологические методы оценки. Результаты согласуются с данными литературы, где отмечается, что эмоциональное выгорание у врачей сопровождается когнитивными нарушениями, снижением внимания и памяти, а также соматоневрологическими проявлениями. Практическая значимость исследования заключается в том, что выявленные нарушения требуют не только психогигиенических мер, но и углублённого неврологического обследования (ЭЭГ, ЭМГ, вызванные потенциалы, HRV, лабораторные исследования, полисомнография) для своевременной коррекции и профилактики профессионального истощения

ВЫВОДЫ

1.Эмоциональное выгорание у врачей сопровождается как субъективными жалобами, так и объективными неврологическими и когнитивными нарушениями.

2.Наибольшая выраженность симптомов отмечена у неврологов, что связано с высокой интеллектуальной и эмоциональной нагрузкой.

3.У терапевтов преобладают нарушения внимания и вегетативные проявления, отражающие специфику их многозадачной деятельности.

4.У педиатров выявлены умеренные когнитивные нарушения, ближе к норме, однако сохраняется тенденция к забывчивости и снижению скорости выполнения задач.

5.Субъективные жалобы (память, внимание, сон) коррелируют с объективными признаками (анизорефлексия, нарушения чувствительности, токсическая полиневропатия), что подтверждает необходимость комплексной диагностики.

6.Практическая значимость исследования заключается в обосновании необходимости мультидисциплинарного подхода к профилактике и коррекции эмоционального выгорания, включающего психогигиенические меры и углублённое неврологическое обследование.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Маслач К., Лейтер М.П. Выгорание: цена заботы. — Нью-Йорк: Malor Books, 2016. — 280 с.
2. Шауфели В.Б., Энцман Д. Компаньон по изучению и практике синдрома выгорания: критический анализ. — Лондон: Taylor & Francis, 1998. — 230 с.
3. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11): синдром выгорания как феномен, связанный с трудовой деятельностью. — Женева: WHO, 2019.
4. Montgomery A., Panagopoulou E., Esmail A., Richards T., Maslach C. Burnout in healthcare: the case for organizational change // BMJ. — 2019. — Vol. 366. — Article l4774. — DOI: 10.1136/bmj.l4774.
5. Salvagioni D.A.J., Melanda F.N., Mesas A.E., González A.D., Gabani F.L., Andrade S.M. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies // PLoS One. — 2017. — Vol. 12, No. 10. — e0185781. — DOI: 10.1371/journal.pone.0185781.
6. Shanafelt T.D., Noseworthy J. Executive leadership and physician well-being: nine organizational strategies to promote engagement and reduce burnout // Mayo Clinic Proceedings. — 2017. — Vol. 92, No. 1. — P. 129–146. — DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.10.004.
7. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. — СПб.: Питер, 2008. — 336 с.
8. Кокорина Н.А., Сорокина Е.В. Эмоциональное выгорание врачей: клинические проявления и пути коррекции // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2020. — Т. 12, № 4. — С. 45–52. — DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-45-52.

9. Суханов Д.С., Киселёва Т.В. Когнитивные нарушения при синдроме эмоционального выгорания у медицинских работников // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — Т. 121, № 6. — С. 72–78. — DOI: 10.17116/jnevro202112106172.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

SAVKIN Aleksandr Vladimirovich
PhD
Tashkent State Medical University
Republican Specialized Scientific and Practical Medical
Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Tashkent
ABDUSATTOROV Oybek Kobylovich
PhD
Republican Specialized Scientific and Practical Medical
Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Tashkent

MOLECULAR-GENETIC FEATURES OF THE DIAGNOSIS AND TARGETED THERAPY OF SOFT TISSUE SARCOMAS (LITERATURE REVIEW)

For citation: Savkin Aleksandr Vladimirovich, Abdusattorov Oybek Kobylovich. Molecular-genetic features of the diagnosis and targeted therapy of soft tissue sarcomas (literature review).

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390944

ABSTRACT

Introduction: Soft tissue sarcomas are a heterogeneous group of rare malignant mesenchymal neoplasms comprising more than 70 histological entities with overlapping morphology, which complicates differential diagnosis based on light microscopy and routine immunohistochemistry alone. In the 5th edition of the WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumours (2020), genetic alterations have been elevated to the rank of defining diagnostic criteria. Objective: To systematize current world-literature data on molecular-genetic markers, diagnostic methods and targeted therapy of the main soft tissue sarcoma subtypes and to define their place in the diagnostic and treatment algorithm in the context of the WHO 2020 classification. Materials and Methods: An analytical literature review was performed using the PubMed/MEDLINE databases, the ESMO–EURACAN–GENTURIS and NCCN clinical guidelines and the 5th edition of the WHO classification over the period 2002–2025; priority was given to primary sources in peer-reviewed journals. Results: For most subtypes, characteristic markers have been established — fusion genes, driver mutations and amplifications detectable by FISH, RT-PCR, next-generation sequencing and surrogate immunohistochemistry. Decoding of these drivers enabled the introduction of targeted therapy: KIT/PDGFRA inhibitors in gastrointestinal stromal tumours, TRK inhibitors in NTRK-rearranged sarcomas, tazemetostat in epithelioid sarcoma and cell therapy in synovial sarcoma. Conclusion: Molecular-genetic testing is an integral component of diagnosis; the same marker often serves a dual — diagnostic and predictive — role, which justifies its early integration into a multistep patient-management strategy.

Keywords: soft tissue sarcomas, molecular diagnostics, fusion genes, targeted therapy, WHO classification.

SAVKIN Aleksandr Vladimirovich
PhD
Toshkent davlat tibbiyot universiteti
Bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va immunologiyasi bo'yicha
Respublika ixtisoslashgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent sh.
ABDUSATTOROV Oybek Kobylovich
PhD
Bolalar gematologiyasi, onkologiyasi va immunologiyasi bo'yicha
Respublika ixtisoslashgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent sh.

YUMSHOQ TO'QIMA SARKOMALARINI DIAGNOSTIKA QILISH VA TARGET TERAPIYASINING MOLEKULYAR-GENETIK XUSUSIYATLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

ANNOTATSIYA

Kirish: Yumshoq to'qima sarkomalari — nodir uchraydigan xavfli mezenximal o'smalarning geterogen guruhi bo'lib, morfologik belgilari bir-biriga o'xshash 70 dan ortiq nozologik shaklni o'z ichiga oladi; bu esa yorug'lik mikroskopiyasi va odatiy immunogistokimyo asosida differensial tashxisni qiyinlashtiradi. JSSTning yumshoq to'qima va suyak o'smalari tasnifining 5-nashrida (2020) genetik o'zgarishlar tashxisning belgilovchi mezonlari darajasiga ko'tarilgan, molekulyar markerlar esa nafaqat verifikatsion va prognostik, balki prediktiv ahamiyatga ham ega bo'lgan. Maqsad: Yumshoq to'qima sarkomalarining asosiy kichik turlari bo'yicha molekulyar-genetik markerlar, tashxis usullari va maqsadli terapiya to'g'risidagi jahon adabiyoti ma'lumotlarini tizimlashtirish va ularning JSST 2020 tasnifi doirasidagi tashxis-davolash algoritmidagi o'rnini aniqlash. Material va metodlar: PubMed/MEDLINE ma'lumotlar bazalari, ESMO–EURACAN–GENTURIS va NCCN klinik tavsiyalari hamda JSST tasnifining 5-nashri bo'yicha 2002–2025 yillar davomida analitik adabiyot sharhi o'tkazildi; ustuvorlik taqrizdan o'tgan jurnallardagi birlamchi manbalarga berildi. Natijalar: Aksariyat kichik turlar uchun xarakterli markerlar — ximerik genlar, drayver mutatsiyalar va amplifikatsiyalar aniqlangan bo'lib, ular FISH, ORT-PZR, yangi avlod sekvenatsiyasi va surrogat immunogistokimyo usullari bilan aniqlanadi. Drayverlarning ochib berilishi maqsadli terapiyani joriy etishga imkon berdi: oshqozon-ichak stromal o'smalarida KIT/PDGFRA ingibitorlari, NTRK-sarkomalarida TRK ingibitorlari, epitelioid sarkomada tazemetostat, sinovial sarkomada hujayrali terapiya. Xulosa: Molekulyar-genetik tekshiruv tashxisning ajralmas qismidir; bitta markerning o'zi ko'pincha ikki yoqlama — tashxis va prediktiv — rolni bajaradi, bu esa uni bemorni olib borishning ko'p bosqichli strategiyasiga erta jalb qilishni asoslaydi.

Kalit so‘zlar: yumshoq to'qima sarkomalari, molekulyar tashxis, ximerik genlar, maqsadli terapiya, JSST tasnifi.

САВКИН Александр Владимирович
PhD
Ташкентский государственный медицинский университет
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, г. Ташкент
АБДУСАТТОРОВ Ойбек Кобылович
PhD
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, г. Ташкент

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

АННОТАЦИЯ

Введение: Саркомы мягких тканей — гетерогенная группа редких злокачественных мезенхимальных новообразований, включающая более 70 нозологических форм с перекрывающейся морфологией, что затрудняет дифференциальную диагностику на основании световой микроскопии и рутинной иммуногистохимии. В 5-м издании классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ (2020) генетические нарушения возведены в ранг определяющих диагностических критериев, а молекулярные маркеры приобрели не только верифицирующее и прогностическое, но и предиктивное значение. Цель: Систематизировать современные данные мировой литературы о молекулярно-генетических маркерах, методах диагностики и таргетной терапии основных подтипов сарком мягких тканей и определить их место в диагностико-лечебном алгоритме с учётом классификации ВОЗ 2020 г. Материалы и методы: Проведён аналитический обзор литературы по базам данных PubMed/MEDLINE, клиническим рекомендациям ESMO–EURACAN–GENTURIS и NCCN, а также 5-му изданию классификации ВОЗ за период 2002–2025 гг.; приоритет отдавался первоисточникам в рецензируемых журналах. Результаты: Для большинства подтипов установлены характерные маркеры — химерные гены, драйверные мутации и амплификации, детектируемые методами FISH, ОТ-ПЦР, секвенирования нового поколения и суррогатной иммуногистохимии. Расшифровка драйверов обеспечила внедрение таргетной терапии: ингибиторов KIT/PDGFRA при гастроинтестинальных стромальных опухолях, ингибиторов TRK при NTRK-саркомах, таземетостата при эпителиоидной саркоме, клеточной терапии при синовиальной саркоме. Заключение: Молекулярно-генетическое тестирование является неотъемлемым компонентом диагностики; один и тот же маркер часто выполняет двойную — диагностическую и предиктивную — роль, что обосновывает его раннюю интеграцию в многоэтапную стратегию ведения больного.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, молекулярная диагностика, химерные гены, таргетная терапия, классификация ВОЗ.

Саркомы мягких тканей представляют собой гетерогенную группу относительно редких злокачественных новообразований мезенхимального происхождения, составляющих около 1 % всех злокачественных опухолей у взрослых и до 7–8 % — у детей. Национальные данные Узбекистана: 3 043 новых случая СМТ за 2015–2022 гг., медианный возраст ≈51 год, 57 % мужчин в 2022 г., выраженный региональный градиент с максимумом в г. Ташкенте, на область головы и шеи приходится 5–15 % всех сарком, из них ≈80 % — мягкотканные; ведущие подобласти — лицо и волосистая часть головы, шея, полость рта, синоназальная область. Гистологическая классификация насчитывает более 70 нозологических форм, многие из которых обладают перекрывающимися морфологическими признаками, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику на основании только световой микроскопии и рутинной иммуногистохимии [14, 20]. За последние два десятилетия молекулярная патология коренным образом изменила подход к верификации сарком. Идентификация специфических хромосомных транслокаций, химерных транскриптов, точечных драйверных мутаций и амплификаций позволила не только повысить точность диагностики, но и выделить целый ряд новых нозологических единиц. В 5-м издании классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ (2020) генетические нарушения возведены в ранг определяющих диагностических критериев, а часть опухолей формально отнесена к категории «молекулярно-определяемых» (molecularly defined) сущностей [14, 20]. Молекулярные маркеры имеют не только верифицирующее и прогностическое, но во многих случаях предиктивное значение, определяя чувствительность опухоли к таргетным препаратам. За эталонным примером гастроинтестинальных стромальных опухолей и ингибиторов тирозинкиназ последовало внедрение целого ряда молекулярно-направленных препаратов при других подтипах сарком [4, 6, 7]. В связи с этим систематизация мировых данных о молекулярно-генетических особенностях диагностики и таргетной терапии сарком мягких тканей представляется актуальной задачей как для морфологов, так и для клинических онкологов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Систематизировать современные данные мировой научной литературы о молекулярно-генетических маркерах, методах диагностики и таргетной терапии основных подтипов сарком мягких тканей и определить их место в современном диагностико-лечебном алгоритме с учётом классификации ВОЗ 2020 г.

Материалы и методы: Проведён аналитический обзор научной литературы по базам данных PubMed/MEDLINE, а также официальных документов и клинических рекомендаций. Поиск выполнялся по ключевым словам: «soft tissue sarcoma», «molecular diagnostics», «fusion gene», «targeted therapy», «FISH», «next-generation sequencing», «immunohistochemistry», «WHO classification», «head and neck sarcoma», «maxillofacial sarcoma» и их сочетаниям. Анализировались оригинальные исследования, регистрационные клинические исследования фаз II–III, систематические обзоры, мета-анализы, 5-е издание классификации опухолей ВОЗ (2020), а также клинические рекомендации ESMO–EURACAN–GENTURIS и NCCN. Приоритет отдавался первоисточникам в рецензируемых журналах (New England Journal of Medicine, Lancet, Lancet Oncology, American Journal of Surgical Pathology, Modern Pathology, Nature Genetics и др.). Глубина анализа охватывала преимущественно период 2002–2025 гг. [9, 14, 20]. Числовые показатели эффективности терапии приведены в соответствии с данными первоисточников с указанием 95 % доверительных интервалов (ДИ) при их наличии; как обзор литературы, настоящая работа не предполагает первичной статистической обработки собственных клинических данных.

Результаты. Часть I. Молекулярные маркеры и методы диагностики

Молекулярная детекция опирается на несколько взаимодополняющих технологий. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) применяется с break-apart-зондами (EWSR1, SS18, FUS, ALK, PDGFB), fusion- и amplification-зондами (MDM2/CDK4, MYC); метод применим к парафиновым срезам, но даёт ложноотрицательные результаты при криптических и внутрихромосомных слияниях и не идентифицирует ген-партнёр [20]. ОТ-ПЦР детектирует конкретные химерные транскрипты, однако требует предварительного знания искомого транскрипта и сохранности РНК. NGS (таргетные ДНК-панели и РНК-секвенирование) выявляет химерные гены с открытым набором партнёров и является методом выбора при вариабельных генах-партнёрах (NTRK, BCOR, ROS1) [20]. Иммуногистохимия (ИГХ) служит доступным суррогатом молекулярных нарушений (STAT6, MDM2/CDK4, INI1/SMARCB1, ALK, MUC4, DDIT3, TFE3, H3K27me3, SS18-SSX, CAMTA1, миогенин и др.), но при вариабельной чувствительности требует подтверждения в спорных случаях [1, 11]. ДНК-метиломное профилирование — новый инструмент: по данным C. Koelsche и соавт., классификатор на основе метилирования достигает высокой точности и особенно полезен в морфологически неразрешимых случаях [12]. Подтипы, преобладающие в области головы и шеи: рабдомиосаркома (у детей 4–10 лет до 40 % локализуется в ГШ-области), ангиосаркома кожи волосистой части головы и лица, недифференцированная плеоморфная саркома.

1. Адипоцитарные опухоли (липосаркомы). Высокодифференцированная (атипичная липоматозная опухоль) и дедифференцированная липосаркома характеризуются амплификацией MDM2 (12q15) и CDK4 (12q13-14) в кольцевых и гигантских маркерных хромосомах. Оптимальный метод — FISH (амплификация MDM2/CDK4 относительно центромеры 12), интерпретируемый, по данным N. Sirvent и соавт., примерно в 90 % образцов и превосходящий количественную ПЦР и ИГХ [17]. Суррогатный маркер — ядерная экспрессия MDM2 и CDK4. Значимость — дифференцировка высокодифференцированной липосаркомы от липом, а дедифференцированной — от недифференцированной плеоморфной саркомы [17, 20]. Миксоидная липосаркома определяется транслокацией t(12;16)(q13;p11) → FUS-DDIT3 (более 95 % случаев), реже t(12;22)(q13;q12) → EWSR1-DDIT3 (менее 5 %); детекция — FISH, ОТ-ПЦР, NGS, суррогат — ядерная экспрессия DDIT3. Плеоморфная липосаркома имеет сложный кариотип без специфической перестройки [20].

2. Синовиальная саркома. Патогномонична транслокация t(X;18)(p11;q11) → SS18-SSX1, SS18-SSX2 или, реже, SS18-SSX4, выявляемая в 90–96 % случаев методами SS18 break-apart FISH и ОТ-ПЦР. Внедрение фьюжн-специфичного антитела SS18-SSX (клон E9X9V) стало

принципиальным достижением: по данным E. Baranov и соавт. на когорте из 400 опухолей оно показало чувствительность 95 % и специфичность 100 %, фактически устранив необходимость подтверждающего молекулярного теста в позитивных случаях [1]. Верификация критична для отличия от злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, солитарной фиброзной опухоли и мезотелиомы [1, 20].

3. Рабдомиосаркома. Практическое следствие анатомии ГШ: малый объём инцизионного биопсийного материала в ЧЛО повышает роль суррогатной ИГХ и РНК-секвенирования как методов, работающих на минимальном образце. Альвеолярная форма несёт транслокации t(2;13)(q36;q14) → PAX3-FOXO1 либо t(1;13)(p36;q14) → PAX7-FOXO1; около 85 % гистологически диагностированных опухолей содержат характерные химерные гены. Статус слияния имеет важнейшее прогностическое значение: фьюжн-позитивные опухоли агрессивны, фьюжн-негативные по прогнозу приближаются к эмбриональному варианту [20]. Эмбриональная рабдомиосаркома специфической транслокации не имеет, характеризуясь потерей гетерозиготности 11p15.5, мутациями RAS-пути и TP53. Веретеноклеточная и склерозирующая формы у детей ассоциированы со слияниями VGLL2/NCOA2, а у взрослых и при склерозирующем варианте — с неоморфной мутацией MYOD1 p.L122R, определяющей агрессивный подтип и требующей выявления секвенированием [20].

4. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). ГИСО (GIST) подразделяются на молекулярно-определяемые группы: около 80 % несут мутации KIT (чаще экзон 11), примерно 7 % — мутации PDGFRA, остальные относятся к «дикому типу» (SDH-дефицитные опухоли, редкие драйверы NF1, BRAF, NTRK) [20]. Мутации KIT и PDGFRA взаимоисключающи. Диагностика основана на ИГХ (CD117/KIT, DOG1) и секвенировании; при отсутствии мутаций KIT/PDGFRA показана ИГХ SDHB. Мутационный статус имеет ключевое предиктивное значение (см. часть II) [9].

5. Сосудистые опухоли (ангиосаркома). Вторичные (постлучевые и ассоциированные с лимфедемой) ангиосаркомы характеризуются высокоуровневой амплификацией MYC (8q24), выявляемой FISH или ИГХ, что надёжно отличает постлучевую ангиосаркому от атипичной сосудистой пролиферации. Встречается ко-амплификация FLT4 (VEGFR3), ассоциированная с неблагоприятным прогнозом, а также мутации KDR, PTPRB и PLCG1 [20]. Эндотелиальная природа подтверждается экспрессией CD31, ERG и CD34.

6. Транслокационные саркомы с участием гена EWSR1. Альвеолярная мягкотканная саркома определяется несбалансированной транслокацией der(17)t(X;17)(p11;q25) → ASPSCR1-TFE3; суррогат — ядерная экспрессия TFE3. Светлоклеточная саркома несёт EWSR1-ATF1 либо EWSR1-CREB1; молекулярный тест решает дифференцировку с меланомой, иммунофенотипически идентичной (S100, HMB45, Melan A), но без перестроек EWSR1 [20]. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль характеризуется t(11;22)(p13;q12) → EWSR1-WT1; чувствительность FISH около 91 %, ОТ-ПЦР — около 93 %. Следует подчеркнуть, что EWSR1 участвует в формировании химерных генов при множестве опухолей (саркома Юинга, светлоклеточная саркома, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, миксоидная хондросаркома), поэтому положительный break-apart FISH для EWSR1 неспецифичен без идентификации гена-партнёра и требует интерпретации в клинико-морфологическом контексте [20].

7. Фибробластические и фиброгистиоцитарные опухоли. Дерматофибросаркома выбухающая определяется транслокацией t(17;22)(q21;q13) → COL1A1-PDGFB, обусловливающей гиперэкспрессию PDGFB и аутокринную активацию PDGFRB; детекция FISH (PDGFB break-apart) или ОТ-ПЦР имеет предиктивное значение [20]. Солитарная фиброзная опухоль характеризуется внутрихромосомной перестройкой 12q13 → NAB2-STAT6, впервые описанной D. Robinson и соавт. [13]; высокоспецифичный суррогат — ядерная экспрессия STAT6. Низкодифференцированная фибромиксоидная саркома несёт FUS-CREB3L2 с надёжным суррогатом — диффузной цитоплазматической экспрессией MUC4 [20].

8. Опухоли с инактивацией комплексов SWI/SNF и PRC2. Эпителиоидная саркома определяется инактивацией SMARCB1 (INI1) — кор-субъединицы хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF; по данным J. Hornick и соавт., полная утрата ядерной экспрессии INI1 при ИГХ выявляется примерно в 93 % случаев и служит ключевым признаком [11]. Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов в большинстве спорадических и постлучевых случаев характеризуется комбинированной инактивацией NF1, CDKN2A и компонентов поликомб-репрессивного комплекса PRC2 (SUZ12, EED) с утратой триметилирования гистона H3 по лизину 27 (H3K27me3). Полная потеря H3K27me3 при ИГХ — высокочувствительный маркер, особенно при постлучевых формах, применяемый для дифференцировки с нейрофибромой [20].

9. Недифференцированные мелкокруглоклеточные саркомы. Саркома Юинга определяется слияниями генов семейства FET (преимущественно EWSR1, реже FUS) с генами семейства ETS — чаще всего EWSR1-FLI1 t(11;22)(q24;q12) (около 85 %) и EWSR1-ERG; ИГХ-маркеры — мембранная экспрессия CD99 и ядерная NKX2.2 [20]. В 5-м издании ВОЗ в самостоятельные единицы выделены недифференцированные мелкокруглоклеточные саркомы с альтернативными перестройками: CIC-перестроенные (преимущественно CIC-DUX4), отличающиеся агрессивным течением, и BCOR-перестроенные (BCOR-CCNB3, BCOR-ITD). При внутрихромосомных слияниях и внутренних тандемных дупликациях (BCOR-ITD) FISH может давать ложноотрицательные результаты, поэтому предпочтительно РНК-секвенирование [20].

10. Прочие опухоли с диагностически значимыми маркерами. Воспалительная миофибробластическая опухоль примерно в половине случаев несёт перестройки ALK (2p23), выявляемые ИГХ и FISH; ALK-негативные опухоли могут содержать перестройки ROS1, PDGFRB или NTRK3, причём методом NGS киназные слияния выявляются в большинстве исследованных случаев [20]. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома более чем в 90 % случаев определяется слиянием WWTR1-CAMTA1 (отдельный вариант — YAP1-TFE3); суррогат — ядерная экспрессия CAMTA1. Инфантильная фибросаркома характеризуется слиянием ETV6-NTRK3 [20]. Сводные данные по молекулярным маркерам основных подтипов и методам их детекции представлены в таблице (табл. 1).

Таблица 1.

Молекулярные маркеры основных сарком мягких тканей, методы их детекции и диагностическая значимость. / Table 1. Molecular markers of the main soft tissue sarcomas, their detection methods and diagnostic significance.

Нозологическая форма	Молекулярный маркер	Метод детекции	Значимость
Высоко-/дедифференцированная липосаркома	Амплификация MDM2, CDK4 (12q13-15)	FISH; ИГХ MDM2/CDK4; qПЦР	Дифференциальная; предиктивная
Миксоидная липосаркома	FUS-DDIT3; реже EWSR1-DDIT3	FISH; ОТ-ПЦР; ИГХ DDIT3	Верифицирующая
Синовиальная саркома	SS18-SSX1/2/4 t(X;18)	FISH; ОТ-ПЦР; ИГХ SS18-SSX	Верифицирующая (специфичность ≈100%)
Альвеолярная рабдомиосаркома	PAX3-FOXO1; PAX7-FOXO1	FISH FOXO1; ОТ-ПЦР; ИГХ миогенин	Прогностическая
Веретеноклеточная/склерозирующая РМС	MYOD1 p.L122R; VGLL2/NCOA2	NGS; секвенирование	Идентификация агрессивного подтипа
ГИСО (GIST)	Мутации KIT, PDGFRA; SDH-дефицит	Секвенирование; ИГХ CD117, DOG1, SDHB	Предиктивная (выбор ИТК)

Ангиосаркома (вторичная)	Амплификация MYC, FLT4	FISH MYC; ИГХ MYC; NGS	Дифференциальная; прогностическая
Альвеолярная мягкотканная саркома	ASPSCR1-TFE3	ИГХ TFE3; FISH; NGS	Верифицирующая
Светлоклеточная саркома	EWSR1-ATF1; EWSR1-CREB1	FISH; ОТ-ПЦР	Отличие от меланомы
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	EWSR1-WT1	FISH; ОТ-ПЦР; ИГХ WT1	Верифицирующая
Дерматофибросаркома (выбухающая)	COL1A1-PDGFB t(17;22)	FISH PDGFB; ОТ-ПЦР	Предиктивная (иматиниб)
Воспалительная миофибробластическая опухоль	Перестройки ALK, ROS1, NTRK	ИГХ ALK/ROS1; FISH; РНК-секв.	Предиктивная (кризотиниб)
Солитарная фиброзная опухоль	NAB2-STAT6	ИГХ STAT6; ОТ-ПЦР; NGS	Верифицирующая
Эпителиоидная саркома	Инактивация SMARCB1 (INI1)	ИГХ INI1; NGS	Предиктивная (таземетостат)
Злокачественная опухоль оболочек нервов	Потеря H3K27me3 (SUZ12/EED)	ИГХ H3K27me3; NGS	Дифференциальная
Саркома Юинга	EWSR1-FLI1; EWSR1-ERG	FISH EWSR1; ОТ-ПЦР; ИГХ NKX2.2	Верифицирующая
CIC-перестроенная саркома	CIC-DUX4	РНК-секвенирование; FISH	Верифицирующая (прогноз)
BCOR-перестроенная саркома	BCOR-CCNB3; BCOR-ITD	РНК-секвенирование; ИГХ BCOR	Верифицирующая
Низкодифференцированная фибромиксоидная саркома	FUS-CREB3L2	ИГХ MUC4; FISH FUS	Верифицирующая
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	WWTR1-CAMTA1; YAP1-TFE3	ИГХ CAMTA1/TFE3; FISH	Дифференциальная
Инфантильная фибросаркома	ETV6-NTRK3	ИГХ pan-Trk; FISH; РНК-секв.	Предиктивная (ларотректиниб)

Результаты. Часть II. Молекулярно-направленная (таргетная) терапия по подтипам

Расшифровка молекулярных драйверов сарком привела к переходу от исключительно цитотоксической к молекулярно-направленной терапии. Парадигмальным примером стала эффективность ингибиторов тирозинкиназ при гастроинтестинальных стромальных опухолях, после чего таргетные и иммунные препараты были внедрены и при других подтипах. Ниже эти подходы рассмотрены в привязке к конкретным молекулярным мишеням.

1. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). ГИСО — историческая модель таргетной терапии в онкологии. Иматиниб — пероральный ингибитор тирозинкиназ KIT и PDGFRA — стал первым препаратом, показавшим высокую эффективность: в опорном исследовании G. Demetri и соавт. (B2222) частичный ответ достигнут примерно у 54 % больных метастатической формой [4]. Ответ зависит от типа мутации: опухоли с мутацией экзона 11 KIT наиболее чувствительны, при мутации экзона 9 требуется повышенная доза. В адъювантном режиме иматиниб улучшает безрецидивную (ACOSOG Z9001) и общую выживаемость при трёхлетнем применении у больных высокого риска (SSG XVIII/AIO). При прогрессировании применяются последующие линии: сунитиниб (вторая), регорафениб (третья, исследование GRID [5]) и рипретиниб (четвёртая, исследование INVICTUS [2]). Мутация PDGFRA D842V обусловливает первичную резистентность к иматинибу; для неё

разработан селективный ингибитор авапритиниб, показавший высокую активность в исследовании NAVIGATOR (M. Heinrich и соавт.) и одобренный FDA [10].

2. Дерматофибросаркома выбухающая. Поскольку химерный ген COL1A1-PDGFB обусловливает аутокринную активацию PDGFRB, иматиниб эффективен при нерезектабельных, рецидивирующих и метастатических формах и одобрен FDA и EMA по данному показанию [20]. Это пример прямой трансляции диагностического маркёра в терапевтическую мишень. Органосохранный потенциал: при дерматофибросаркоме волосистой части головы неоадъювантный иматиниб позволяет уменьшить объём резекции и снизить тяжесть реконструктивно-пластического этапа.

3. NTRK-перестроенные саркомы. Слияния NTRK1/2/3 (в частности, ETV6-NTRK3 при инфантильной фибросаркоме) являются мишенью для селективных ингибиторов TRK. В регистрационном исследовании A. Drilon и соавт. ларотректиниб обеспечил частоту объективного ответа (ЧОО) около 75 % (95 % ДИ 61–85) независимо от гистологического типа и возраста, с выраженной и длительной активностью при инфантильной фибросаркоме [6]. Аналогичной эффективностью обладает энтректиниб, дополнительно проникающий через гематоэнцефалический барьер. Оба препарата одобрены FDA и EMA по тканенезависимому (tumour-agnostic) показанию. Ларотректиниб/энтректиниб при инфантильной фибросаркоме ГШ-локализации — альтернатива калечащей операции у ребёнка. Приобретённая резистентность (solvent-front и xDFG-мутации NTRK) преодолевается препаратами следующего поколения — селитректинибом и репотректинибом.

4. Воспалительная миофибробластическая опухоль. При ALK-позитивных опухолях, несущих киназные слияния ALK, эффективен ингибитор ALK кризотиниб, одобренный FDA в 2022 г. для нерезектабельной или метастатической формы [20]. При наличии перестроек ROS1 применяются соответствующие ROS1-направленные ингибиторы. Выбор препарата определяет молекулярное типирование (ИГХ/FISH/NGS).

5. Эпителиоидная саркома. Утрата SMARCB1 (INI1) приводит к нерегулируемой активности метилтрансферазы EZH2, становящейся онкогенным драйвером. Селективный ингибитор EZH2 таземетостат в исследовании M. Gounder и соавт. обеспечил объективный ответ примерно у 15 % больных (95 % ДИ 7–26) при благоприятной переносимости и в январе 2020 г. одобрен FDA для местнораспространённой или метастатической формы, не подлежащей радикальной резекции [7]. Это первый одобренный ингибитор EZH2 и пример эпигенетической таргетной терапии в саркоматологии.

6. Синовиальная саркома. Прорывом стала Т-клеточная терапия, направленная против ракового-тестикулярного антигена MAGE-A4. Афамитресген аутолейцел (afami-cel) — генно-модифицированные аутологичные Т-лимфоциты с Т-клеточным рецептором к MAGE-A4 — в исследовании SPEARHEAD-1 (S. D'Angelo и соавт.) обеспечил ЧОО около 43 % (95 % ДИ 28,4–59,0) у предлеченных больных и в августе 2024 г. получил ускоренное одобрение FDA, став первой одобренной клеточной терапией для солидной опухоли [3]. В качестве таргетной опции также применяется мультикиназный ингибитор пазопаниб.

7. Альвеолярная мягкотканная саркома. Несмотря на медленный рост, опухоль характеризуется выраженной васкуляризацией и иммуногенностью. Ингибитор контрольной точки PD-L1 атезолизумаб одобрен FDA (2022) для нерезектабельной или метастатической формы. Высокую активность демонстрируют и антиангиогенные мультикиназные ингибиторы (пазопаниб, сунитиниб, цедираниб), что согласуется с проангиогенным транскрипционным профилем химерного гена ASPSCR1-TFE3.

8. Липосаркома. При высоко- и дедифференцированной липосаркоме амплификация MDM2 и CDK4 служит рациональной мишенью: ингибиторы MDM2 (бримадлин/BI 907828) и CDK4/6 (палбоциклиб) изучаются в клинических исследованиях. При миксоидной липосаркоме, несущей FUS-DDIT3, отмечена особая чувствительность к трабектедину, модулирующему транскрипцию химерного белка. Эрибулин (ингибитор динамики микротрубочек) в рандомизированном исследовании III фазы P. Schöffski и соавт. достоверно

увеличил общую выживаемость по сравнению с дакарбазином (медиана 13,5 против 11,5 мес) и одобрен для лечения липосаркомы [15].

9. Десмоидный фиброматоз (для контекста). Хотя десмоидные опухоли относятся к местно-агрессивным, а не злокачественным новообразованиям, их молекулярная основа (активация пути Wnt вследствие мутаций CTNNB1 или APC) сделала возможной таргетную терапию. Ингибитор γ-секретазы нирогацестат в исследовании DeFi (M. Gounder и соавт.) достоверно улучшил выживаемость без прогрессирования и в 2023 г. одобрен FDA [8].

10. Общие терапевтические опции и перспективы. Для большинства подтипов сарком мягких тканей во второй линии применим мультикиназный ингибитор пазопаниб: в исследовании PALETTE (W. van der Graaf и соавт.) он достоверно увеличил выживаемость без прогрессирования при неадипоцитарных саркомах ($p < 0,0001$) [19]. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек продемонстрировала избирательную активность: в исследовании SARC028 (H. Tawbi и соавт.) пембролизумаб был наиболее эффективен при недифференцированной плеоморфной саркоме и дедифференцированной липосаркоме [18]. Перспективными направлениями являются клеточная терапия, направленная на антигены NY-ESO-1 и MAGE-A4, новые ингибиторы по специфическим мишеням, а также применение циркулирующей опухолевой ДНК для мониторинга ответа. Обобщённые сведения о таргетных препаратах по подтипам приведены в таблице (табл. 2).

Таблица 2.

Молекулярно-направленная терапия сарком мягких тканей по подтипам. / Table 2. Molecularly targeted therapy of soft tissue sarcomas by subtype.

Подтип саркомы	**Мишень**	**Препарат**	**Исследование / статус**	**Эффективность**
ГИСО (KIT экзон 11)	KIT	Иматиниб	B2222; стандарт 1-й линии	ЧР ≈54% [4]
ГИСО (PDGFRA D842V)	PDGFRA	Авапритиниб	NAVIGATOR; одобрен FDA	высокая активность [10]
ГИСО (3–4-я линии)	KIT/PDGFRA	Регорафениб; рипретиниб	GRID; INVICTUS	↑ ВБП [5, 2]
Дерматофибросаркома	COL1A1-PDGFB	Иматиниб	одобрен FDA/EMA	при нерезект. форме [20]
NTRK-саркомы	NTRK1/2/3	Ларотректиниб; энтректиниб	одобрены FDA/EMA	ЧОО ≈75% [6]
Воспал. миофибробл. опухоль	ALK / ROS1	Кризотиниб	одобрен FDA (2022)	при ALK+ [20]
Эпителиоидная саркома	EZH2 (SMARCB1-деф.)	Таземетостат	одобрен FDA (2020)	ЧОО ≈15% [7]
Синовиальная саркома	MAGE-A4	Афамитресген аутолейцел	SPEARHEAD-1; FDA (2024)	ЧОО ≈43% [3]

Подтип саркомы	Мишень	Препарат	Исследование / статус	Эффективность
Альвеолярная мягкотканная саркома	PD-L1 / ангиогенез	Атезолизумаб; пазопаниб	одобрен FDA (2022)	иммуночувствительна
Липосаркома (ВДЛ/ДДЛ)	MDM2 / CDK4	Ингибиторы MDM2; палбоциклиб	клинические исследования	экспериментально
Миксоидная липосаркома	FUS-DDIT3	Трабектедин	одобрен	повышенная чувствительность
Липо-/лейомиосаркома	—	Эрибулин	фаза III; одобрен (липосарк.)	ОВ 13,5 vs 11,5 мес [15]
СМТ (2-я линия, общая)	мультикиназная	Пазопаниб	PALETTE; одобрен	↑ ВБП [19]
Десмоидный фиброматоз	γ-секретаза / Wnt	Нирогацестат	DeFi; одобрен FDA (2023)	↑ ВБП [8]

Обсуждение: Анализ мировой литературы свидетельствует о смене парадигмы в онкологии сарком мягких тканей: молекулярно-генетические нарушения сегодня служат одновременно диагностическими, прогностическими и предиктивными маркерами, формируя единый диагностико-лечебный континуум. Концепция «молекулярно-определяемых» опухолей, формализованная в 5-м издании классификации ВОЗ, отражает признание химерных генов и драйверных мутаций в качестве определяющих критериев для целого ряда нозологических форм [14, 20]. Клинические рекомендации ESMO–EURACAN–GENTURIS подчёркивают, что патоморфологический диагноз должен дополняться молекулярной патологией в случаях атипичной презентации, сомнительного диагноза, а также при наличии прогностической или предиктивной значимости [9]. Принципиально, что один и тот же маркер нередко выполняет двойную роль: мутации KIT/PDGFRA при ГИСО, ETV6-NTRK3 при инфантильной фибросаркоме, инактивация SMARCB1 при эпителиоидной саркоме и амплификация MDM2/CDK4 при липосаркоме являются одновременно диагностическими признаками и терапевтическими мишенями [4, 6, 7, 10]. Это обосновывает необходимость интеграции молекулярного тестирования уже на этапе первичной верификации. Важным практическим аспектом остаётся осознание ограничений методов: суррогатные ИГХ-маркеры обладают неодинаковой чувствительностью, отрицательный результат не исключает диагноз, а перекрытие генов-партнёров (в частности, для EWSR1) требует интерпретации в клинико-морфологическом контексте [20]. Перспективными направлениями являются жидкостная биопсия с определением циркулирующей опухолевой ДНК, показавшая прогностическую значимость при саркоме Юинга [16], клеточная и иммунотерапия, а также применение искусственного интеллекта в цифровой патоморфологии.

ВЫВОДЫ:

1. Молекулярно-генетическое тестирование является неотъемлемым компонентом современной диагностики сарком мягких тканей; для большинства подтипов установлены характерные маркеры — химерные гены, драйверные мутации и амплификации, интегрированные в классификацию ВОЗ 2020 г.

2. Выбор метода детекции (FISH, ОТ-ПЦР, NGS, суррогатная ИГХ, метиломное профилирование) должен основываться на диагностической гипотезе и учитывать ограничения каждого метода, в частности риск ложноотрицательных результатов FISH при криптических и внутрихромосомных слияниях.

3. Расшифровка молекулярных драйверов обеспечила внедрение таргетной терапии по подтипам: ингибиторы KIT/PDGFRA (включая авапритиниб при PDGFRA D842V) при ГИСО, иматиниб при дерматофибросаркоме, ингибиторы TRK при NTRK-саркомах, кризотиниб при ALK-позитивной воспалительной миофибробластической опухоли, таземетостат при эпителиоидной саркоме, клеточная терапия афамитресген аутолейцел при синовиальной саркоме.

4. Один и тот же молекулярный маркер часто выполняет двойную — диагностическую и предиктивную — роль, что обосновывает раннюю интеграцию молекулярного тестирования в алгоритм ведения больного.

5. Оптимальной является многоэтапная диагностико-лечебная стратегия, объединяющая морфологию, иммуногистохимию, молекулярные методы и предиктивно-направленное тестирование, с привлечением референсных лабораторий в сложных случаях.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Baranov, E., McBride, M. J., Bellizzi, A. M., et al. (2020). A novel SS18-SSX fusion-specific antibody for the diagnosis of synovial sarcoma. American Journal of Surgical Pathology, 44(7), 922–933. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001447
2. Blay, J. Y., Serrano, C., Heinrich, M. C., et al. (2020). Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncology, 21(7), 923–934. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6
3. D'Angelo, S. P., Araujo, D. M., Abdul Razak, A. R., et al. (2024). Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): An international, open-label, phase 2 trial. Lancet, 403(10435), 1460–1471. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00319-2
4. Demetri, G. D., von Mehren, M., Blanke, C. D., et al. (2002). Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. New England Journal of Medicine, 347(7), 472–480. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461
5. Demetri, G. D., Reichardt, P., Kang, Y. K., et al. (2013). Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 381(9863), 295–302. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1
6. Drilon, A., Laetsch, T. W., Kummar, S., et al. (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. New England Journal of Medicine, 378(8), 731–739. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448
7. Gounder, M., Schöffski, P., Jones, R. L., et al. (2020). Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: An international, open-label, phase 2 basket study. Lancet Oncology, 21(11), 1423–1432. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30451-4
8. Gounder, M., Ratan, R., Alcindor, T., et al. (2023). Nirogacestat, a γ-secretase inhibitor for desmoid tumors. New England Journal of Medicine, 388(10), 898–912. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210140
9. Gronchi, A., Miah, A. B., Dei Tos, A. P., et al. (2021). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 32(11), 1348–1365. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006
10. Heinrich, M. C., Jones, R. L., von Mehren, M., et al. (2020). Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): A multicentre,

open-label, phase 1 trial. Lancet Oncology, 21(7), 935–946. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2

11. Hornick, J. L., Dal Cin, P., & Fletcher, C. D. M. (2009). Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. American Journal of Surgical Pathology, 33(4), 542–550. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181882c54

12. Koelsche, C., Schrimpf, D., Stichel, D., et al. (2021). Sarcoma classification by DNA methylation profiling. Nature Communications, 12(1), 498. https://doi.org/10.1038/s41467-020-20603-4

13. Robinson, D. R., Wu, Y. M., Kalyana-Sundaram, S., et al. (2013). Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. Nature Genetics, 45(2), 180–185. https://doi.org/10.1038/ng.2509

14. Sbaraglia, M., Bellan, E., & Dei Tos, A. P. (2021). The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: News and perspectives. Pathologica, 113(2), 70–84. https://doi.org/10.32074/1591-951X-213

15. Schöffski, P., Chawla, S., Maki, R. G., et al. (2016). Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet, 387(10028), 1629–1637. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01283-0

16. Shulman, D. S., Klega, K., Imamovic-Tuco, A., et al. (2018). Detection of circulating tumour DNA is associated with inferior outcomes in Ewing sarcoma and osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. British Journal of Cancer, 119(5), 615–621. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0212-9

17. Sirvent, N., Coindre, J. M., Maire, G., et al. (2007). Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: Utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. American Journal of Surgical Pathology, 31(10), 1476–1489. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3180581fff

18. Tawbi, H. A., Burgess, M., Bolejack, V., et al. (2017). Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): A multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncology, 18(11), 1493–1501. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30624-1

19. Van der Graaf, W. T. A., Blay, J. Y., Chawla, S. P., et al. (2012). Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, 379(9829), 1879–1886. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60651-5

20. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2020). Soft tissue and bone tumours (WHO Classification of Tumours, 5th ed., Vol. 3). Lyon: IARC Press. 368 p.

21. Nurmamatovich E. O., Makhammatkulovich R. N., Shavkatovna S. S. MARKER TNF-308G/A IN PATIENTS WITH RELATIVE BLADDER CANCER //World Bulletin of Public Health. – 2023. – T. 28. – C. 95-97.

22. Ziyadullaev, S. K., Rakhimov, N. M., Elmamatov, O. N., & Esankulova, B. S. (2021). MARKER TNFα-308G/A IN PATIENTS WITH RELATIVE BLADDER CANCER. Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences, 1(8), 926-932.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

ULMASOV Firdavs Gayratovich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
OSMANOVA Elnara Zodiyevna
PhD
RIZAEV Tokhir Abdujalolovich
Samarkand State Medical University

MOLECULAR BASIS OF SENSITIVITY AND RESISTANCE TO CDK4/6 INHIBITORS IN METASTATIC BREAST CANCER A LITERATURE REVIEW

For citation: Ulmasov Firdavs Gayratovich, Osmanova Elnara Zodiyevna, Rizaev Tokhir Abdujalolovich. Molecular basis of sensitivity and resistance to CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer a literature review.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390962

ABSTRACT

The review examines clinical and molecular factors associated with sensitivity and resistance to endocrine therapy combined with CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2− metastatic breast cancer. Endocrine sensitivity, disease extent, ESR1 mutations, alterations in PIK3CA, AKT1 and PTEN, cell-cycle regulators and molecular subtypes are discussed. Particular attention is paid to serial circulating tumour DNA assessment and the interpretation of dynamic biomarkers. Prognostic associations are distinguished from predictive markers of treatment benefit. The heterogeneity of resistance mechanisms and the absence of a universally validated test support the need for integrated assessment of clinical characteristics, tumour biology and changes during treatment.

Keywords: metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, endocrine therapy, sensitivity, resistance, ESR1, PIK3CA, circulating tumour DNA.

ULMASOV Firdavs G‘ayratovich
Tibbiyot fanlari doktori, dotsent
OSMANOVA Elnara Zodiyevna
PhD
RIZAYEV Tohir Abdujalolovich
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

METASTATIK KO‘KRAK BEZI SARATONIDA CDK4/6 INGIBITORLARIGA SEZGIRLIK VA REZISTENTLIKNING MOLEKULYAR ASOSLARI ADABIYOTLAR SHARHI

ANNOTATSIYA

Sharhda HR+/HER2− metastatik ko‘krak bezi saratonida CDK4/6 ingibitorlari bilan birgalikda olib boriladigan endokrin terapiyaga sezgirlik va rezistentlik bilan bog‘liq klinik va molekulyar omillar ko‘rib chiqilgan. Endokrin sezgirlik, kasallikning tarqalganligi, ESR1 mutatsiyalari, PIK3CA, AKT1 va PTEN o‘zgarishlari, hujayra sikli regulyatorlari va molekulyar subtiplar muhokama

qilingan. Sirkulyatsiyalanuvchi o‘sma DNKsini ketma-ket baholash va dinamik biomarkerlarni talqin qilishga alohida e’tibor berilgan. Prognostik bog‘liqliklar davolash foydasini bashorat qiluvchi prediktiv markerlardan ajratilgan. Rezistentlik mexanizmlarining turlicha bo‘lishi va universal validatsiyalangan testning yo‘qligi klinik xususiyatlar, o‘sma biologiyasi hamda davolash davomidagi o‘zgarishlarni kompleks baholash zaruratini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: metastatik ko‘krak bezi saratoni, CDK4/6 ingibitorlari, endokrin terapiya, sezgirlik, rezistentlik, ESR1, PIK3CA, sirkulyatsiyalanuvchi o‘sma DNKsi.

УЛМАСОВ Фирдавс Гайратович
Д.м.н., доц.
ОСМАНОВА Элнара Зодиевна
PhD
РИЗАЕВ Тохир Абдужалолович
Самаркандский Государственный Медицинский Университет

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНГИБИТОРАМ CDK4/6 ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассмотрены клинические и молекулярные факторы, связанные с чувствительностью и резистентностью к эндокринной терапии в сочетании с ингибиторами CDK4/6 при HR+/HER2− метастатическом раке молочной железы. Обсуждаются эндокринная чувствительность, распространённость заболевания, мутации ESR1, изменения PIK3CA, AKT1 и PTEN, регуляторы клеточного цикла и молекулярные подтипы. Особое внимание уделено серийному исследованию циркулирующей опухолевой ДНК и интерпретации динамических биомаркеров. Прогностические ассоциации разграничены с предиктивными маркерами пользы лечения. Неоднородность механизмов резистентности и отсутствие универсального валидированного теста обосновывают необходимость комплексной оценки клинических характеристик, биологии опухоли и изменений на фоне терапии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, эндокринная терапия, чувствительность, резистентность, ESR1, PIK3CA, циркулирующая опухолевая ДНК.

Современное состояние проблемы

Комбинация эндокринной терапии и ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 занимает центральное место в лечении HR+/HER2− метастатического рака молочной железы. Блокада эстрогенового сигналинга и клеточного цикла позволяет длительно контролировать заболевание, однако продолжительность ответа существенно различается. Поэтому поиск маркеров эффективности должен учитывать как исходную биологию опухоли, так и изменения, возникающие под воздействием лечения (Cardoso et al., 2024) [1].

При оценке результатов необходимо разграничивать выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). В MONALEESA-2 медиана ОВ при применении рибоциклиба и летрозола составила 63,9 месяца против 51,4 месяца в группе плацебо и летрозола; отношение рисков смерти (HR) — 0,76, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,93 (Hortobagyi et al., 2022). В PALOMA-2 статистически значимого увеличения ОВ при добавлении палбоциклиба к летрозолу не установлено: 53,9 против 51,2 месяца, HR 0,96, 95% ДИ 0,78–1,18 (Slamon et al., 2024). Эти различия не позволяют автоматически переносить результаты одного препарата на весь класс; прямое сравнение препаратов по отдельным исследованиям также некорректно [2, 3].

Ключевое методологическое условие — различать прогностический и предиктивный маркер. Прогностический фактор связан с исходом заболевания независимо от выбранного лечения. Предиктивный фактор характеризует различия в относительной пользе конкретной терапии. Следовательно, более длительная ВБП у пациенток без печёночных метастазов сама

по себе не доказывает, что именно они получают больший дополнительный эффект от ингибирования CDK4/6. Для такого вывода необходим сравнительный анализ и оценка взаимодействия между маркером и лечением. Одногрупповые наблюдения преимущественно выявляют факторы исхода на фоне терапии.

Клинические факторы: эндокринная чувствительность и распространённость заболевания

Предшествующий ответ на эндокринную терапию и длительность интервала до рецидива характеризуют сохранность гормональной зависимости опухоли. В объединённом анализе MONARCH 2 и MONARCH 3 прогностическое значение имели интервал после адъювантной эндокринной терапии, локализация метастазов, степень дифференцировки, статус рецепторов прогестерона и функциональное состояние. Неблагоприятный прогноз был связан с метастазами в печени, отсутствием экспрессии рецепторов прогестерона, высокой степенью злокачественности и коротким интервалом без лечения (Di Leo et al., 2018) [4].

Принципиально, что польза абемациклиба наблюдалась во всех изученных подгруппах, включая пациенток с неблагоприятными характеристиками. Поэтому печёночные метастазы и эндокринная резистентность следует учитывать при прогнозировании продолжительности контроля заболевания, но не трактовать как самостоятельное доказательство отсутствия пользы CDK4/6. Напротив, неблагоприятные клинические признаки могут сочетаться со значимым эффектом добавления таргетного препарата. Более длительная ВБП при изолированном поражении костей частично отражает менее агрессивное течение самого заболевания [4].

Возраст требует отдельной интерпретации. В небольшой ретроспективной когорте повторного применения CDK4/6 возраст старше 60 лет был связан с более благоприятным исходом, однако это наблюдение не формирует универсального возрастного порога для назначения терапии (Орлова и соавт., 2026). На результат способны влиять отбор пациенток, сопутствующие заболевания, линия лечения и причина смены препарата. Таким образом, возраст целесообразно рассматривать вместе с функциональным состоянием и переносимостью лечения, а не как самостоятельный молекулярный эквивалент чувствительности [5].

ESR1: резистентность к эндокринному компоненту и возможность адаптации лечения

Мутации ESR1 относятся к наиболее изученным механизмам приобретённой резистентности к ингибиторам ароматазы. Изменённый рецептор эстрогена способен поддерживать сигналинг при снижении доступности эстрогенов. Однако выявление ESR1-мутации не означает автоматической нечувствительности к ингибитору CDK4/6. В анализе PALOMA-3 добавление палбоциклиба к фулвестранту улучшало ВБП как при мутантном ESR1, так и при отсутствии выявленной мутации: HR 0,43 и 0,49 соответственно (Fribbens et al., 2016). Следовательно, ESR1 прежде всего характеризует эндокринную составляющую комбинации и выбор её партнёра [6].

Переход от описания механизма к клинически обоснованной коррекции лечения показан в PADA-1. При нарастании ESR1-мутации в циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) без клинического прогрессирования замена ингибитора ароматазы на фулвестрант с продолжением палбоциклиба увеличивала медиану ВБП с 5,7 до 11,9 месяца; HR 0,61, 95% ДИ 0,43–0,86 (Bidard et al., 2022). Эти результаты поддерживают возможность выявления молекулярной резистентности раньше рентгенологического прогрессирования [7].

В SERENA-6 мутации ESR1 определяли каждые 2–3 месяца у больных, получавших ингибитор ароматазы и CDK4/6 не менее шести месяцев. При выявлении мутации без рентгенологического прогрессирования пациенток рандомизировали на переход к камизестранту либо продолжение прежнего эндокринного препарата; ингибитор CDK4/6 сохраняли. Медиана ВБП составила 16,0 против 9,2 месяца, HR 0,44, 95% ДИ 0,31–0,60 (Bidard et al., 2025). Исследование обосновывает конкретную стратегию адаптации эндокринного компонента, но не доказывает пользу произвольной смены лечения при любом повышении ctDNA [8].

PIK3CA, AKT1 и PTEN: значение для выбора таргетной стратегии

Активация пути PI3K/AKT представляет дополнительный механизм поддержания роста гормонозависимой опухоли. При этом статус PIK3CA нельзя считать универсальным бинарным тестом эффективности CDK4/6. В исследовании ранней динамики ctDNA PALOMA-3 исходное наличие PIK3CA-мутации не являлось предиктивным маркером палбоциклиба и фулвестранта; существенно больше информации давало изменение количества мутантной ДНК в ходе лечения (O'Leary et al., 2018a) [9].

Практическое значение PIK3CA определяется возможностью назначения направленной на PI3K терапии. В INAVO120 у пациенток с PIK3CA-мутированным HR+/HER2− заболеванием и рецидивом во время либо в течение 12 месяцев после адъювантной эндокринной терапии добавление инаволисиба к палбоциклибу и фулвестранту увеличивало медиану ВБП с 7,3 до 15,0 месяца; HR 0,43 (Turner et al., 2024). В последующем анализе медиана ОВ составила 34,0 против 27,0 месяца, HR 0,67 (Jhaveri et al., 2025). Эти данные показывают, что молекулярный маркер может обосновывать усиление комбинации в определённой клинической популяции [10, 11].

Изменения PIK3CA, AKT1 и PTEN также значимы при выборе последующего лечения. В CAPItello-291 комбинация капивасертиба и фулвестранта в подгруппе с изменениями этого пути обеспечила медиану ВБП 7,3 месяца против 3,1 месяца, HR 0,50; 69,1% участниц всей популяции ранее получали CDK4/6 (Turner et al., 2023). Однако данное исследование оценивает терапию с ингибированием AKT и не устанавливает, какая мутация самостоятельно предсказывает эффект палбоциклиба, рибоциклиба либо абемациклиба [12].

Регуляторы клеточного цикла и молекулярные подтипы

Сохранность функционального белка ретинобластомы имеет биологическое значение для действия ингибиторов CDK4/6: блокада его фосфорилирования ограничивает переход клетки к синтезу ДНК. В исследовании парных образцов плазмы PALOMA-3 новые мутации RB1 выявлялись только в группе палбоциклиба и фулвестранта, у 6 из 127 пациенток — 4,7% (O'Leary et al., 2018b). Это свидетельствует о возможном участии RB1 в приобретённой резистентности, но небольшая частота находки не позволяет объяснить ею все случаи прогрессирования. Кроме того, обнаружение единичного варианта RB1 не равнозначно доказанной полной утрате функции белка [13].

Дополнительный путь обхода блокады связан с циклином E1 и CDK2. В анализе 302 опухолевых образцов PALOMA-3 высокая экспрессия CCNE1 сопровождалась меньшей относительной эффективностью палбоциклиба. Медиана ВБП в экспериментальной группе составляла 7,6 месяца при высокой и 14,1 месяца при низкой экспрессии; в группе плацебо — 4,0 и 4,8 месяца. Взаимодействие экспрессии CCNE1 и лечения сохраняло значимость после поправки на множественные сравнения (Turner et al., 2019). Это перспективный кандидатный предиктивный маркер, однако клиническое применение требует стандартизованного метода и независимо подтверждённого порога [14].

Полноэкзомное исследование метастатических образцов выявило неоднородность механизмов резистентности: наряду с потерей RB1 обнаруживались изменения AKT1, RAS, AURKA, CCNE2, ERBB2 и FGFR2, а также потеря экспрессии эстрогенового рецептора (Wander et al., 2020). Таким образом, прогрессирование может быть обусловлено несколькими механизмами одновременно. Изменения CCND1 и CDKN2A/p16 также биологически связаны с клеточным циклом, но наличие такой связи само по себе не подтверждает пригодность маркера для клинического отбора [15].

Молекулярный подтип отражает более широкий транскрипционный контекст. В объединённом анализе MONALEESA люминальный A-подтип характеризовался наиболее благоприятной ОВ, однако пользу рибоциклиба получали также больные с люминальным B и HER2-enriched подтипами (Prat et al., 2024). Отсутствие доказанной пользы в небольшой basal-like подгруппе следует интерпретировать осторожно. HER2-enriched по экспрессионной классификации не означает HER2-положительный статус по иммуногистохимии или гибридизации. Аналогично, иммуногистохимический «люминальный A-подобный» фенотип не полностью тождествен подтипу, установленному методом PAM50 [16].

Динамические биомаркеры и жидкостная биопсия

Серийное исследование ctDNA позволяет оценивать не только исходный генотип, но и ответ отдельных опухолевых клонов. В PALOMA-3 изменение уровня PIK3CA-мутированной ctDNA на 15-й день лечения было связано с последующей ВБП. При этом ранняя динамика ESR1 имела меньшее прогностическое значение, что авторы связывали с субклональным характером части ESR1-мутаций (O'Leary et al., 2018a). Следовательно, даже одинаковая по направлению динамика двух мутаций не обязательно несёт одинаковую клиническую информацию [9].

Для исследовательского протокола это означает необходимость заранее определить материал, метод анализа, набор вариантов и сроки взятия образцов. Следует фиксировать предел обнаружения, долю мутантных аллелей и наличие исходно измеримого сигнала. Отрицательный результат плазменного анализа требует оценки его информативности: отсутствие выявленного варианта не всегда подтверждает отсутствие изменения в опухоли. Из данных PADA-1 и SERENA-6 также следует, что мониторинг имеет наибольшую клиническую ценность, когда выявляемое изменение связано с заранее определённым и проверенным лечебным решением [7, 8].

Гематологические и иммунологические показатели

Гематологическая токсичность рассматривается как возможный косвенный показатель лекарственной экспозиции. В ретроспективной серии 170 пациенток, получавших палбоциклиб либо рибоциклиб, медиана времени до прогрессирования при выраженном снижении числа лейкоцитов составляла 35 месяцев против 24 месяцев в группе с отсутствием либо меньшей выраженностью лейкопении (Фатеева и соавт., 2023). Однако использованные диапазоны включали выраженную лейкопению; некорректно пересказывать этот результат как установленное преимущество нейтропении исключительно 1–2-й степени [17].

В методологическом отношении подобные ассоциации требуют учёта времени появления токсичности. Пациентки с длительным лечением имеют больше возможностей для регистрации нежелательного явления; это способно создавать систематическое смещение. Нужны анализ от заранее выбранной временной точки либо модель с изменяющимся во времени показателем, а также поправки на исходные значения крови и дозовую нагрузку. Поэтому лейкопения остаётся исследовательским коррелятом исхода, а намеренное усиление гематологической токсичности нельзя обосновывать указанной ассоциацией.

Иммунологическое направление представлено исследованием TREC и KREC. В работе А.В. Султанбаева и соавт. (2025), включавшей 51 пациентку, снижение TREC было связано с возрастом и неблагоприятными исходами, а низкий KREC — с летальным исходом. Эти показатели характеризуют процессы образования Т- и В-лимфоцитов и не являются непосредственным измерением разнообразия рецепторного репертуара. Небольшой объём выборки и возможное влияние возраста и предшествующего лечения ограничивают интерпретацию. Пока данные поддерживают исследовательскую гипотезу о прогностическом значении иммунного состояния, но не доказывают способность TREC/KREC выбирать конкретный ингибитор CDK4/6 [18].

Продолжение и повторное применение CDK4/6 после прогрессирования

Результаты этой стратегии неоднородны. В MAINTAIN смена эндокринной терапии с назначением рибоциклиба после предшествующего CDK4/6 обеспечивала медиану ВБП 5,29 месяца против 2,76 месяца, HR 0,57; большинство больных ранее получали палбоциклиб (Kalinsky et al., 2023). В postMONARCH применение абемациклиба и фулвестранта улучшало ВБП по сравнению с фулвестрантом: 6,0 против 5,3 месяца по оценке исследователей, HR 0,73. Эффект наблюдался при наличии и отсутствии мутаций ESR1 и PIK3CA (Kalinsky et al., 2025) [19, 20].

Вместе с тем PACE не продемонстрировало улучшения ВБП при добавлении палбоциклиба к фулвестранту после прогрессирования на предшествующей комбинации CDK4/6 и ингибитора ароматазы: 4,6 против 4,8 месяца, HR 1,11 (Mayer et al., 2024). В PALMIRA повторное назначение палбоциклиба с альтернативной эндокринной терапией

также не обеспечило статистически значимого преимущества: 4,9 против 3,6 месяца, HR 0,84, p=0,149 (Llombart-Cussac et al., 2025). Следовательно, положительные результаты отдельных схем не позволяют утверждать универсальную эффективность продолжения любого препарата этого класса [21, 22].

В когорте Орловой и соавт. (2026) из 88 пациенток медиана ВБП при повторном применении CDK4/6 составляла 10 месяцев. Более благоприятные исходы связывали с отсутствием эндокринной резистентности и печёночных метастазов, а также возрастом старше 60 лет. Однако 40,9% пациенток сменили препарат из-за токсичности, а не вследствие прогрессирования. Объединение этих ситуаций ограничивает выводы о преодолении резистентности: переносимость и биологическая неэффективность — различные причины смены лечения. Такая серия полезна для формирования гипотез, но её результаты не должны подменять выводы рандомизированных исследований [5].

Нерешённые вопросы и значение комплексной оценки

Основной пробел заключается в отсутствии универсального, независимо валидированного теста, который определял бы величину дополнительной пользы ингибирования CDK4/6 у каждой больной. Перспективные тканевые маркеры ограничены неоднородностью опухоли, различиями между первичным очагом и метастазами и отсутствием единых порогов. Динамические маркеры требуют согласованных сроков измерения и доказательства того, что основанная на них смена тактики улучшает клинический исход.

При построении модели следует заранее разделять первую линию, последующие линии и повторное назначение. Клиническую информацию целесообразно объединять со статусом ESR1 и PIK3CA, а при доступности — AKT1/PTEN и маркерами клеточного цикла. При этом модель риска раннего прогрессирования в одной лечебной группе корректнее называть прогностической. Для доказательства предиктивного назначения необходима группа сравнения и оценка различий эффекта лечения. Валидация должна включать не только различение групп риска, но и согласованность прогнозируемых и наблюдаемых вероятностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность эндокринной терапии с ингибиторами CDK4/6 определяется сочетанием гормональной зависимости опухоли, состояния регуляторов клеточного цикла и активности альтернативных сигнальных путей. Клинические характеристики помогают оценить исходный риск прогрессирования, однако неблагоприятный прогноз не равнозначен отсутствию пользы таргетного лечения. Мутации ESR1 наиболее убедительно связаны с выбором и адаптацией эндокринного партнёра; PIK3CA, AKT1 и PTEN имеют значение для молекулярно обоснованной таргетной стратегии. RB1, CCNE1, экспрессионные подтипы, ранняя динамика ctDNA и иммунологические показатели сохраняют неодинаковый, преимущественно исследовательский статус. Разработка клинико-молекулярной стратификации должна опираться на разграничение прогноза заболевания, ответа на комбинацию и специфической пользы CDK4/6.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Schumacher-Wulf E. et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer. The Breast. 2024;76:103756. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103756.
2. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663.
3. Slamon D.J., Diéras V., Rugo H.S. et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2024;42:994–1000. DOI: 10.1200/JCO.23.00137.
4. Di Leo A. et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. npj Breast Cancer. 2018. DOI: 10.1038/s41523-018-0094-2.

5. Орлова Р.В., Глузман М.И., Авраменко И.В. и др. Роль повторного применения ингибиторов CDK4/6 у пациентов с HR+/HER2− метастатическим раком молочной железы: ретроспективное когортное исследование. Эффективная фармакотерапия. 2026;22(8):18–23. DOI: 10.33978/2307-3586-2026-22-8-18-23.

6. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3061.

7. Bidard F.C., Hardy-Bessard A.C., Dalenc F. et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation… (PADA-1). Lancet Oncol. 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00555-1.

8. Bidard F.C. et al. First-Line Camizestrant for Emerging ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2502929.

9. O'Leary B., Hrebien S., Morden J.P. et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. Nat Commun. 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-03215-x.

10. Turner N.C., Im S.A., Saura C. et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404625.

11. Jhaveri K.L., Im S.A., Saura C. et al. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2025;393:151–161. DOI: 10.1056/NEJMoa2501796.

12. Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J. et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2023;388:2058–2070. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131.

13. O'Leary B., Cutts R.J., Liu Y. et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. Cancer Discov. 2018;8:1390–1403. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0264.

14. Turner N.C., Liu Y., Zhu Z. et al. Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.00925.

15. Wander S.A., Cohen O., Gong X. et al. The Genomic Landscape of Intrinsic and Acquired Resistance to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors… Cancer Discov. 2020;10:1174–1193. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1390.

16. Prat A. et al. Intrinsic Subtype and Overall Survival of Patients with Advanced HR+/HER2− Breast Cancer Treated with Ribociclib and ET… Clin Cancer Res. 2024. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0561.

17. Фатеева А.В., Зуков Р.А., Зюзюкина А.В. и др. Поиск предикторов эффективности лечения ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+HER2− метастатическим раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2023;12(3):34–41. DOI: 10.17116/onkolog20231203134.

18. Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Колядина И.В. и др. Эффективность комбинированной эндокринной терапии с ингибиторами CDK4/6 при метастатическом HR+/HER2− раке молочной железы: иммунологические аспекты. Медицинская иммунология. 2025;27(4):749–760. DOI: 10.15789/1563-0625-EOC-3199.

19. Kalinsky K., Accordino M.K., Chiuzan C. et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition… MAINTAIN Trial. J Clin Oncol. 2023;41:4004–4013. DOI: 10.1200/JCO.22.02392.

20. Kalinsky K. et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer After Progression on CDK4/6 Inhibition… postMONARCH Trial. J Clin Oncol. 2025. DOI: 10.1200/JCO-24-02086.

21. Mayer E.L., Ren Y., Wagle N. et al. PACE: A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab After Progression… J Clin Oncol. 2024;42:2050–2060. DOI: 10.1200/JCO.23.01940.

22. Llombart-Cussac A. et al. Second-Line Endocrine Therapy With or Without Palbociclib Rechallenge… PALMIRA Trial. J Clin Oncol. 2025;43:2084–2093. DOI: 10.1200/JCO-24-01865.

23. Rizaev JA, Maeda H., Khramova NV Plastic surgery for the defects in the maxillofacial region after surgical resection of benign tumors //Annals of Cancer Research and Therapy. – 2019. – T. 27. – no. 1. – S. 22-23.

24. Rizaev Jasur , Norbutayev Alisher, Murtazayev Alisher **.** Modern methods for detecting oral cavity defects in hemoblastosis , detecting the degree of damage and prediction of the clinical current. Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 5, pp. 45-51

25. Oghenemaro E. F. et al. Nanovaccines against Cervical Cancer: Reliable Strategies to Circumvent Limitations of Traditional Therapeutic Vaccines //Advanced Pharmaceutical Bulletin. – 2025. – C. –

26. Shakhanova Shakhnoza , Rakhimov Nodir , Zaripova Parvina . Breast tumors in adolescent girls // Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue3, pp.266-273

27. Zakirova Nargiza Negmatovna , Osmanova Elnara Zodievna , Rahimov Nodir Makhammatkulovich , Ulmasov Firdavs Gayratovich . P16/KI67 PROGNOSTIC FACTORS IN DETECTION OF CERVICAL CANCER IN WOMEN WITH HIGH RISK HPV. Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 5, pp. 217-226

28. Yorov , L. Sh., Juraev , M. D., Rakhimov, N. M. , Shakhanova , Sh. Sh. (2022). Assessment of the immune status in patients with breast cancer with determination of the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy . Journal of Biomedicine and Practice , 7 (5).

29. Shakhanova Shakhnoza , Rakhimov Nodir , Zaripova Parvina . Breast tumors in adolescent girls // Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 3, pp.266-273

30. Lutfillo Yorov , Mirjalol Djuraev , Nodir Raximov , Shakhnoza Shakhanova . Evaluation of the state of the immune status in patients with breast cancer with the determination of the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy. Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 5, pp.211-216

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

SHAKHANOVA Shakhnoza Shavkatovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
NIZAMOVA Ikbola
KAMALOVA Barno Zafarovna
Samarkand State Medical University

SARCOPENIC OBESITY IN THE PROGNOSTIC STRATIFICATION OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

For citation: Shakhanova Shakhnoza Shavkatovna, Nizamova Ikbola, Kamalova Barno Zafarovna. Sarcopenic obesity in the prognostic stratification of patients with metastatic breast cancer.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390980

ABSTRACT

Sarcopenic obesity is characterised by excess adipose tissue combined with reduced muscle mass and function. In metastatic breast cancer, this phenotype may remain unrecognised because body weight is preserved or increased. The review discusses current diagnostic approaches and evidence linking body composition to systemic treatment tolerability, survival and quality of life. Particular attention is paid to studies published in 2024–2026 in patients with HR+/HER2− tumours receiving endocrine therapy combined with CDK4/6 inhibitors. Available findings support the clinical relevance of assessing the muscle component; however, the independent prognostic value of sarcopenic obesity requires clarification. Differences in diagnostic criteria and the predominantly retrospective nature of studies limit the translation of findings into practice. Combined assessment of muscle mass, strength, fat distribution and their changes during treatment represents a promising research direction.

Keywords: metastatic breast cancer, sarcopenic obesity, sarcopenia, myosteatosis, body composition, endocrine therapy, CDK4/6 inhibitors, prognosis.

SHAXANOVA Shaxnoza Shavkatovna
Tibbiyot fanlari doktori, dotsent
NIZAMOVA Iqbola
KAMALOVA Barno Zafarovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

METASTATIK KO‘KRAK BEZI SARATONI BILAN KASALLANGAN BEMORLARNI PROGNOSTIK STRATIFIKATSIYALASHDA SARKOPENIK SEMIZLIK

ANNOTATSIYA

Sarkopenik semizlik ortiqcha yog‘ to‘qimasining mushak massasi va funksiyasi kamayishi bilan birga kelishi bilan tavsiflanadi. Metastatik ko‘krak bezi saratonida tana vazni saqlangan yoki oshganligi sababli ushbu fenotip aniqlanmay qolishi mumkin. Sharhda zamonaviy diagnostik yondashuvlar va tana tarkibining tizimli davolashni ko‘tara olish, yashovchanlik hamda hayot sifati

bilan bog‘liqligi haqidagi ma’lumotlar ko‘rib chiqilgan. CDK4/6 ingibitorlari bilan birgalikda endokrin terapiya olayotgan HR+/HER2− o‘smali bemorlarda 2024–2026-yillarda o‘tkazilgan tadqiqotlarga alohida e’tibor berilgan. To‘plangan natijalar mushak komponentini baholashning klinik ahamiyatini tasdiqlaydi, biroq sarkopenik semizlikning mustaqil prognostik ahamiyati aniqlashtirishni talab qiladi. Diagnostik mezonlarning farqlanishi va tadqiqotlarning asosan retrospektiv xususiyati natijalarni amaliyotga tatbiq etishni cheklaydi. Mushak massasi, kuchi, yog‘ to‘qimasi taqsimoti va ularning davolash davomidagi dinamikasini birgalikda baholash istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi.

Kalit so‘zlar: metastatik ko‘krak bezi saratoni, sarkopenik semizlik, sarkopeniya, miosteatoz, tana tarkibi, endokrin terapiya, CDK4/6 ingibitorlari, prognoz.

ШАХАНОВА Шахноза Шавкатовна
Д.м.н., доцент
НИЗАМОВА Икбола
КАМАЛОВА Барно Зафаровна
СамГосМУ

САРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ В ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ СТРАТИФИКАЦИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

АННОТАЦИЯ

Саркопеническое ожирение характеризуется сочетанием избыточной жировой ткани со снижением мышечной массы и функции. При метастатическом раке молочной железы этот фенотип может оставаться нераспознанным из-за сохранённой или повышенной массы тела. В обзоре рассмотрены современные диагностические подходы и данные о связи состава тела с переносимостью системного лечения, выживаемостью и качеством жизни. Особое внимание уделено исследованиям 2024–2026 годов у пациенток с HR+/HER2− опухолями, получающих эндокринную терапию в сочетании с ингибиторами CDK4/6. Накопленные результаты подтверждают клиническую значимость оценки мышечного компонента, однако самостоятельное прогностическое значение саркопенического ожирения требует уточнения. Различия диагностических критериев и преимущественно ретроспективный характер исследований ограничивают перенос результатов в практику. Перспективным направлением является совместная оценка мышечной массы, силы, распределения жировой ткани и их динамики на фоне лечения.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, саркопеническое ожирение, саркопения, миостеатоз, состав тела, эндокринная терапия, ингибиторы CDK4/6, прогноз.

ВВЕДЕНИЕ

При метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) результат лечения зависит от характеристик опухоли и функциональных резервов пациентки. Состав тела представляет интерес как один из факторов, способных уточнить оценку этих резервов. Измерение массы тела и индекса массы тела (ИМТ) не позволяет установить, какая доля приходится на мышцы, жировую ткань или избыток жидкости. Поэтому высокий ИМТ может сопровождаться выраженным дефицитом мышц, который при обычном осмотре остаётся незаметным [1].

Цель обзора — критически оценить клиническое и прогностическое значение саркопенического ожирения при мРМЖ с учётом современных подходов к диагностике и результатов исследований системной терапии. Обзор носит нарративный характер; рассмотрены публикации, доступные к октябрю 2026 года. Данные непосредственно о саркопеническом ожирении сопоставлены с исследованиями саркопении, жировых депо и миостеатоза. Эти состояния разграничены, поскольку результаты изучения одного из них нельзя автоматически распространять на остальные.

Определение и диагностические границы

Консенсус ESPEN и EASO определяет саркопеническое ожирение как сочетание избытка жировой ткани со снижением мышечной массы и функции. Предложена последовательность скрининга, функционального тестирования и оценки состава тела, после которой определяется наличие связанных с фенотипом осложнений [2]. Следовательно, сочетание ИМТ ≥30 кг/м² с низким КТ-индексом мышечной массы без оценки функции лишь приближённо описывает этот фенотип.

Согласно EWGSOP2, снижение мышечной силы позволяет предположить саркопению, а уменьшение количества или качества мышц подтверждает диагноз; низкая физическая работоспособность указывает на тяжёлую форму. Для женщин предложен порог силы кистевого хвата <16 кг. Дополнительными тестами служат вставание со стула и оценка скорости ходьбы [3]. Эти критерии полезны как ориентир, но их диагностическая и прогностическая применимость в конкретной онкологической популяции требует проверки.

Миостеатоз характеризует жировую инфильтрацию мышц и обычно оценивается по снижению их рентгеновской плотности. Он может сопровождать уменьшение мышечной массы, однако эти признаки не тождественны. Кахексия также не является синонимом саркопенического ожирения: она связана с заболеванием, катаболизмом и прогрессирующей утратой тканей. При исходном ожирении кахектическая потеря мышц может долго протекать на фоне повышенного ИМТ [4].

Распространённость и проблема сопоставимости исследований

В систематическом обзоре и метаанализе M. K. Jang и соавт. [5] объединённая распространённость саркопении при мРМЖ составила 41,6% (95% ДИ 35,4–48,7%). Разброс результатов частично объяснялся различиями порогов индекса скелетной мускулатуры, находившихся в диапазоне 38–41 см²/м². Авторы подчеркнули неопределённость влияния саркопении на выживаемость и необходимость изучения динамики состава тела.

Этот показатель относится преимущественно к низкой мышечной массе, определённой по КТ, и не отражает распространённость саркопенического ожирения по консенсусным критериям. Если мышечную функцию не измеряли, долю пациенток с полноценно подтверждённым синдромом установить невозможно. Поэтому в научной работе следует отдельно обозначать низкую мышечную массу, клиническую саркопению и сочетание саркопении с избыточной жировой тканью.

Дополнительную неоднородность создают различия молекулярных подтипов, линий лечения и степени распространённости опухоли. В современной литературе особенно представлены пациентки с HR+/HER2− мРМЖ, получающие ингибиторы CDK4/6. Применимость этих результатов к HER2-положительным и тройным негативным опухолям, а также к другим режимам системной терапии должна оцениваться отдельно.

Биологические предпосылки клинической значимости

Накопление жировой ткани и утрата мышц могут поддерживать друг друга: уменьшение силы ограничивает активность, а недостаточная нагрузка затрудняет сохранение мышечного компонента. В развитии фенотипа участвуют возрастные изменения, хроническое воспаление и метаболические нарушения [2].

Для гормонозависимого РМЖ существенна метаболическая активность жировой ткани. N. M. Iyengar и соавт. [6] выявили воспаление жировой ткани молочной железы и повышение экспрессии ароматазы у части женщин с нормальным ИМТ. Работа демонстрирует, что антропометрические показатели могут не отражать метаболическое состояние. Вместе с тем исследование не доказывает, что саркопеническое ожирение непосредственно вызывает эндокринную резистентность при мРМЖ. Такая связь остаётся гипотезой, которую необходимо проверять с учётом опухолевых молекулярных изменений и предшествующего лечения.

Мышечная ткань также имеет значение для обмена веществ и физической работоспособности. Поэтому одинаковая масса тела у двух пациенток не предполагает одинаковых функциональных резервов. Из этого следует методологический вывод: при

исследовании прогноза следует анализировать мышечную и жировую составляющие совместно, сохраняя возможность оценить самостоятельный вклад каждой из них.

Методы оценки состава тела

КТ позволяет измерять площадь скелетной мускулатуры на уровне третьего поясничного позвонка и рассчитывать индекс скелетной мускулатуры (SMI) как отношение этой площади к квадрату роста. Анализ уже выполненных по онкологическим показаниям исследований снижает потребность в дополнительных обследованиях. В работе K. Bir Yücel и соавт. [7] на уровне L3 оценивали также висцеральную и подкожную жировую ткань, причём измерения проводили исходно и в процессе терапии.

Для воспроизводимости необходимо заранее определить уровень среза, способ сегментации, диагностические пороги и условия выполнения КТ. При сравнении мышечной плотности особенно важно учитывать контрастирование и технические параметры. В исследовании L. Karahan и соавт. [8] использован порог SMI <41 см²/м², тогда как в других работах применялись иные значения. Выбор порога непосредственно влияет на состав выделяемой группы риска.

Функциональные тесты дополняют визуализацию. В онкологической практике их интерпретация должна учитывать боль, последствия операций, лимфедему и поражение костей. Например, снижение силы хвата на стороне лимфедемы может отражать локальное ограничение. Для исследования целесообразно стандартизировать положение тела и технику динамометрии, фиксировать результаты обеих рук и причины невозможности выполнить тест. Это позволяет уменьшить риск ошибочного отнесения пациентки к группе генерализованной мышечной дисфункции.

Связь с выживаемостью и переносимостью лечения

Одно из ранних исследований непосредственно при мРМЖ выполнили C. M. Prado и соавт. [9]. В проспективную работу включили 55 женщин, получавших капецитабин после резистентности к антрациклинам и/или таксанам. Около четверти пациенток имели низкую мышечную массу. Токсичность после первого цикла отмечена у 50% пациенток с саркопенией и примерно у 20% без неё. Время до прогрессирования составляло соответственно 101,4 и 173,3 дня. Работа показала значимость скрытого мышечного дефицита даже при нормальной или повышенной массе тела, но не устанавливала отдельный эффект саркопенического ожирения.

Данные о сочетании мышечного дефицита и высокой жировой массы получены также в крупной когорте B. J. Caan и соавт. [1], включавшей 3241 женщину с РМЖ II–III стадии. Авторы выявили неблагоприятную связь такого сочетания с общей смертностью. Для обсуждаемой темы это биологически и клинически значимое наблюдение, однако когорта не была метастатической. Количественные оценки риска из неё нельзя непосредственно использовать для прогноза пациенток с IV стадией.

В исследовании K. Bir Yücel и соавт. [7], включавшем 52 пациентки на терапии ингибиторами CDK4/6, низкий мышечный индекс независимо ассоциировался с худшей выживаемостью без прогрессирования (ВБП): HR 3,99; 95% ДИ 1,38–11,54; p=0,011. Высокий индекс висцерального жира был связан с лучшей ВБП в сравнительном анализе, но не сохранил самостоятельного значения в многофакторной модели. Связи параметров состава тела с гематологической токсичностью 3–4 степени не обнаружено.

L. Karahan и соавт. [8] изучили 156 женщин с HR+/HER2− мРМЖ, получавших рибоциклиб или палбоциклиб в сочетании с эндокринной терапией. Низкий SMI выявлен у 48% пациенток. Медиана ВБП составила 21,5 месяца в группе с саркопенией и 27,1 месяца без неё (p=0,016). В многофакторном анализе отсутствие саркопении и первично-метастатическое заболевание ассоциировались с более продолжительной ВБП; ИМТ и индексы жировой ткани прогностического значения не имели.

S. Cebeci и соавт. [10] сообщили результаты ретроспективного исследования 77 пациенток, у которых мышечную массу оценивали по КТ-компоненту ПЭТ/КТ. Саркопения выявлена у 35,1%. Медиана ВБП составляла 18 месяцев при саркопении и 38 месяцев при её

отсутствии; многофакторная оценка риска прогрессирования составила HR 2,37 (95% ДИ 1,12–4,99; p=0,02). Достоверной связи с общей выживаемостью не выявлено, а профили токсичности были сопоставимы.

Эти исследования поддерживают использование мышечного компонента как потенциального прогностического показателя. Однако обнаруженная ассоциация не позволяет определить, какую часть риска объясняют мышечный дефицит, тяжесть опухолевого процесса или сопутствующие заболевания. Кроме того, связь с исходами в одной лечебной группе ещё не делает показатель предиктором сравнительной эффективности разных препаратов. Для этого необходима проверка взаимодействия между фенотипом и видом терапии.

Противоречия в оценке ожирения и интегральных показателей

M. Günaltılı и соавт. [11] проанализировали 332 пациентки с HR+/HER2− мРМЖ, получавшие в первой линии рибоциклиб или палбоциклиб с эндокринной терапией. При ИМТ ≥30 кг/м² медиана ВБП составила 46,5 месяца против 23,8 месяца при ИМТ <30 кг/м². Ассоциация сохранялась в многофакторном анализе: HR 0,679; 95% ДИ 0,468–0,985; p=0,041. Общая выживаемость на момент анализа не достигла медианы в обеих группах.

Этот результат требует осторожной интерпретации. Исследование основано на ИМТ и не подтверждает благоприятное значение саркопенического ожирения. Возможное объяснение различий — неодинаковый состав тела внутри одной категории ИМТ и влияние предшествующей потери массы; это интерпретация, а не установленный механизм. Практический вывод состоит в необходимости сохранять раздельную оценку ожирения с сохранёнными мышцами и ожирения с мышечной недостаточностью.

G. S. Yildiran Keskin и соавт. [12] в когорте 84 пациенток исследовали индекс кахексии (CXI), объединяющий SMI, альбумин и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение. Высокий CXI независимо ассоциировался со снижением риска прогрессирования (HR 0,34; 95% ДИ 0,16–0,71) и смерти (HR 0,26; 95% ДИ 0,11–0,61). Саркопения и низкая мышечная плотность имели значение в однофакторном анализе, но не сохранили его после поправок. Результат указывает на перспективность интегральной оценки, однако исследовательский порог CXI нуждается во внешней валидации и не заменяет диагностику саркопенического ожирения.

Поддерживающая помощь и качество жизни

Практическая ценность выявления мышечного дефицита связана прежде всего с возможностью организовать поддерживающую помощь. ESPEN рекомендует регулярно оценивать питание и изменение массы тела, а при отклонениях — количественно исследовать мышечный компонент, физическую работоспособность и воспаление. Ориентир потребления белка для онкологических пациентов составляет более 1 г/кг/сут, по возможности до 1,5 г/кг/сут, с индивидуальным выбором расчётной массы и учётом клинического состояния [13].

При саркопеническом ожирении программа питания должна учитывать сохранение мышц и наличие катаболизма. Повышенный ИМТ сам по себе не определяет целесообразность ограничения энергии. Решение о коррекции массы требует оценки питания, темпа потери тканей и переносимости нагрузки. Рекомендации ESMO по кахексии предусматривают мультимодальную помощь и соотнесение интенсивности вмешательств с прогнозом, целями лечения и нагрузкой на пациентку [4].

Прямое доказательство пользы физической активности при мРМЖ получено в исследовании PREFERABLE-EFFECT [14]. В рандомизированную работу включили 357 пациенток; индивидуализированная программа упражнений под наблюдением специалистов снижала физическую утомляемость и улучшала качество жизни через шесть месяцев. Межгрупповая разница составила −5,3 балла для утомляемости и +4,8 балла для сводного показателя качества жизни. Пациентки с нестабильными костными метастазами не включались. Результаты подтверждают пользу адаптированной нагрузки, но не доказывают увеличение выживаемости вследствие коррекции саркопенического ожирения.

Таким образом, оценка состава тела может помочь своевременно выявить потребность в нутритивной и реабилитационной поддержке. Решения о дозировании и выборе

противоопухолевой терапии пока не следует основывать только на мышечном индексе: для такого применения приведённые работы не дают достаточной валидации.

Направления дальнейших исследований

Основной нерешённый вопрос — повышает ли сочетание ожирения и подтверждённой саркопении риск неблагоприятных исходов сверх риска каждого компонента по отдельности. Для ответа необходимо сравнивать пациенток с сохранённым составом тела, изолированным ожирением, изолированной саркопенией и их сочетанием. Миостеатоз целесообразно оценивать как дополнительную характеристику, сохраняя отдельные определения.

Перспективное исследование должно учитывать исходные измерения и изменения на фоне лечения. В качестве исходов важны ВБП, общая выживаемость, токсичность, перерывы терапии, физическая функция и качество жизни. Анализ требует поправок на возраст, ECOG, молекулярный подтип, линию терапии, локализацию метастазов, предшествующую потерю массы и сопутствующие заболевания. При небольшой выборке число переменных следует соотносить с числом событий, чтобы уменьшить риск переобучения модели. Отдельной задачей остаётся проверка того, добавляет ли оценка состава тела прогностическую информацию к уже используемым клиническим показателям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопеническое ожирение представляет клинически значимый фенотип, который может маскироваться повышенной массой тела. Современные исследования при мРМЖ наиболее последовательно поддерживают оценку низкой мышечной массы, тогда как значение избытка жировой ткани и её распределения остаётся неоднозначным. Прогностическая роль полного синдрома саркопенического ожирения изучена менее убедительно, чем роль его отдельных компонентов.

Совместная оценка мышечной массы, силы и жировой ткани обоснована для характеристики функциональных резервов и планирования поддерживающей помощи. Для включения фенотипа в алгоритмы выбора противоопухолевой терапии необходимы проспективные исследования, единые диагностические критерии и внешняя валидация моделей риска.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Caan B. J., Cespedes Feliciano E. M., Prado C. M., et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. JAMA Oncology. 2018;4(6):798–804. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0137
2. Donini L. M., Busetto L., Bischoff S. C., et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. Clinical Nutrition. 2022;41(4):990–1000. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.014
3. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing. 2019;48(1):16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169
4. Arends J., Strasser F., Gonella S., et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Open. 2021;6(3):100092. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092
5. Jang M. K., Park S., Park C., Raszewski R., Park S., Kim S. Sarcopenia in patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. The Breast. 2025;82:104508. https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104508
6. Iyengar N. M., Brown K. A., Zhou X. K., et al. Metabolic Obesity, Adipose Inflammation and Elevated Breast Aromatase in Women with Normal Body Mass Index. Cancer Prevention Research. 2017;10(4):235–243. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0314
7. Bir Yücel K., Aydos U., Sütcüoglu O., et al. Visceral obesity and sarcopenia as predictors of efficacy and hematological toxicity in patients with metastatic breast cancer treated with CDK

4/6 inhibitors. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2024;93:497–507. https://doi.org/10.1007/s00280-024-04641-z

8. Karahan L., Akyildiz A., Sahin T. K., et al. Prognostic Value of Baseline Sarcopenia and Adipose Tissue Indices in HR+/HER2− Metastatic Breast Cancer Treated with CDK4/6 Inhibitors: A Retrospective Cohort Study. Journal of Clinical Medicine. 2026;15(4):1623. https://doi.org/10.3390/jcm15041623
9. Prado C. M., Baracos V. E., McCargar L. J., et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clinical Cancer Research. 2009;15(8):2920–2926. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2242
10. Cebeci S., Birsin Z., Jeral Evinç S., et al. Prognostic Impact of PET/CT-Derived Sarcopenia in Metastatic Breast Cancer Treated with CDK4/6 Inhibitors. Journal of Clinical Medicine. 2026;15(10):3736. https://doi.org/10.3390/jcm15103736
11. Günaltılı M., Guliyev M., Birsin Z., et al. Association between obesity and outcomes of first-line CDK4/6 inhibitor therapy in metastatic breast cancer: a multicenter real-world study. Scientific Reports. 2026;16:25707. https://doi.org/10.1038/s41598-026-58205-7
12. Yildiran Keskin G. S., Gedikli Turgut G., Yildirim G., et al. Prognostic value of cachexia index in HR+/HER2− metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. BMC Cancer. 2026;26:741. https://doi.org/10.1186/s12885-026-16078-z
13. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition. 2021;40(5):2898–2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005
14. Shavkatovna S. S., Makhammatkulovich R. N. FEATURES OF SARCOPENIA IN CANCER PATIENTS //EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2024. – Т. 4. – №. 8. – С. 286-292.
15. Shavkatovna S. S., Makhammatkulovich R. N., Ugli M. S. T. ASPECTS OF SARCOPENIA SYNDROME IN ONCOLOGICAL PRACTICE: DIAGNOSIS AND TREATMENT //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2024. – Т. 6. – №. 02. – С. 16-25.
16. Makhammatkulovich, RAKHIMOV Nodir, et al. "ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКОВОЙ АНОРЕКСИИ." JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE 8.4 (2023). Makhammatkulovich R. N. et al. PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR NUTRITIONAL SUPPORT FOR CERVICAL CANCER //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. – 2023. – Т. 8. – №. 2.
17. Hiensch A. E., Depenbusch J., Schmidt M. E., et al. Supervised, structured and individualized exercise in metastatic breast cancer: a randomized controlled trial. Nature Medicine. 2024;30:2957–2966. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03143-y
18. Jasim, S. A., Gupta, J., Uthirapathy, S., R, R., Kazmi, S. W., Rizaev, J. A., ... & Hosseen, B. (2025). A comprehensive review of immunotherapy in gastrointestinal tumors with a focus on the role of combination therapy with PARP inhibitors. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 1-17.
19. Yunusova L. et al. Sonography and magnetic resonance tomography in monitoring of recurrent cyst lesions of the neck //Annals of Cancer Research and Therapy. – 2021. – T. 29. – no. 2. – S. 131-134.
20. Yunusova L. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of cystic lesions of the neck // Annals of Cancer Research and Therapy. – 2021. – T. 29. – no. 1. – pp. 102-109.
21. Rizaev , J. A. , and A. I. Khazratov . " Cytostructural changes in the oral mucosa in colon cancer." Journal of Biomedicine and Practice 6.5 (2020).
22. Alshahrani, M. Y., Oghenemaro, E. F., Rizaev, J., Kyada, A., Roopashree, R., Kumar, S., ... & Abosaoda, M. K. (2025). Exploring the modulation of TLR4 and its associated ncRNAs in cancer immunopathogenesis, with an emphasis on the therapeutic implications and mechanisms underlying drug resistance. Human Immunology, 86(1), 111188.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

ULMASOV Firdavs Gayratovich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
URAZBAEVA Azada Djanabaevna
OSMANOVA Elnara Zodiyevna
PhD
Samarkand State Medical University

BASELINE CARDIOMETABOLIC BURDEN AND CHANGES IN METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HR+/HER2− BREAST CANCER RECEIVING ENDOCRINE THERAPY

For citation: Ulmasov Firdavs Gayratovich, Urazbaeva Azada Djanabaevna, Osmanova Elnara Zodiyevna. Baseline cardiometabolic burden and changes in metabolic parameters in patients with HR+/HER2− breast cancer receiving endocrine therapy.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23390992

ABSTRACT

Objective: to assess the association of baseline cardiometabolic burden with deterioration in metabolic parameters and blood pressure control during the first year of adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer. Materials and methods: this retrospective observational study included 69 postmenopausal patients with stage I–III HR+/HER2− breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy. Mean age was 61.8 ± 7.4 years. Aromatase inhibitors were administered to 45 patients and tamoxifen to 24. High cardiometabolic burden was defined as at least three of five factors: hypertension, dyslipidaemia, obesity, impaired glucose metabolism and smoking. The primary outcome was at least one sign of deterioration in the lipid profile, HbA1c or systolic blood pressure control over 12 months. Frequencies were compared using a two-sided Fisher exact test; relative risks and 95% confidence intervals were calculated. Results: the outcome occurred in 15 of 27 patients with high burden (55.6%) and 10 of 42 with lower burden (23.8%). The relative risk was 2.33 (95% CI 1.20–4.53; p = 0.012). Outcome frequencies with aromatase inhibitors and tamoxifen were 40.0% and 29.2%, respectively; the difference was not statistically significant: RR 1.37 (95% CI 0.65–2.90; p = 0.591). Conclusion: baseline cardiometabolic burden was associated with deterioration in metabolic parameters and blood pressure control during the first year of endocrine therapy. These observational associations require confirmation in prospective studies accounting for confounding factors.

Keywords: breast cancer, endocrine therapy, aromatase inhibitors, tamoxifen, cardiometabolic risk, metabolic disorders, adjuvant treatment.

ULMASOV Firdavs G‘ayratovich
Tibbiyot fanlari doktori, dotsent
URAZBAYEVA Azada Janabayevna
OSMANOVA Elnara Zodiyevna
PhD
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

ENDOKRIN TERAPIYA OLAYOTGAN HR+/HER2− KO‘KRAK BEZI SARATONILI BEMORLARDA DASTLABKI KARDIOMETABOLIK YUKLAMA VA METABOLIK KO‘RSATKICHLAR DINAMIKASI

ANNOTATSIYA

Maqsad: gormon retseptorlari musbat ko‘krak bezi saratonida ad’yuvant endokrin terapiyaning birinchi yili davomida dastlabki kardiometabolik yuklamaning metabolik ko‘rsatkichlar va arterial bosim nazorati yomonlashishi bilan bog‘liqligini baholash. Material va usullar: retrospektiv kuzatuv tadqiqotiga ad’yuvant endokrin terapiya olayotgan, postmenopauzadagi I–III bosqich HR+/HER2− ko‘krak bezi saratonili 69 bemor kiritildi. O‘rtacha yosh 61,8 ± 7,4 yil bo‘ldi. Aromataza ingibitorlarini 45, tamoksifenni 24 bemor qabul qildi. Yuqori kardiometabolik yuklama beshta omildan kamida uchtasining birgalikda mavjudligi bilan belgilandi: arterial gipertenziya, dislipidemiya, semizlik, uglevod almashinuvi buzilishi va chekish. Asosiy yakuniy ko‘rsatkich 12 oy ichida lipid profili, HbA1c yoki sistolik arterial bosim nazorati yomonlashishining kamida bitta belgisi bo‘ldi. Chastotalar Fisherning ikki tomonlama aniq mezoni yordamida taqqoslandi; nisbiy xavf va 95% ishonch oraliqlari hisoblandi. Natijalar: yuqori yuklama guruhida yakuniy ko‘rsatkich 27 bemordan 15 tasida (55,6%), kamroq yuklama guruhida 42 bemordan 10 tasida (23,8%) qayd etildi. Nisbiy xavf 2,33 (95% IO 1,20–4,53; p = 0,012) bo‘ldi. Aromataza ingibitorlari va tamoksifen taqqoslanganda chastotalar mos ravishda 40,0 va 29,2% bo‘lib, farq statistik ahamiyatga ega emas edi: NX 1,37 (95% IO 0,65–2,90; p = 0,591). Xulosa: dastlabki kardiometabolik yuklama endokrin terapiyaning birinchi yili davomida metabolik ko‘rsatkichlar va arterial bosim nazorati yomonlashishi bilan bog‘liq. Kuzatuv xususiyatiga ega ushbu bog‘liqliklar aralashtiruvchi omillarni hisobga olgan prospektiv tadqiqotlarda tasdiqlanishi lozim.

Kalit so‘zlar: ko‘krak bezi saratoni, endokrin terapiya, aromataza ingibitorlari, tamoksifen, kardiometabolik xavf, metabolik buzilishlar, ad’yuvant davolash.

УЛМАСОВ Фирдавс Гайратович
Д.м.н., доцент
УРАЗБАЕВА Азада Джанабаевна
ОСМАНОВА Элнара Зодиевна
PhD
СамГосМУ

ИСХОДНАЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА И ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОК С HR+/HER2− РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить связь исходной кардиометаболической нагрузки с ухудшением метаболических показателей и контроля артериального давления в течение первого года адъювантной эндокринотерапии гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы. Материал и методы. В ретроспективное наблюдательное исследование включены 69 пациенток в постменопаузе с HR+/HER2− раком молочной железы I–III стадий, получавших адъювантную эндокринотерапию. Средний возраст составил 61,8 ± 7,4 года. Ингибиторы ароматазы получали 45 пациенток, тамоксифен — 24. Высокая кардиометаболическая нагрузка определена как сочетание не менее трёх из пяти факторов: артериальной

гипертензии, дислипидемии, ожирения, нарушений углеводного обмена и курения. Основной исход — появление хотя бы одного признака ухудшения липидного профиля, HbA1c или контроля систолического артериального давления за 12 месяцев. Для сравнения частот использован двусторонний точный критерий Фишера; рассчитаны относительные риски и 95% доверительные интервалы. Результаты. В группе высокой нагрузки исход зарегистрирован у 15 из 27 пациенток (55,6%), в группе меньшей нагрузки — у 10 из 42 (23,8%). Относительный риск составил 2,33 (95% ДИ 1,20–4,53; p = 0,012). При сравнении ингибиторов ароматазы с тамоксифеном частоты равнялись 40,0 и 29,2% соответственно; различие статистически незначимо: ОР 1,37 (95% ДИ 0,65–2,90; p = 0,591). Заключение. Исходная кардиометаболическая нагрузка ассоциирована с ухудшением метаболических показателей и контроля артериального давления в течение первого года эндокринотерапии. Полученные ассоциации носят наблюдательный характер и требуют подтверждения в проспективных исследованиях с учётом смешивающих факторов.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокринотерапия, ингибиторы ароматазы, тамоксифен, кардиометаболический риск, метаболические нарушения, адъювантное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Адъювантная эндокринотерапия снижает риск рецидива гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы. Её продолжительность делает сопутствующие заболевания существенной частью наблюдения. В метаанализе EBCTCG преимущества ингибиторов ароматазы перед тамоксифеном сопровождались снижением десятилетней смертности от рака молочной железы: 12,1 против 14,2% при сравнении пятилетних режимов (EBCTCG, 2015) [1].

Кардиометаболический профиль пациентки формируется до начала эндокринотерапии. Повышенное давление, ожирение и нарушения обмена липидов или глюкозы могут сочетаться и влиять на последующую динамику показателей. Наличие одного фактора не отражает всей нагрузки; вместе с тем простое суммирование факторов нельзя считать валидированной шкалой риска сердечно-сосудистых событий.

В исследовании Pathways Heart, включавшем 8985 женщин, применение ингибиторов ароматазы в постменопаузе было связано с более высокой частотой впервые выявленных диабета, дислипидемии и гипертензии по сравнению с отсутствием эндокринотерапии. Скорректированные отношения рисков составили 1,37, 1,58 и 1,50 соответственно (Rillamas-Sun et al., 2023) [2].

Рекомендации ESC предусматривают исходную оценку сердечно-сосудистого риска при эндокринотерапии. В неё входят давление, липиды, показатели углеводного обмена и другие клинические данные. Для пациенток с высоким десятилетним риском предусмотрена ежегодная переоценка (Lyon et al., 2022) [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить связь исходной кардиометаболической нагрузки с ухудшением липидного профиля, углеводного обмена или контроля артериального давления за 12 месяцев эндокринотерапии у 69 пациенток с HR+/HER2− раком молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование с анализом исходных характеристик 69 пациенток и частоты событий за 12 месяцев наблюдения. Стадия I представлена 14 пациентками, II — 37, III — 18. Для 45 записей зарегистрирован приём ингибитора ароматазы, для 24 — тамоксифена. Назначения не рандомизированы.

Определение исходной кардиометаболической нагрузки. Учитывалось число одновременно присутствующих факторов: артериальная гипертензия; дислипидемия; ИМТ не менее 30 кг/м²; нарушение углеводного обмена; текущее курение. Дислипидемия соответствует исходному ХС ЛПНП не менее 3,0 ммоль/л, нарушение углеводного обмена — HbA1c не менее 5,7%. Группу высокой нагрузки составили 27 записей с тремя или более факторами; группу меньшей нагрузки — 42 записи.

Конечные точки. Основной исход — наличие за 12 месяцев хотя бы одного признака: увеличение ХС ЛПНП на 0,5 ммоль/л и более; увеличение HbA1c на 0,5 п.п. и более; увеличение систолического АД на 10 мм рт. ст. и более с достижением уровня не менее 140 мм рт. ст.

Статистический анализ. Непрерывные показатели — среднее ± стандартное отклонение; категориальные — n (%). Частоты сравнены двусторонним точным критерием Фишера. Для ОР 95% ДИ рассчитан логарифмическим методом Katz.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст в выборке составил 61,8 ± 7,4 года, диапазон — 47–79 лет. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 35 записей (50,7%), дислипидемия — у 38 (55,1%), ожирение — у 37 (53,6%), нарушение углеводного обмена — у 29 (42,0%). Высокая нагрузка представлена 27 записями (39,1%).

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОК

Показатель	Всего n = 69	Высокая нагрузка n = 27	Меньшая нагрузка n = 42
Возраст, годы	61,8 ± 7,4	62,9 ± 7,9	61,1 ± 7,1
ИМТ, кг/м²	30,4 ± 4,8	32,3 ± 4,5	29,2 ± 4,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,22 ± 0,89	3,61 ± 0,81	2,97 ± 0,85
HbA1c, %	5,95 ± 0,72	6,34 ± 0,71	5,70 ± 0,62
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,2 ± 11,8	136,4 ± 11,3	127,9 ± 10,9
Артериальная гипертензия	35 (50,7%)	21 (77,8%)	14 (33,3%)
Дислипидемия	38 (55,1%)	22 (81,5%)	16 (38,1%)
Ожирение	37 (53,6%)	21 (77,8%)	16 (38,1%)
Нарушение углеводного обмена	29 (42,0%)	19 (70,4%)	10 (23,8%)
Текущее курение	9 (13,0%)	5 (18,5%)	4 (9,5%)
Ингибитор ароматазы	45 (65,2%)	19 (70,4%)	26 (61,9%)

Таблица 2. Частота комбинированного исхода в зависимости от исходной кардиометаболической нагрузки

Группа	Исход / всего	Частота	ОР (95% ДИ)	p
Высокая нагрузка	15 / 27	55,6%	2,33 (1,20–4,53)	0,012
Меньшая нагрузка	10 / 42	23,8%	референс	—

Таблица 3. Частота комбинированного исхода в зависимости от класса эндокринного препарата

Препарат	Исход / всего	Частота	ОР (95% ДИ)	p
Ингибитор ароматазы	18 / 45	40,0%	1,37 (0,65–2,90)	0,591
Тамоксифен	7 / 24	29,2%	референс	—

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная кардиометаболическая нагрузка ассоциирована с ухудшением метаболических показателей и контроля артериального давления в течение первого года эндокринотерапии, что согласуется с данными Pathways Heart (Rillamas-Sun et al., 2023) [2] и рекомендациями ESC (Lyon et al., 2022) [3]. Различие между ингибиторами ароматазы и тамоксифеном не достигло статистической значимости, что может отражать как отсутствие реального различия, так и недостаточную мощность выборки.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Ретроспективный дизайн, объём выборки n = 69, отсутствие рандомизации назначений, нескорректированные оценки ОР. Результаты следует рассматривать как гипотезу, требующую проверки в проспективных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходная кардиометаболическая нагрузка ассоциирована с ухудшением метаболических показателей и контроля артериального давления в течение первого года адъювантной эндокринотерапии HR+/HER2− рака молочной железы. Различие между ингибиторами ароматазы и тамоксифеном статистически незначимо.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. EBCTCG. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341–1352.
2. Rillamas-Sun E, et al. Endocrine therapy and cardiometabolic outcomes in the Pathways Heart study. 2023.
3. Lyon AR, et al. ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J. 2022;43(41):4229–4361.
4. Cheung YM, Ramchand SK, Yeo B, Grossmann M. Cardiometabolic Effects of Endocrine Treatment of Estrogen Receptor–Positive Early Breast Cancer. J Endocr Soc. 2019;3(7):1283–1301.
5. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer. Ann Oncol. 2017;28(3):487–496.
6. Yu Q, Xu Y, Yu E. Risk of cardiovascular disease in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors vs. tamoxifen. J Clin Pharm Ther. 2022;47(5):575–587.
7. Jasim, S. A., Gupta, J., Uthirapathy, S., R, R., Kazmi, S. W., Rizaev, J. A., ... & Hosseen, B. (2025). A comprehensive review of immunotherapy in gastrointestinal tumors with a focus on the role of combination therapy with PARP inhibitors. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 1-17.
8. Yunusova L. et al. Sonography and magnetic resonance tomography in monitoring of recurrent cyst lesions of the neck //Annals of Cancer Research and Therapy. – 2021. – T. 29. – no. 2. – S. 131-134.
9. Yunusova L. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of cystic lesions of the neck // Annals of Cancer Research and Therapy. – 2021. – T. 29. – no. 1. – pp. 102-109.
10. Rizaev , J. A. , and A. I. Khazratov . " Cytostructural changes in the oral mucosa in colon cancer." Journal of Biomedicine and Practice 6.5 (2020).
11. Alshahrani, M. Y., Oghenemaro, E. F., Rizaev, J., Kyada, A., Roopashree, R., Kumar, S., ... & Abosaoda, M. K. (2025). Exploring the modulation of TLR4 and its associated ncRNAs in cancer immunopathogenesis, with an emphasis on the therapeutic implications and mechanisms underlying drug resistance. Human Immunology, 86(1), 111188.
12. Shakhanova Shakhnoza , Rakhimov Nodir , Zaripova Parvina . Breast tumors in adolescent girls // Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue3, pp.266-273
13. Zakirova Nargiza Negmatovna , Osmanova Elnara Zodievna , Rahimov Nodir Makhammatkulovich , Ulmasov Firdavs Gayratovich . P16/KI67 PROGNOSTIC FACTORS IN DETECTION OF CERVICAL CANCER IN WOMEN WITH HIGH RISK HPV. Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 5, pp. 217-226
14. Yorov , L. Sh., Juraev , M. D., Rakhimov, N. M. , Shakhanova , Sh. Sh. (2022). Assessment of the immune status in patients with breast cancer with determination of the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy . Journal of Biomedicine and Practice , 7 (5).
15. Shakhanova Shakhnoza , Rakhimov Nodir , Zaripova Parvina . Breast tumors in adolescent girls // Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 3, pp.266-273

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.151.514.

IBRAGIMOVA Sapura
MD, DSc
Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan
ISHNAZAROVA Khurshida
Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

INNOVATIVE APPROACHES TO HEMOPHILIA A THERAPY: FROM PRIMARY PREVENTION TO GENE THERAPY

For citation: Ibragimova Sapura, Ishnazarova Khurshida. Innovative approaches to hemophilia A therapy: from primary prevention to gene therapy.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391021

ABSTRACT

Objective: To evaluate current diagnostic and therapeutic options in patients with hemophilia A; to analyze the efficacy of primary prophylaxis with factor VIII (FVIII) and associated adverse effects; to identify treatment strategies for the inhibitor form; and to define a patient cohort for genetic testing and gene therapy. Materials and Methods: Analysis of literature data published over the past 15 years, including recommendations from the World Federation of Hemophilia. Results: Hemophilia A is the most common form of hemophilia, caused by a deficiency or absence of factor VIII (FVIII). According to the World Health Organization, hemophilia A occurs in 1 in 5,000 live male births. Modern prophylaxis and treatment protocols for hemophilia A have significantly reduced the incidence of arthropathy and markedly improved patients' quality of life. Conclusion: Despite significant progress in the diagnosis and treatment of hemophilia A, including genetic techniques, management of patients with severe and inhibitor forms remains challenging and requires further investigation. Furthermore, given the relatively high cost of advanced protocols used in developed countries, there is a clear need to develop adapted versions for low- and middle-income countries.

Keywords: hemophilia A, children, factor VIII (FVIII), inhibitor form, non-factor therapy.

IBRAGIMOVA Sapura Zaxidovna
tibbiyot fanlari doktori
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va immunologiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Xurshida ISHNAZAROVA
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va immunologiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

GEMOFILIYA A TERAPIYASIGA INNOVATSION YONDASHUVLAR: BIRLAMCHI PROFILAKTIKADAN GEN TERAPIYASIGACHA

ANNOTATSIYA

Maqsad: A gemofiliyasi bo‘lgan bemorlarda zamonaviy tashxis va terapiya imkoniyatlarini baholash; VIII omil (FVIII) bilan o‘tkaziladigan birinchi darajali profilaktikaning samaradorligi va yuzaga keladigan nojo‘ya ta’sirlarni tahlil qilish, ingibitor shaklini davolash yo‘nalishlarini belgilash hamda genetik tadqiqotlar va gen terapiyasini o‘tkazish uchun bemorlar kohortasini ajratib ko‘rsatish. Material va usullar: So‘nggi 15 yil ichidagi adabiyot ma’lumotlari, shu jumladan Butunjahon Gemofiliya Federatsiyasi tavsiyalarining tahlili. Natijalar: A gemofiliyasi — VIII omil (FVIII) tanqisligi yoki yo‘qligi sababli kelib chiqadigan gemofiliyaning eng keng tarqalgan shaklidir. Butunjahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma’lumotlariga ko‘ra, A gemofiliyasi har 5 ming nafar yangi tug‘ilgan o‘g‘il boladan birida uchraydi. A gemofiliyasini profilaktika qilish va davolashning zamonaviy protokollari artropatiyalar chastotasini sezilarli darajada kamaytirdi va bemorlarning hayot sifatini tubdan yaxshiladi. Xulosa: A gemofiliyasini tashxislash va davolash masalalarida, shu jumladan genetik usullarda erishilgan sezilarli yutuqlarga qaramay, og‘ir va ingibitor shakllari bo‘lgan bemorlar terapiyasi muammoliligicha qolmoqda va keyingi tadqiqotlarni talab etadi. Shuningdek, rivojlangan mamlakatlarning ilg‘or protokollari narxi yetarlicha yuqori ekanligini inobatga olgan holda, daromadi past va o‘rtacha bo‘lgan mamlakatlar uchun moslashtirilgan versiyalarni ishlab chiqish zarurati tug‘ilmoqda.

Kalit so‘zlar: A gemofiliyasi, bolalar, VIII omil (FVIII), ingibitor shakli, omilsiz (nofaktor) terapiya.

ИБРАГИМОВА Сапура Захидовна
доктор медицинских наук
Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии МЗ РУз
ИШНАЗАРОВА Хуршида
Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии МЗ РУз

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А: ОТ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ДО ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

АННОТАЦИЯ

Цель: Оценить современные диагностические и терапевтические опции у больных с гемофилией А. Анализ эффективности проводимой первичной профилактики фактором VIII (FVIII) и возникающих побочных эффектов, векторы лечения ингибиторной формы, определение когорты больных для проведения генетических исследований и генной терапии. Материал и методы: Анализ литературных данных за последние 15 лет, включая рекомендации Всемирной Федерации Гемофилии. Результаты. Гемофилия А — наиболее распространенная форма гемофилии обусловленное дефицитом или отсутствием фактора VIII (FVIII). По данным Всемирной организации здравоохранения, гемофилия А встречается у одного из 5 тысяч новорожденных мальчиков. Современные протоколы профилактики и лечения гемофилии А значительно уменьшили частоту артропатий, значительно улучшили качество жизни пациентов. Заключение. Несмотря, на значительный прогресс в вопросах диагностики и лечения гемофилии А, включая генетические методы, терапия больных с тяжелыми и ингибиторными формами остается пока проблематичной, требует дальнейших исследований. Также, учитывая достаточно высокую стоимость передовых протоколов развитых стран возникает необходимость разработки адаптированных версий для стран с низким и средним доходом.

Ключевые слова: гемофилия А, дети, фактор VIII (FVIII), ингибиторная форма, нефакторная терапия

Гемофилия А — наиболее распространенная форма гемофилии обусловленное дефицитом или отсутствием фактора VIII (FVIII). По данным Всемирной организации здравоохранения, гемофилия А встречается у одного из 5 тысяч новорожденных мальчиков. Надо отметить, что во всем мире нарушения свертываемости крови проявляются примерно у одного из каждых 1000 человек, при этом на гемофилию А приходится 70% случаев [1]. В частности, в Индии показатель распространенности составляет 0,7 на 100 000 человек, что составляет примерно 54 454 диагностированных случая [1]. Наследование гемофилии происходит по Х-сцепленному рецессивному типу, поражающему мужчин, которые получают от матери одну Х-хромосому. Следовательно, у мужчин проявляются клинические симптомы заболевания, тогда как женщины-носительницы мутированного гена, как правило, остаются бессимптомными. По данным Кастамана и Матино, ген, ответственный за фактор VIII, расположен на конце длинного плеча Х-хромосомы. Ген фактора VIII, характеризующийся значительным размером и сложной архитектурой, включает 26 экзонов. Как известно, генные перестройки, особенно инверсия интрона 22, распространены почти в половине случаев тяжелой гемофилии А [2].

По данным Центра гемофилии и тромбоза штата Индиана (США) (2023), примерно в 70% случаев гемофилии отмечается семейный анамнез заболевания, а в оставшихся 30% не выявлено никакой семейной связи, возможно, из-за спонтанных генетических мутаций [3]. Медицинский университет им. К.Г., Лакнау, штат Уттар-Прадеш, Индия в своем исследовании выявил у 50% участников (20 из 40 случаев) положительный семейный анамнез [4]. (Рис.1)

Рисунок 1. Механизм наследования Гемофилии А.

С клинической точки зрения это заболевание делится на три уровня тяжести: легкий, умеренный и тяжелый, определяемые уровнем активности фактора свертывания. Следует отметить, что тяжелые эпизоды кровотечения могут проявляться в различных местах, включая мочеполовую систему, слизистые оболочки, десны и особенно суставы, причем коленные суставы особенно подвержены этому. Кроме того, по данным индусских врачей (Western Uttar Pradesh, India) задокументированы случаи тяжелых кровотечений в критических областях, таких как головной мозг, желудочно-кишечный тракт и шея, каждый из которых представляет существенный риск для выживания пациента [5]. [2].

Согласно отчету Центра гемофилии и тромбоза штата Индиана (США), примерно у 25% людей с гемофилией наблюдается легкая форма заболевания, у 15% – умеренные симптомы, а у 60% – тяжелые проявления [3]. В отличие от этого, в другом исследовании по данным индусских врачей было выявлено иное распределение среди обследованных пациентов: легкая форма гемофилии наблюдалась у 50% пациентов, умеренная – у 25%, а тяжелая – у оставшихся 25%. Это заметно отличается от результатов исследования Мишры и др., которые наблюдали преобладание тяжелой формы заболевания (80,5%) и легкой и

умеренной форм менее чем у 20% участников исследования [4]. Клинически гемофилия характеризуется эпизодами кровотечения после незначительной травмы или возникающими спонтанно, при этом тяжесть часто коррелирует с остаточным уровнем фактора. В случаях легкой гемофилии кровотечение преимущественно отмечается после значительных хирургических вмешательств или травм, тогда как спонтанные эпизоды наблюдаются редко. Умеренная гемофилия проявляется кровотечением после травмы, хирургических процедур или стоматологических работ, при этом до 25% пациентов испытывают рецидивирующие кровотечения в суставах. Напротив, тяжелая гемофилия часто связана со спонтанными эпизодами кровотечения [6]. Проведенный анализ выявил кровотечение в суставах как основной симптом (45%, n = 18), что отражает результаты исследования Раджендры и др., где 64,96% пациентов сообщили о кровотечениях в суставах. Кровотечение из десен было определено как второй по распространенности симптом в обеих группах, составляя 20% нашей исследовательской группы и 7,08% в исследовании Нигама и др. [7]. Согласно Всемирной федерации гемофилии, наиболее часто поражаются колени (45%), за ними следуют локти (30%), голеностопные суставы (15%), плечи (3%) и запястья (2%) [8]. Аналогично, другое исследование показало, что гемартрозы преимущественно наблюдаются в суставах, несущих весовую нагрузку, в частности в коленях (60%) и голеностопных суставах (10%). Эти данные согласуются с исследованием Мишры и др., которые также отметили поражение коленного сустава примерно в 57,1% случаев [4]. Нигам и др. отметили, что кровотечения, вызванные травмой, составили 43,30% (110 из 254) эпизодов, при этом у большинства пациентов (56,69%, 144 из 254) наблюдалось спонтанное кровотечение, потребовавшее заместительной терапии факторами [7].

Основным лечением гемофилии является заместительная терапия факторами свертывания крови, которая использует либо препараты плазмы, либо концентраты фактора VIII для восстановления гемостаза [8, 9].

Существует два типа препаратов для заместительной терапии:

- плазменные концентраты FVIII, получаемые из донорской крови;
- рекомбинантные концентраты FVIII, синтезируемые с помощью генной инженерии. (Рис.2)

У больных с тяжелой формой гемофилии А кровотечения обычно происходят уже в раннем возрасте. В связи с этим, таким пациентам рекомендовано пожизненная профилактическая терапия плазменными или рекомбинантными концентратами FVIII для предотвращения повторных и потенциально опасных для жизни кровотечений, которые существенно влияют на повседневную жизнь. Проведение такой профилактики фактора VIII (FVIII) доказала свою эффективность, особенно в снижении развития гемофилической артропатии. Однако серьезной проблемой терапии FVIII является развитие нейтрализующих антител к FVIII, тоо есть ингибиторной формы заболевания [10].

В настоящее время появились новые группы препаратов, таких как симоктоког альфа— это рекомбинантный фактор VIII (rFVIII), полученный из клеточной линии человека, иммуногенность, эффективность и безопасность которого были изучены у 167 детей с тяжелой формой гемофилии А в рамках двух проспективных клинических исследований и их долгосрочных продолжений. У 105 ранее нелеченных детей частота развития ингибиторов составила 16,2% для ингибиторов с высоким титром (26,7% для всех ингибиторов), что ниже опубликованных показателей для препаратов рекомбинантного фактора VIII, полученных из клеточной линии хомяков. Развитие ингибиторов не наблюдалось у ранее нелеченных детей с ненулевыми мутациями F8 , а также у ранее леченных детей [8,9].

В 2014 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) был зарегистрирован эфмороктоког альфа—первый препарат с увеличенным периодом полувыведения. С этого момента рекомбинантные концентраты FVIII подразделяют на препараты со стандартным и пролонгированным периодом полувыведения (около 12 и 19 часов соответственно) [8,9].

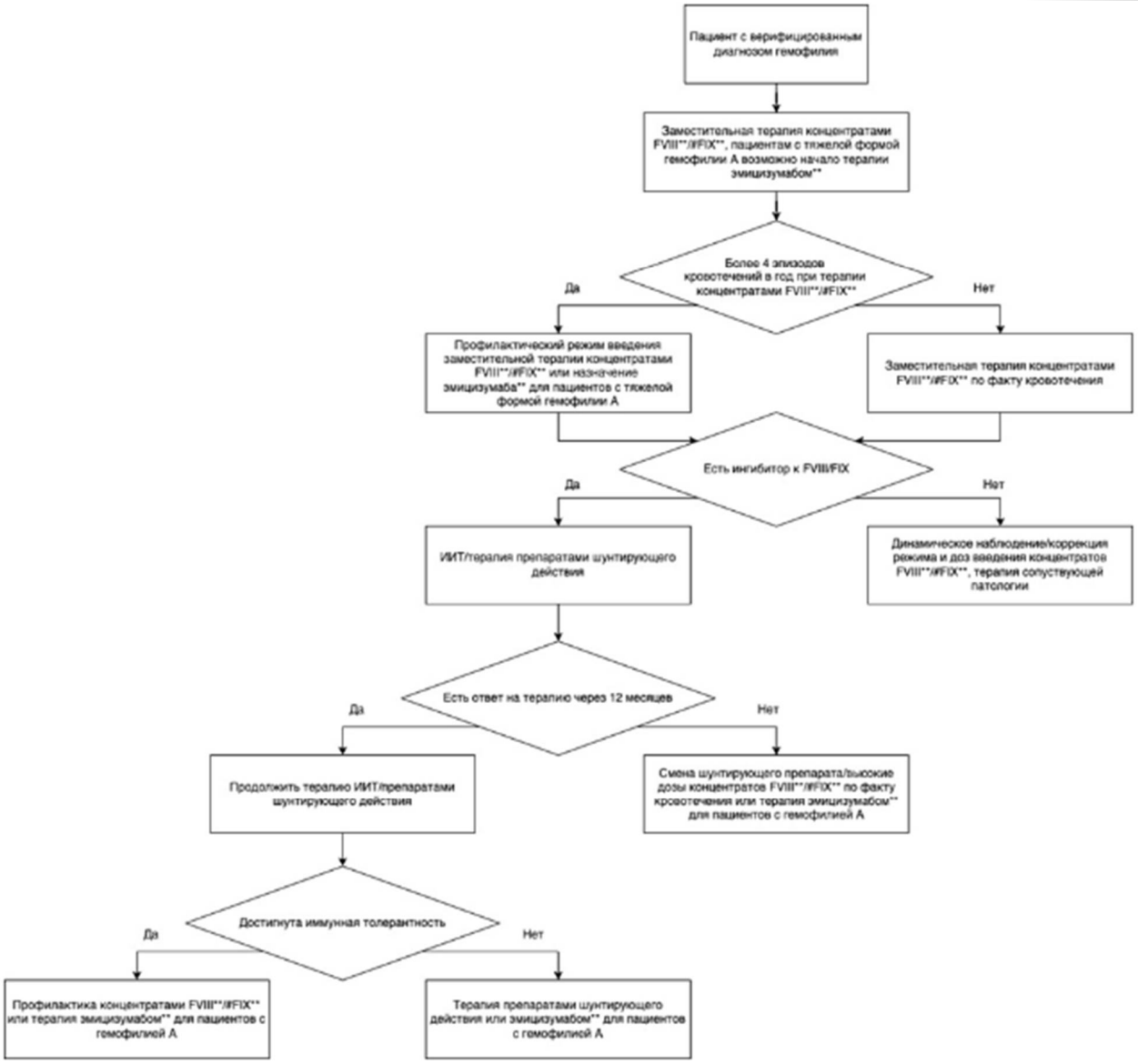


Рис.2. Алгоритм лечения больных гемофилией А.

В 2023 году FDA зарегистрировало еще один пролонгированный препарат — эфанесоктоког альфа, молекула которого дополнительно включает фрагмент белка фон Виллебранда и полипептиды XTEN для увеличения периода полувыведения примерно до 43–48 часов у взрослых. Несмотря на то, что концентраты FVIII содержат выделенные из крови или же генетически модифицированные молекулы фактора свертывания, они не обеспечивают физиологический гемостаз. В норме концентрация факторов свертывания крови (ФСК) поддерживается на постоянном уровне благодаря механизмам обратной связи и регуляции синтеза FVIII в печени. Это обеспечивает готовность организма к быстрому реагированию на повреждения и предотвращению кровотечений [8,9].

Введение концентратов ФСК при гемофилии не позволяет поддерживать их естественный уровень: первоначально созданная высокая концентрация затем падает до критически низких значений. Вот почему ученые направили усилия на разработку методов терапии с более стабильными концентрациями препаратов в крови, чтобы обеспечить гемостаз, приближенный к физиологическому.

Образование ингибиторных антител против рекомбинантного фактора VIII является особенно проблематичным: до 25% пациентов с тяжелой гемофилией А развивают ингибиторы фактора VIII [10]. Факторы, способствующие развитию этих ингибиторов, включают генетические мутации (в генах главного комплекса гистосовместимости и фактора VIII), иммуногенные реакции (связанные с сопутствующими инфекциями и частыми переливаниями крови), факторы окружающей среды (такие как возраст начала заместительной

терапии) и общую тяжесть заболевания. Возникновение ингибиторов значительно осложняет лечение острых кровотечений, о чем свидетельствует рефрактерное кровотечение, которое обычно указывает на наличие этих антител. Следовательно, решение проблемы ингибиторов, включая их лечение, прогнозирование и профилактику после воздействия фактора VIII, стало критически важным направлением в лечении гемофилии [10, 11].

Более того, у 5% пациентов, по данным индусских коллег из Института медицинских исследований (двое из 40) были обнаружены ингибиторы, причем у всех них была тяжелая форма гемофилии с уровнем фактора VIII ниже 1%. Этот вывод находится в тесном соответствии с исследованием Дубея и др., где общая распространенность ингибиторов у пациентов с гемофилией А составила 5,1% [11]. Относительно низкая частота встречаемости ингибиторов, наблюдаемая у данных пациентов, тенденция, также наблюдаемая в развивающихся странах, таких как Индия, может быть связана с задержкой начала заместительной терапии фактором и ограниченной или непостоянной доступностью чистых концентратов фактора [11,12].

Нефакторные препараты представляют собой новый класс лекарств, которые не содержат FVIII, но помогают предотвращать кровотечения за счет воздействия на разные этапы гемостаза. Самым первым препаратом для нефакторной терапии в целом и миметиком FVIII, в частности, стал эмицизумаб. Это биспецифическое антитело (АТ), имитирующее действие FVIII, связывает активированные факторы IX и X, что позволяет обойти дефицит FVIII. Сегодня эмицизумаб — наиболее изученный и широко применяющийся препарат нефакторной терапии — заменил в некоторых странах ЗФТ, став стандартом лечения тяжелой формы гемофилии А. Так, например, во Франции 72 % пациентов с гемофилией А без ингибиторов получают терапию эмицизумабом. В Великобритании это число достигает 67 %, Бельгии — 69 %, Австралии—85 %. В Новой Зеландии 9 из 10 пациентов с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов получают эмицизумаб [13].

Столь широкое распространение эмицизумаба обусловлено его превосходящей эффективностью при равной безопасности по сравнению с факторной терапией. В метаанализе рандомизированных клинических исследований A. Reyes и соавт. показали, что профилактика эмицизумабом на 97,8 % превосходит по эффективности препараты FVIII как со стандартным, так и пролонгированным периодом выведения [14].

Mim8 — второе биспецифическое АТ, имитирующее активированный FVIII и предназначенное для лечения гемофилии А. В клинических испытаниях программы FRONTIER было показано, что еженедельное и ежемесячное введение Mim8 снижает число кровотечений на 97–99 % у никогда не получавших профилактическое лечение и на 43–48 % — у проходивших ранее профилактику препаратами FVIII. В исследованиях не было зарегистрировано серьезных тромботических событий или образования антител против Mim8. Сейчас Mim8 проходит III фазу клинических испытаний [15].

NXT007—еще одно биспецифическое АТ с аналогичным механизмом действия—сегодня находится в разработке. В доклинических исследованиях было показано, что NXT007 способен поддерживать гемостаз, сопоставимый таковым у тех, кто не страдает гемофилией. Сейчас NXT007 проходит клинические испытания II фазы с оценкой его фармакокинетики и фармакодинамики, а также безопасности и переносимости. Другая инновационная группа препаратов - ингибиторы пути тканевого фактора концизумаб и марстацизумаб — моноклональные АТ, блокирующие связывание TFPI с активированным фактором X. Исследования III фазы показали, что применение концизумаба приводит к значительному (на 86 %) снижению числа кровотечений у пациентов с ингибиторами по сравнению с теми, кто не получал профилактическое лечение. Средний годовой уровень кровотечений (ABR) у получавших концизумаб составил 1,7, тогда как у пациентов без профилактики этот показатель составил 11,8. Концизумаб зарегистрирован в Канаде для профилактики кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В. Марстацизумаб находится в III фазе исследований [16].

Также начато применение препарата - блокатора выработки антитромбина фитусиран —пока единственный препарат из группы экспериментальной терапии на основе малых интерферирующих РНК (siRNA). Фитусиран снижает синтез антитромбина, что способствует увеличению выработке тромбина и восстановлению гемостаза. Исследования III фазы показали, что профилактическое лечение фитусираном значительно снижает частоту кровотечений. В работе ATLAS-A/B для пациентов без ингибиторов и ATLAS-INH — с ингибиторами применение фитусирана привело к снижению ежегодной частоты кровотечений на более чем 89 % по сравнению с контрольными группами, использовавшими лечение по требованию. У некоторых участников при применении фитусирана наблюдались повышение уровня ферментов печени (АЛТ и АСТ), учащение эпизодов инфекции верхних дыхательных путей, а также насморк, боль в животе, кашель и головная боль. Серьезных тромбоэмболических событий не зарегистрировано. Исследования фитусирана окончены, но препарат пока не зарегистрирован к применению [17].

Это перспективное направление терапии гемофилии А – это генная терапия.

FDA одобрило генную терапию valoctocogene roxaparvovec для взрослых с тяжелой формой гемофилии А. Препарат в виде однократной внутривенной инфузии является первой генной терапией, одобренной в Соединенных Штатах для лечения тяжелой формы гемофилии А, и обойдется примерно в 2,9 миллиона долларов. Компания BioMarin заявила, что цена отражает "возможность освобождения от многолетней инфузионной терапии", стоимость которой может достигать около 800 000 долларов в год. Однако в декабре прошлого года ICER установила верхнюю границу для генной терапии примерно в 1,96 миллиона долларов. К тому же степень, в которой генная терапия обеспечит свободу от дорогостоящей инфузионной терапии, на какой срок и у каких пациентов - до конца не изучена. Гемофилия А вызывается мутацией в гене, который продуцирует белок, называемый фактором свертывания VIII, который необходим для свертывания крови. Valoctocogene roxaparvovec доставляет функциональный ген в клетки печени через аденоассоциированный вирус серотипа 5; ген дает клеткам команду вырабатывать недостающий фактор свертывания крови [18].

Клинические исследования показывают обнадеживающие результаты, позволяя надеяться на долгосрочное решение проблемы. Валоктокоген роксапарвовек показал высокую начальную активность FVIII, которая, однако, со временем снизилась с медианы 23,9 % через 52 недели до медианы 8,3 % через 156 недель. Тем не менее годовая частота кровотечений значимо сократилась, что подчеркивает эффективность препарата в профилактике кровотечений. Гироктокоген фителпарвовек в ходе исследований также продемонстрировал тенденцию к снижению активности FVIII с медианы 20,1 % через 52 недели до медианы 12,5 % через 156 недель [19].

Дирлоктокоген самопарвовек обнаружил не столь высокую, но стабильную активность FVIII в течение всего периода наблюдения (медиана 8,0 % через 52 недели и 7,5 % — через 156 недель) и значительное снижение частоты кровотечений с медианы 8,5 % до 0,3 %, что делает его перспективным вариантом для долгосрочной терапии [20].

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями в исследованиях генной терапии гемофилии А были повышение трансаминаз, тошнота, реакция в месте введения и головная боль. Частота реакций варьировалась в зависимости от препарата: повышение АСТ регистрировалось максимально часто при применении валоктокоген роксапарвовека — 85,6 %, в 72,7 % случаев — при применении гироктокоген фителпарвовека и в 39,0 % — при применении дирлоктокоген самопарвовека [20].

Также осложнениями терапии А, особенно в странах с низким и средним доходом являются трансмиссивные вирусные инфекции. В данной когорте инфекция HBV была выявлена у одного человека (2,5%) из 40 случаев. Для сравнения, Мишра и др. отметили инфекции гепатита В и С у 6,5% и 9,1% своих пациентов соответственно [12]. Дубей и др. сообщили о показателях серопозитивности по инфекциям, связанным с переливанием крови, среди пациентов с гемофилией: 1,75% для ВИЧ, 1,75% для HBsAg и 13,15% для HCV [12].

ВЫВОДЫ.

Несмотря, на значительный прогресс в вопросах диагностики и лечения гемофилии А, включая генетические методы, терапия больных с тяжелыми и ингибиторными формами остается пока проблематичной, требует дальнейших исследований. Также, учитывая достаточно высокую стоимость передовых протоколов развитых стран возникает необходимость разработки адаптированных версий для стран с низким и средним доходом.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Epidemiology & social costs of hemophilia in India. Kar A, Phadnis S, Dharmarajan S, Nakade J. https://journals.lww.com/ijmr/fulltext/2014/40010/epidemiology___social_costs_of_haemophilia_in.6.aspx . Indian J Med Res. 2014;140:19–31. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Hemophilia A and B: Molecular and clinical similarities and differences. Castaman G, Matino D. Haematologica. 2019;104:1702–1709. doi: 10.3324/haematol.2019.221093. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. TBH Creative, Indianapolis, Indiana. Severity of Hemophilia, Indiana Hemophilia & Thrombosis Center. [Aug; 2023]. https://www.ihtc.org/severity-of-hemophilia https://www.ihtc.org/severity-of-hemophilia
4. A clinical profile of hemophilia patients and assessment of their quality of life in Western Uttar Pradesh, India: An observational study. Mishra S, Kumar S, Panwar A, Bhagchandani D, Aneja GK, Verma N, Kumar P. https://journals.lww.com/mjdy/Fulltext/2016/09030/A_clinical_profile_of_hemophilia_patients_and.8.aspx Med J DY Patil Univ. 2016;9:320–324. [Google Scholar]
5. Clinical profile of adult hemophilia patients with special reference to FISH and WFHPE score: An observational cross-sectional study. Shastri M, Vasava R, Pancholi V, Rathod VM, Mehta G, Laha G, Raval DM. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37651241/ J Assoc Physicians India. 2023;71:29–32. doi: 10.59556/japi.71.0286.
6. Mehta P, Reddivari AKR. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023. Hemophilia.
7. Clinicohematological study of hemophilia patients in Bhopal. Nigam RK, Choudhary R, Malik R, et al. J Evol Med Dent Sci. 2014;3:2910–2916. [Google Scholar]
8. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. https://doi.org/10.1111/hae.14046. Haemophilia. 2020;26:1–158. doi: 10.1111/hae.14046
9. Hemophilia A vs. B: What’s the Difference? [Jan; 2024]. 2022. https://hemaware.org/bleeding-disorders-z/hemophilia-a-vs-b-whats-the-difference https://hemaware.org/bleeding-disorders-z/hemophilia-a-vs-b-whats-the-difference
10. Klukowska A, Sidonio RF Jr, Young G, Mancuso ME, Álvarez-Román MT, Bhatnagar N, Jansen M, Knaub S. Simoctocog alfa (Nuwiq®) in children: early steps in life's journey for people with severe hemophilia A. Ther Adv Hematol. 2024 May 9;15:20406207241245511. doi: 10.1177/20406207241245511. PMID: 38737006; PMCID: PMC11085023.
11. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: Towards evidence-based approaches. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08263.x. Br J Haematol. 2010;150:515–528. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08263.x.
12. Evaluation of transfusion-related complications along with estimation of inhibitors in patients with hemophilia: A pilot study from a single center. Dubey A, Verma A, Elhence P, Agarwal P. Asian J Transfus Sci. 2013;7:8–10. doi: 10.4103/0973-6247.106714. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: The CANAL cohort study. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM.

https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056291. Blood. 2007;109:4648–4654. doi: 10.1182/blood-2006-11-056291. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
14. TBH Creative, Indianapolis Indianapolis, Indiana Indiana. Severity of Hemophilia, Indiana Hemophilia & Thrombosis Center. [Aug; 2023]. 2023. https://www.ihtc.org/severity-of-hemophilia https://www.ihtc.org/severity-of-hemophilia
15. Hemophilia A and B: Molecular and clinical similarities and differences. Castaman G, Matino D. Haematologica. 2019;104:1702–1709. doi: 10.3324/haematol.2019.221093. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. A clinical profile of hemophilia patients and assessment of their quality of life in Western Uttar Pradesh, India: An observational study. Mishra S, Kumar S, Panwar A, Bhagchandani D, Aneja GK, Verma N, Kumar P. https://journals.lww.com/mjdy/Fulltext/2016/09030/A_clinical_profile_of_hemophilia_patients_and.8.aspx Med J DY Patil Univ. 2016;9:320–324. [Google Scholar]
17. Clinicohematological study of hemophilia patients in Bhopal. Nigam RK, Choudhary R, Malik R, et al. J Evol Med Dent Sci. 2014;3:2910–2916. [Google Scholar]
18. Клинические рекомендации. Гемофилия – 2023-2024-2025 гг.– Утверждены МЗ РФ
19. Григорьев К.И., Плахута Т.Г., Соловьева А.Л. и соавт. Гемофилия: роль отечественных препаратов заместительной терапии в детской лечебной практике. Врач. 2022; 33 (4): 43–52. https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-06
20. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020: 26(Suppl 6): 1-158. https://doi.org/10.1111/hae.14046

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК: 616-006.3-08:615.849

USMANOV Bekzod Baymatovich
DSc
AGZAMOV Otabek Asilbekovich
Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Republic of Uzbekistan

PERSONALIZED POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR SOFT TISSUE SARCOMAS: CLINICAL AND BIOLOGICAL RATIONALE FOR THE SELECTION OF 3D-CRT, IMRT, AND VMAT

For citation: Usmanov Bekzod Baymatovich, Agzamov Otabek Asilbekovich. Personalized postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas: clinical and biological rationale for the selection of 3D-CRT, IMRT, and VMAT.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391046

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the clinical effectiveness of modern postoperative external beam radiotherapy techniques in patients with soft tissue sarcomas and to determine the prognostic significance of clinical, morphological, immunohistochemical, and therapeutic factors for treatment personalization. The study was conducted at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology in 2018–2022 and included 101 patients with morphologically verified soft tissue sarcomas who underwent surgery followed by postoperative radiotherapy using 3D-CRT, IMRT, and VMAT. The choice of irradiation technique was significantly associated with the anatomical localization of the tumor (χ^2=22.48; $p<0.05$). High-precision IMRT and VMAT techniques were more commonly used for anatomically complex tumor sites. High Ki-67 and VEGF expression levels were more frequently associated with the use of IMRT, whereas high Bcl-2 expression was more often observed in the VMAT group. The most common early radiation-related complications were radiation dermatitis and skin erythema, with lower rates observed after IMRT and VMAT compared with 3D-CRT. Three-year overall survival was 59.5% in the 3D-CRT group, 46.8% in the IMRT group, and 53.6% in the VMAT group. The findings support the clinical value of a personalized approach to postoperative radiotherapy based on tumor localization, immunohistochemical profile, and risk of progression.

Keywords: soft tissue sarcoma, postoperative radiotherapy, 3D-CRT, IMRT, VMAT, personalized radiotherapy, Ki-67, VEGF, Bcl-2, survival, radiation toxicity.

USMANOV Bekzod Baymatovich
DSc
AGZAMOV Otabek Asilbekovich
O‘zbekiston Respublikasi Respublika Ixtisoslashtirilgan
Onkologiya va Radiologiya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi

YUMSHOQ TO‘QIMA SARKOMALARIDA SHAXSLASHTIRILGAN OPERATSIYADAN KEYINGI NURLI TERAPIYA: 3D-CRT, IMRT VA VMAT TEXNOLOGIYALARINI TANLASHNING KLINIK-BIOLOGIK ASOSLARI

ANNOTATSIYA

Tadqiqot maqsadi yumshoq to‘qima sarkomalari bilan og‘rigan bemorlarda operatsiyadan keyingi masofaviy nur terapiyasining zamonaviy usullarining klinik samaradorligini baholash hamda davolashni shaxsiylashtirish uchun klinik, morfologik, immunogistokimyoviy va terapevtik omillarning prognostik ahamiyatini aniqlashdan iborat edi. Tadqiqot Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida 2018–2022 yillarda o‘tkazildi va unga morfologik tasdiqlangan yumshoq to‘qima sarkomasi bo‘lgan 101 nafar bemor kiritildi. Беморларда jarrohlik davolashdan so‘ng 3D-CRT, IMRT va VMAT texnologiyalari asosida operatsiyadan keyingi nur terapiyasi qo‘llanildi. Nurlantirish usulini tanlash o‘smaning anatomik lokalizatsiyasi bilan statistik jihatdan ishonchli bog‘liq ekani aniqlandi (χ^2=22,48; p<0,05). Anatomik jihatdan murakkab sohalarda asosan yuqori konformal IMRT va VMAT texnologiyalari qo‘llanildi. Ki-67 va VEGF markerlarining yuqori ekspressiyasi ko‘proq IMRT tanlovi bilan, Bcl-2 ning yuqori ekspressiyasi esa VMAT guruhi bilan bog‘liq bo‘ldi. Erta asoratlar orasida nurli epitelit va teri giperemiyasi eng ko‘p uchradi, bunda IMRT va ayniqsa VMAT usullarida ularning chastotasi 3D-CRT ga nisbatan past bo‘ldi. Uch yillik umumiy yashovchanlik 3D-CRT guruhida 59,5%, IMRT guruhida 46,8% va VMAT guruhida 53,6% ni tashkil etdi. Olingan natijalar operatsiyadan keyingi nur terapiyasi texnologiyasini o‘smaning lokalizatsiyasi, immunogistokimyoviy profili va progressiya xavfini hisobga olgan holda shaxsiylashtirilgan tarzda tanlash klinik jihatdan muhim ekanligini tasdiqlaydi.

Kalit so‘zlar: yumshoq to‘qima sarkomalari, operatsiyadan keyingi nur terapiyasi, 3D-CRT, IMRT, VMAT, shaxsiylashtirilgan radioterapiya, Ki-67, VEGF, Bcl-2, yashovchanlik, nur toksikligi.

УСМАНОВ Бекзод Байматович
DSc
АГЗАМОВ Отабек Асилбекович
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр
Онкологии и Радиологии Республики Узбекистан

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ТЕХНОЛОГИЙ 3D-CRT, IMRT И VMAT

АННОТАЦИЯ

Цель исследования - оценить клиническую эффективность современных методов послеоперационной дистанционной лучевой терапии у больных саркомами мягких тканей и определить прогностическую значимость клинико-морфологических, иммуногистохимических и терапевтических факторов для персонализации лечения. Исследование выполнено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в 2018–2022 гг. и включало 101 пациента с морфологически верифицированными саркомами мягких тканей, которым проводились хирургическое лечение и послеоперационная лучевая терапия с применением технологий 3D-CRT, IMRT и VMAT. Установлено, что выбор метода облучения статистически значимо зависел от анатомической локализации опухоли (χ^2=22,48; p<0,05). При анатомически сложных локализациях преимущественно применялись

высококонформные технологии IMRT и VMAT. Показано, что высокая экспрессия Ki-67 и VEGF чаще ассоциировалась с выбором IMRT, тогда как высокий уровень Bcl-2 чаще наблюдался в группе VMAT. Наиболее частыми ранними осложнениями являлись лучевой эпителит и гиперемия кожи, при этом их частота была ниже при использовании IMRT и VMAT по сравнению с 3D-CRT. Трёхлетняя общая выживаемость составила 59,5% в группе 3D-CRT, 46,8% в группе IMRT и 53,6% в группе VMAT. Полученные данные подтверждают клиническую значимость персонализированного выбора технологии послеоперационной лучевой терапии с учётом локализации опухоли, её иммуногистохимического профиля и риска прогрессирования.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, послеоперационная лучевая терапия, 3D-CRT, IMRT, VMAT, персонализированная радиотерапия, Ki-67, VEGF, Bcl-2, выживаемость, лучевая токсичность.

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой редкую, морфологически и молекулярно гетерогенную группу злокачественных новообразований мезенхимального происхождения, что определяет значительные трудности их диагностики, стратификации риска и выбора оптимальной тактики лечения. По современным представлениям, эта группа включает более 100 гистологических типов и подтипов, а биологическое поведение опухоли определяется не только анатомической локализацией и размерами очага, но и степенью дифференцировки, пролиферативной активностью, ангиогенным потенциалом и молекулярным профилем. Именно поэтому в последние годы лечение СМТ всё более смещается от унифицированных схем к персонализированному подходу, учитывающему совокупность клинико-морфологических и биологических факторов [3, 7].

Несмотря на редкость СМТ, их клиническая значимость чрезвычайно высока вследствие склонности к локальному рецидивированию, гематогенному метастазированию и формированию стойких функциональных нарушений после лечения. Современные международные рекомендации рассматривают хирургическое вмешательство с достижением отрицательных краёв резекции как основу локального контроля, тогда как лучевая терапия играет ключевую роль у больных с глубокими, крупными, высокозлокачественными и анатомически сложно расположенными опухолями. В рекомендациях ESMO-EURACAN-GENTURIS подчёркивается, что радиотерапия должна интегрироваться в мультимодальное лечение прежде всего у пациентов с повышенным риском местного рецидива, а её объёмы и дозовые параметры должны определяться индивидуально с учётом локализации, размеров опухоли и хирургической ситуации [3]. Аналогичный подход отражён и в современных клинических рекомендациях NCCN и ASTRO, где особое внимание уделяется достижению оптимального баланса между локальным контролем и ограничением лучевой нагрузки на критические органы и функционально значимые ткани.

Значение радиотерапии при СМТ было убедительно показано ещё в классическом рандомизированном исследовании Yang et al. (1998), где добавление лучевой терапии к органосохраняющему хирургическому лечению позволило существенно улучшить локальный контроль по сравнению с одной операцией [9]. В дальнейшем O'Sullivan et al. (2002) продемонстрировали, что предоперационная и послеоперационная лучевая терапия обеспечивают сопоставимый контроль заболевания, однако отличаются по профилю токсичности: предоперационный подход ассоциирован с большей частотой раневых осложнений, тогда как послеоперационный - с более выраженными поздними функциональными нарушениями. Эти данные заложили основу современной концепции индивидуализации лучевой терапии при саркомах, в которой выбор времени облучения, суммарной очаговой дозы и конфигурации поля зависит от комплекса клинических обстоятельств, а не от формального следования единой схеме [5, 9].

Развитие технологий 3D-конформной лучевой терапии, IMRT и VMAT существенно расширило возможности персонализации облучения. Высококонформные методики позволяют точнее подводить дозу к мишени, снижать облучение окружающих тканей и тем

самым уменьшать риск ранней и поздней токсичности, особенно при опухолях таза, туловища, головы и шеи, а также при необходимости защиты суставов, сосудисто-нервных пучков и кожных лоскутов. Перспективность таких подходов подтверждается современными исследованиями. В частности, в фазе II IMRiS trial Seddon et al. (2024) показали, что IMRT при саркомах конечностей ассоциируется с приемлемыми показателями поздней токсичности и сохранением функции конечности, а обзор Bishop et al. (2024) подчёркивает, что совершенствование техники планирования является одним из главных резервов повышения терапевтического индекса радиотерапии при СМТ [8]. Таким образом, техническая модернизация радиотерапии создала предпосылки для перехода от «стандартного» облучения к биологически и топографически обоснованному дозовому моделированию.

Вместе с тем одной только анатомо-дозиметрической индивидуализации сегодня уже недостаточно. Всё большее значение придаётся интеграции морфологических и иммуногистохимических параметров опухоли в процесс выбора лечебной тактики. Повышенная экспрессия Ki-67 рассматривается как отражение высокой пролиферативной активности и связана с более агрессивным течением сарком; ещё Choong et al. (1994) показали связь высокого Ki-67 с размерами опухоли, степенью злокачественности, некрозом и метастазированием [2]. Ангиогенный потенциал опухоли, оцениваемый по VEGF, также имеет прогностическое значение: Yudoh et al. (2001) установили, что высокая тканевая концентрация VEGF ассоциирована с неблагоприятным исходом при СМТ, а Kilvaer et al. (2014) подтвердили прогностическую роль ангиогенных маркеров у сарком конечностей и туловища [4, 10]. Что касается Bcl-2, его значение при саркомах остаётся более вариабельным и зависит от гистологического варианта, однако современные обзоры указывают на потенциальную связь антиапоптотической активности с устойчивостью опухоли к лечению и перспективами таргетного воздействия [6].

На этом фоне особую актуальность приобретает разработка клинических моделей, объединяющих данные о локализации опухоли, её морфологической структуре, иммуногистохимическом профиле, объёме хирургического вмешательства, параметрах лучевой терапии и токсичности лечения. Именно такой интегративный подход позволяет не только объективнее прогнозировать риск рецидива и метастазирования, но и выбирать наиболее рациональную технологию облучения для конкретного пациента. Материалы показывают, что в исследуемой когорте выбор между 3D-CRT, IMRT и VMAT был тесно связан как с анатомической локализацией опухоли, так и с выраженностью иммуногистохимических маркеров, а анализ выживаемости и осложнений подтвердил клиническую значимость персонализированной радиотерапевтической стратегии.

Таким образом, проблема персонализации лучевой терапии при саркомах мягких тканей в настоящее время выходит за рамки чисто технического выбора метода облучения. Она включает комплексную оценку клинических, морфологических, иммуногистохимических и терапевтических факторов, влияющих на локальный контроль, токсичность и выживаемость. В этой связи настоящее исследование направлено на сравнительную оценку эффективности современных техник лучевой терапии у больных саркомами мягких тканей и на обоснование прогностически ориентированного подхода к их выбору с учётом клинико-биологических характеристик опухоли.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность современных методов послеоперационной дистанционной лучевой терапии у больных саркомами мягких тканей и определить прогностическую значимость клинико-морфологических, иммуногистохимических и терапевтических факторов для персонализации лечения и прогнозирования исходов заболевания.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) в 2018–2022 гг. Работа носила ретроспективно-проспективный характер и была посвящена анализу результатов комплексного лечения больных саркомами мягких тканей.

В исследование включали пациентов с морфологически верифицированными саркомами мягких тканей, которым проводились хирургическое лечение и послеоперационная дистанционная лучевая терапия. Критериями включения являлись наличие полного клинического, морфологического, иммуногистохимического и радиотерапевтического материала. Из исследования исключали больных без морфологической верификации диагноза, с неполной медицинской документацией и незавершённым курсом лечения.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее клинико-анамнестическую оценку, анализ локализации и распространённости опухолевого процесса, морфологическое исследование операционного или биопсийного материала, а также оценку параметров проведённого лечения.

Лучевая терапия проводилась в послеоперационном режиме с применением технологий 3D-CRT, IMRT и VMAT. Выбор метода облучения определялся индивидуально с учётом локализации опухоли, объёма послеоперационного ложа, близости критических органов и клинической целесообразности. Планирование лучевой терапии осуществляли в соответствии с общепринятыми радиотерапевтическими принципами с определением мишеней облучения и критических структур.

Иммуногистохимическое исследование включало определение экспрессии маркеров Ki-67, VEGF и Bcl-2 в опухолевой ткани. Оценка выполнялась на архивном гистологическом материале по стандартной методике с полуколичественной интерпретацией результатов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной и сравнительной статистики. Для анализа категориальных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов комплексного лечения 101 больного саркомами мягких тканей показал, что выбор метода послеоперационной дистанционной лучевой терапии был тесно связан как с анатомической локализацией первичной опухоли, так и с её биологическими характеристиками. В общей когорте 3D-CRT была применена у 41 (40,6%) пациента, IMRT - у 32 (31,7%), VMAT - у 28 (27,7%). При этом выявлена статистически значимая зависимость между локализацией опухоли и выбором метода облучения ($\chi^2=22,48$; $p<0,05$), что подтверждает обоснованность персонализированного радиотерапевтического подхода.

Наибольшая доля наблюдений приходилась на саркомы нижних конечностей - 50 (49,5%) случаев. Именно при этой локализации чаще всего использовалась 3D-CRT - у 25 больных, что составило 61,0% всех пациентов данной радиотерапевтической группы. При опухолях верхних конечностей зарегистрировано 17 (16,8%) наблюдений, туловища - 19 (18,8%), таза - 9 (8,9%), головы и шеи - 4 (4,0%), брюшной полости - 2 (2,0%). Для анатомически сложных локализаций, прежде всего таза, туловища и головы и шеи, чаще применялись высокоточные технологии IMRT и VMAT. Так, при опухолях таза IMRT использовалась у 7 из 9 больных, что составило 21,9% внутри группы IMRT, тогда как при опухолях туловища VMAT применялась в 8 случаях (28,6% внутри группы VMAT). Эти данные свидетельствуют о смещении тактики от стандартной 3D-конформной терапии к более прецизионным технологиям по мере увеличения анатомической сложности зоны облучения.

Анализ послеоперационных доз лучевой терапии показал, что в большинстве случаев применялись режимы, соответствующие радикальным и условно-радикальным программам лечения.

Таблица 1.

Распределение больных саркомами мягких тканей по анатомической локализации первичной опухоли и применённому методу лучевой терапии

Локализация	Всего	3D-CRT	IMRT	VMAT
Нижние конечности	50 (49,5%)	25 (61,0%)	12 (37,5%)	13 (46,4%)
Верхние конечности	17 (16,8%)	7 (17,1%)	6 (18,8%)	4 (14,3%)

Локализация	Всего	3D-CRT	IMRT	VMAT
Туловище	19 (18,8%)	5 (12,2%)	6 (18,8%)	8 (28,6%)
Голова и шея	4 (4,0%)	3 (7,3%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)
Брюшная полость	2 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	1 (3,6%)
Таз	9 (8,9%)	1 (2,4%)	7 (21,9%)	1 (3,6%)
Итого	101 (100%)	41 (100%)	32 (100%)	28 (100%)

Наиболее часто использовались дозы 50 Гр - у 29 (28,2%) больных и 60 Гр - у 25 (24,3%). Ещё 8 (7,8%) пациентов получили 66 Гр. Таким образом, суммарно дозы 60–66 Гр были применены у 33 (32,2%) пациентов. Дозы 54–56 Гр получили 17 (16,5%) больных, тогда как более низкие режимы - 30, 40, 45 и 48 Гр - использовались реже и, как правило, были связаны с ограниченным объёмом вмешательства либо диагностическим характером операции. В структуре хирургического этапа доминировала резекция опухоли - 82 (79,6%) случая; открытая биопсия выполнена у 17 (16,5%) больных, ампутация конечности - у 2 (1,9%), эксцизионная биопсия - также у 2 (1,9%). Наиболее часто сочетание резекции с последующей лучевой терапией осуществлялось в дозах 50 Гр - 23 (22,3%) случая и 60 Гр - 22 (21,4%) случая, что подтверждает приоритет органосохраняющего комбинированного подхода.

Существенный интерес представили данные о связи метода лучевой терапии с иммуногистохимическим профилем опухоли. Высокая экспрессия Ki-67 (≥40%) была выявлена у 34 (33,7%) больных и чаще сочеталась с применением IMRT - 17 (16,8%) случаев, тогда как при 3D-CRT и VMAT этот показатель составил соответственно 12 (11,9%) и 5 (5,0%). При низком уровне Ki-67 (<20%) наблюдалось более равномерное распределение: по 12 (11,9%) случаев в группе 3D-CRT и 11 (10,9%) - в группе VMAT, тогда как IMRT применялась реже - у 4 (4,0%) больных. Умеренная экспрессия Ki-67 (20–39%) зафиксирована у 40 (39,6%) пациентов и распределялась относительно равномерно между всеми тремя технологиями. Таким образом, высокая пролиферативная активность опухоли ассоциировалась преимущественно с выбором IMRT как более конформной техники.

Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении VEGF. Высокая экспрессия VEGF (≥50%), отражающая выраженный ангиогенный потенциал опухоли, была выявлена у 32 (31,7%) больных и наиболее часто сочеталась с IMRT - 17 (16,8%) наблюдений. В группах 3D-CRT и VMAT высокая экспрессия VEGF встречалась реже — у 7 (6,9%) и 8 (7,9%) пациентов соответственно. Напротив, при низкой экспрессии VEGF (<20%) чаще использовалась 3D-CRT - 12 (11,9%) случаев. Умеренная экспрессия VEGF (20–49%) отмечена у 47 (46,5%) больных, среди которых преобладала 3D-CRT - 22 (21,8%) случая. Полученные данные указывают на то, что при выраженной сосудистой активности опухоли предпочтение отдавалось высокоточным модулированным методикам, прежде всего IMRT.

Таблица 2.

Соотношение уровней экспрессии Ki-67, VEGF и Bcl-2 с выбором метода лучевой терапии у больных саркомами мягких тканей (n=101)

Экспрессия	Всего	3D-CRT	IMRT	VMAT
Ki-67 (пролиферативная активность)				
Высокий (≥40%)	34 (33,7%)	12 (11,9%)	17 (16,8%)	5 (5,0%)
Низкий (<20%)	27 (26,7%)	12 (11,9%)	4 (4,0%)	11 (10,9%)
Умеренный (20–39%)	40 (39,6%)	17 (16,8%)	11 (10,9%)	12 (11,9%)
VEGF (ангиогенез, % позитивных клеток)				
Высокий (≥50%)	32 (31,7%)	7 (6,9%)	17 (16,8%)	8 (7,9%)

Экспрессия	Всего	3D-CRT	IMRT	VMAT
Низкий (<20%)	22 (21,8%)	12 (11,9%)	4 (4,0%)	6 (5,9%)
Умеренный (20–49%)	47 (46,5%)	22 (21,8%)	11 (10,9%)	14 (13,9%)
Bcl-2 (антиапоптотическая активность, % позитивных клеток)				
Высокий (≥50%)	26 (25,7%)	10 (9,9%)	2 (2,0%)	14 (13,9%)
Низкий (<20%)	29 (28,7%)	10 (9,9%)	16 (15,8%)	3 (3,0%)
Умеренный (20–49%)	46 (45,5%)	21 (20,8%)	14 (13,9%)	11 (10,9%)
Итого	101 (100%)	41 (40,6%)	32 (31,7%)	28 (27,7%)

Несколько иной характер распределения отмечен при анализе Bcl-2. Высокая экспрессия данного маркера (≥50%) зарегистрирована у 26 (25,7%) пациентов и чаще всего сочеталась с VMAT - 14 (13,9%) случаев. При этом в группе 3D-CRT высокий Bcl-2 наблюдался у 10 (9,9%) больных, а в группе IMRT - лишь у 2 (2,0%). При низком уровне Bcl-2 (<20%) напротив, преобладала IMRT - 16 (15,8%) случаев против 10 (9,9%) при 3D-CRT и 3 (3,0%) при VMAT. Умеренная экспрессия Bcl-2 (20–49%) чаще ассоциировалась с 3D-CRT - 21 (20,8%) случай. В целом совокупность этих данных подтверждает, что биологическая агрессивность опухоли учитывалась при выборе технологии облучения, а персонализация лечения строилась не только на анатомическом, но и на иммуногистохимическом профиле новообразования.

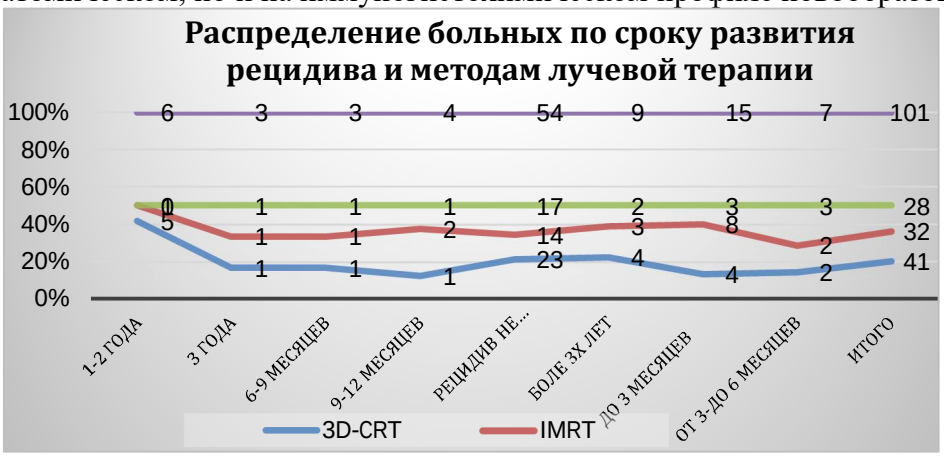
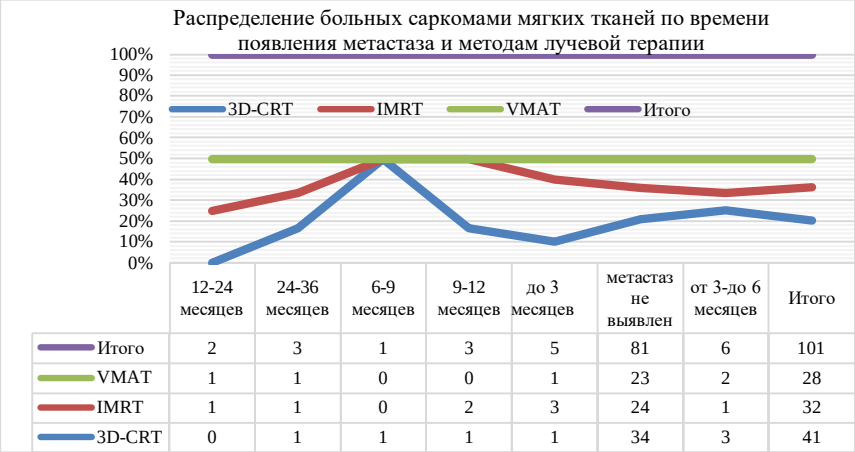


Рисунок 1. Распределение больных саркомами мягких тканей по срокам развития рецидива в зависимости от метода лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, VMAT)

При оценке локального контроля установлено, что наибольшая доля пациентов без рецидива наблюдалась в группах VMAT и 3D-CRT - 60,7% и 56,1% соответственно, тогда как в группе IMRT этот показатель составил 43,8%. Ранние рецидивы, развившиеся в течение первых 6 месяцев после лечения, чаще регистрировались после IMRT - 31,2%, тогда как после VMAT их частота составила 21,4%, а после 3D-CRT - 14,6%. Однако при статистическом анализе достоверной зависимости между методом лучевой терапии и сроками развития рецидива выявлено не было (χ^2=10,76; p=0,705). Это позволяет заключить, что различия между технологиями в большей степени отражали исходную клинико-морфологическую неоднородность групп, чем собственное влияние конкретной радиотерапевтической методики.



	12-24 месяцев	24-36 месяцев	6-9 месяцев	9-12 месяцев	до 3 месяцев	метастаз не выявлен	от 3-до 6 месяцев	Итого
Итого	2	3	1	3	5	81	6	101
VMAT	1	1	0	0	1	23	2	28
IMRT	1	1	0	2	3	24	1	32
3D-CRT	0	1	1	1	1	34	3	41

Рисунок 2. Распределение больных саркомами мягких тканей по времени появления метастазов в зависимости от метода лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, VMAT)

Сходная картина получена при анализе метастазирования. У большинства больных - 81 (80,1%) - в исследуемый период отдалённые метастазы не были выявлены. Доля пациентов без метастазов была несколько выше в группах 3D-CRT и VMAT - 82,9% и 82,1% соответственно, по сравнению с IMRT - 75,0%. Ранние метастазы в сроки до 6 месяцев отмечены у 10,4% больных и чаще встречались в подгруппе IMRT. Поздние метастазы в сроки 12–36 месяцев фиксировались единично. В целом полученные данные указывают на то, что риск системного прогрессирования в большей степени определялся биологическими особенностями опухоли и радикальностью хирургического этапа, чем типом использованной технологии облучения.

При изучении ранней токсичности установлено, что наиболее частыми осложнениями лучевой терапии были кожные реакции. Лучевой эпителит зарегистрирован в 72 случаях (21,1%), покраснение кожи - в 71 (20,7%). Наибольшая частота этих осложнений отмечена в группе 3D-CRT: 44 случая эпителита и 43 случая эритемы, что соответствовало 12,8% и 12,6% от общего числа зарегистрированных осложнений. В группе IMRT эпителит наблюдался в 22 случаях (6,4%), покраснение кожи - в 21 (6,1%), тогда как при VMAT эти показатели были минимальными - 6 (1,8%) и 7 (2,0%) соответственно.

Таблица 3.

Распределение больных саркомами мягких тканей по ранним осложнениям после лучевой терапии в зависимости от применяемого метода

Ранние осложнения	3D-CRT	IMRT	VMAT	Итого
Анемия, аллергические реакции	8 (2,3%)	6 (1,8%)	2 (0,6%)	16 (4,7%)
Лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	4 (1,2%)
Алопеция	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	4 (1,2%)
Лучевой эпителит	44 (12,8%)	22 (6,4%)	6 (1,8%)	72 (21,1%)
Покраснение кожи	43 (12,6%)	21 (6,1%)	7 (2,0%)	71 (20,7%)

Анемия и аллергические реакции встречались у 16 больных (4,7%), лейкопения, агранулоцитоз и панцитопения - у 4 (1,2%), алопеция - также у 4 (1,2%). Таким образом, высокоточные методики IMRT и особенно VMAT сопровождались меньшей частотой выраженной кожной токсичности по сравнению с 3D-CRT.

Поздние осложнения также имели свои закономерности. Наиболее часто наблюдались боли в области суставов - у 29 (13,3%) пациентов, причём несколько чаще после 3D-CRT и IMRT: 12 (5,5%) и 11 (5,0%) случаев соответственно против 6 (2,8%) после VMAT.

Таблица 4.

Распределение больных саркомами мягких тканей по поздним осложнениям после лучевой терапии в зависимости от метода

Поздние осложнения	3D-CRT	IMRT	VMAT	Итого
Боли в области суставов	12 (5,5%)	11 (5,0%)	6 (2,8%)	29 (13,3%)
Контрактура	8 (3,7%)	10 (4,6%)	6 (2,8%)	24 (11,0%)
Поздняя язва	2 (0,9%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	5 (2,3%)
Нет осложнений	20 (9,2%)	16 (7,3%)	15 (6,9%)	51 (23,4%)
Итого	42 (19,3%)	39 (17,9%)	28 (12,8%)	109 (50,0%)

Контрактуры зарегистрированы у 24 (11,0%) больных: 8 (3,7%) после 3D-CRT, 10 (4,6%) после IMRT и 6 (2,8%) после VMAT. Поздние лучевые язвы были редким осложнением и отмечены у 5 (2,3%) пациентов без существенных межгрупповых различий. Примечательно, что у 51 больного (23,4%) поздние осложнения отсутствовали. В совокупности эти данные свидетельствуют о приемлемом профиле поздней токсичности при всех применённых технологиях, однако VMAT демонстрировала наиболее благоприятную тенденцию в отношении функционально значимых постлучевых изменений.

Причина смерти после лечение	3D-CRT	IMRT	VMAT	Итого
живой	30 (23,8%)	16 (12,7%)	17 (13,5%)	63 (62,4%)
метастаз	2 (12,5%)	4 (25,0%)	2 (12,5%)	8 (7,9%)
прогрессирование заболевания	1 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	3 (3,0%)
рецидив	8 (14,8%)	12 (22,2%)	7 (13,0%)	27 (26,7%)
Итого	41 (40,6%)	32 (31,7%)	28 (27,7%)	101 (100%)

Рисунок 3. Распределение причин смерти после комбинированного лечения сарком мягких тканей в зависимости от метода лучевой терапии

Анализ отдалённых результатов лечения показал, что живыми без признаков прогрессирования оставались 63 из 101 пациента, что составило 62,4%. В структуре неблагоприятных исходов доминировали рецидивы - 27 (26,7%) случаев, метастатическое прогрессирование отмечено у 8 (7,9%) больных, прогрессирование заболевания без уточнения метастатического характера - у 3 (3,0%). В группе 3D-CRT живыми оставались 30 пациентов, в группе IMRT - 16, в группе VMAT - 17. Наибольшая доля рецидивов зарегистрирована в

группе IMRT - 12 (22,2%) случаев, тогда как в группах 3D-CRT и VMAT этот показатель составил 8 (14,8%) и 7 (13,0%) соответственно.

Показатели общей выживаемости также различались в зависимости от метода лучевой терапии. Однолетняя общая выживаемость составила 92,7% в группе 3D-CRT, 90,6% в группе VMAT и 87,5% в группе IMRT. Через 2 года наблюдения эти показатели снизились до 78,4%, 74,1% и 68,7% соответственно. К концу трёхлетнего периода общая выживаемость составила 59,5% при 3D-CRT, 53,6% при VMAT и 46,8% при IMRT. Статистический анализ подтвердил достоверность выявленных различий ($\chi^2=6,27$; $p=0,044$). Таким образом, в исследуемой когорте наиболее высокие показатели трёхлетней общей выживаемости были достигнуты в группе 3D-CRT, тогда как IMRT характеризовалась наименее благоприятными результатами, а VMAT занимала промежуточное положение. Вместе с тем интерпретация этих данных требует осторожности, поскольку распределение больных по методам лечения изначально зависело от анатомической сложности локализации, объёма вмешательства и биологических характеристик опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают, что послеоперационная лучевая терапия при саркомах мягких тканей должна проводиться дифференцированно, с учётом анатомической локализации опухоли, объёма послеоперационного ложа и близости критических структур. Такой подход соответствует современным международным рекомендациям, согласно которым выбор техники облучения и дозового режима должен быть индивидуализирован в рамках мультимодального лечения [1, 3].

Преимущественное использование IMRT и VMAT при анатомически сложных локализациях в нашем исследовании представляется клинически обоснованным, поскольку высококонформные технологии позволяют повысить точность подведения дозы и одновременно снизить лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани. Это особенно важно при опухолях таза, туловища и других зон, где требуется максимальное соблюдение баланса между локальным контролем и токсичностью лечения [3].

Выявленная ассоциация между высокой экспрессией Ki-67 и VEGF и более частым выбором IMRT указывает на то, что при планировании лечения фактически учитывались признаки биологической агрессивности опухоли. Такой вывод согласуется с данными литературы, где высокий уровень Ki-67 рассматривается как показатель высокой пролиферативной активности и неблагоприятного прогноза, а повышенная экспрессия VEGF — как отражение ангиогенного потенциала опухоли и повышенного риска рецидивирования и метастазирования [2, 10].

Отсутствие статистически значимой связи между методом лучевой терапии и сроками развития рецидива или метастазов следует интерпретировать с осторожностью. Вероятнее всего, это отражает исходную клинико-морфологическую неоднородность групп, поскольку более сложные и биологически неблагоприятные случаи изначально чаще направлялись на IMRT и VMAT. Следовательно, оценка эффективности конкретной технологии должна проводиться не изолированно, а с учётом совокупности прогностических факторов [3].

Снижение частоты кожной токсичности и тенденция к меньшему числу поздних функциональных осложнений при VMAT и IMRT по сравнению с 3D-CRT также подтверждают целесообразность применения модулированных технологий у пациентов, для которых принципиально важно сохранить функцию поражённой анатомической области. В целом результаты исследования поддерживают концепцию персонализированной послеоперационной лучевой терапии при саркомах мягких тканей, основанной на интеграции клинико-морфологических, иммуногистохимических и терапевтических параметров [2, 3, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что послеоперационная дистанционная лучевая терапия при саркомах мягких тканей должна основываться на персонализированном подходе с учётом анатомической локализации опухоли, объёма хирургического вмешательства, иммуногистохимического профиля и предполагаемого риска

прогрессирования. Применение современных технологий 3D-CRT, IMRT и VMAT обеспечивает возможность дифференцированного выбора оптимальной радиотерапевтической тактики в зависимости от клинико-биологических особенностей опухолевого процесса.

Установлено, что высококонформные методики, прежде всего IMRT и VMAT, наиболее целесообразны при анатомически сложных локализациях и опухолях с признаками повышенной биологической агрессивности, тогда как 3D-CRT сохраняет значение при более стандартных клинических ситуациях. Интеграция клинико-морфологических, иммуногистохимических и терапевтических параметров в алгоритм выбора лучевой терапии позволяет повысить обоснованность лечебной стратегии, оптимизировать соотношение эффективности и токсичности и улучшить прогнозирование исходов заболевания.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018;29(Suppl 4):iv51–iv67. doi:10.1093/annonc/mdy096.
2. Choong PFM, Åkerman M, Willén H, et al. Prognostic value of Ki-67 expression in 182 soft tissue sarcomas. APMIS. 1994;102(12):915–924.
3. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(11):1348–1365.
4. Kilvaer TK, Rakaee M, Hellevik T, et al. The VEGF- and PDGF-family of angiogenic markers have prognostic impact in soft tissue sarcomas arising in the extremities and trunk. BMC Clinical Pathology. 2014;14:5.
5. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. The Lancet. 2002;359(9325):2235–2241.
6. Oliveira RC, et al. B-cell lymphoma 2 family members and sarcomas. Frontiers in Oncology. 2023.
7. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. Pathologica. 2021;113(2):70–84.
8. Seddon B, Wang D, Whelan J, et al. The IMRiS Trial: A Phase 2 Study of Intensity Modulated Radiotherapy in Primary Soft Tissue Sarcoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2024.
9. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. Journal of Clinical Oncology. 1998;16(1):197–203.
10. Yudoh K, Kanamori M, Ohmori K, Yasuda T, Aoki M, Kimura T. Concentration of vascular endothelial growth factor in the tumour tissue as a prognostic factor of soft tissue sarcomas. British Journal of Cancer. 2001;84(12):1610–1615.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК: 616-006.6:616-073.756.8:615.849

KARIMOVA Nargiza Sunnatillayevna
PhD
XASANBOYEV Saidjon G'ayratjon o'g'li
Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Republic of Uzbekistan, Tashkent State Medical University

CLINICAL AND DOSIMETRIC RATIONALE FOR PERSONALIZED SELECTION OF MULTIMODAL IMAGING IN RADIOTHERAPY PLANNING FOR HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

For citation: Karimova Nargiza Sunnatillayevna, Xasanboyev Saidjon G'ayratjon o'g'li. Clinical and dosimetric rationale for personalized selection of multimodal imaging in radiotherapy planning for head and neck squamous cell carcinoma.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391062

ABSTRACT

Objective. To identify clinical and topographic factors associated with clinically significant modification of radiotherapy target volumes in head and neck squamous cell carcinoma and to support personalized selection of additional imaging. Materials and Methods. The study included 120 patients with stage II-III head and neck squamous cell carcinoma treated between 2018 and 2025. According to the pre-radiotherapy imaging strategy, patients were classified into CT (n=39), CT+MRI (n=23), CT+PET/CT (n=17), and CT+MRI+PET/CT (n=41) groups. Changes in GTV, PTV coverage, organ-at-risk exposure, and geographic target undercoverage were assessed. Results. Clinically significant grade II-III plan modification was required in 83.3% of patients, including grade III modification in 37.5%. Independent predictors were invasion of adjacent structures (OR 3.9), tumor size ≥5 cm (OR 3.1), T3 disease (OR 2.7), and N1-N2 involvement (OR 2.4). Mean V95 increased from 92.1% to 97.1%, while the conformity index increased from 0.78 to 0.89. Geographic undercoverage >5% was identified in 37.5% of patients and was independently associated with an increased risk of disease progression (HR 2.31; p=0.005). Conclusion. Personalized selection of MRI and/or ^18F-FDG PET/CT may improve target definition and dosimetric quality and reduce the risk of geographic undercoverage during radiotherapy planning.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, radiotherapy, multimodal imaging, MRI, PET/CT, treatment planning, geographic undercoverage.

KARIMOVA Nargiza Sunnatillayevna
PhD
XASANBOYEV Saidjon Gayratjon o'g'li
O'zbekiston Respublikasi Respublika Ixtisoslashtirilgan Onkologiya va Radiologiya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi, Toshkent davlat tibbiyot universiteti

BOSH VA BO'YIN YASSI HUJAYRALI SARATONIDA NUR TERAPIYASINI REJALASHTIRISH UCHUN MULTIMODAL TASVIRLASHNI PERSONALLASHTIRILGAN TANLASHNING KLINIK-DOZIMETRIK ASOSLARI

ANNOTATSIYA

Maqsad. Bosh va bo'yin a'zolari yassi hujayrali saratonida nur terapiyasi hajmlarining klinik jihatdan ahamiyatli o'zgarishi bilan bog'liq klinik-topografik omillarni aniqlash hamda qo'shimcha tasvirlash usullarini individual tanlashni asoslash. Materiallar va usullar. Tadqiqotga 2018-2025-yillarda davolangan bosh va bo'yin a'zolari yassi hujayrali saratonining II-III bosqichi bo'lgan 120 nafar bemor kiritildi. Nur terapiyasidan oldingi tasvirlash usuliga ko'ra bemorlar MSKT (n=39), MSKT+MRT (n=23), MSKT+PET/KT (n=17) va MSKT+MRT+PET/KT (n=41) guruhlariga ajratildi. GTV hajmidagi o'zgarishlar, PTV qamrovi, xavf ostidagi a'zolarga tushadigan doza hamda nishon hajmining geografik yetarli qamrab olinmasligi baholandi. Natijalar. Bemorlarning 83,3% ida II-III darajali, 37,5% ida esa III darajali klinik ahamiyatli reja tuzatish talab etildi. Mustaqil prognostik omillar qo'shni tuzilmalarga invaziya (OR 3,9), o'sma hajmi ≥5 sm (OR 3,1), T3 toifasi (OR 2,7) va N1-N2 limfa tugunlari zararlanishi (OR 2,4) bo'ldi. O'rtacha V95 92,1% dan 97,1% gacha, konformlik indeksi esa 0,78 dan 0,89 gacha oshdi. Nishon hajmining >5% geografik yetarli qamrab olinmasligi 37,5% bemorda aniqlanib, kasallik progressiyasi xavfining oshishi bilan bog'liq bo'ldi (HR 2,31; p=0,005). Xulosa. MRT va/yoki ^18F-FDG PET/KT ni klinik-topografik belgilar asosida individual tanlash nishon hajmini aniqroq belgilash, dozimetriya sifatini yaxshilash va geografik yetarli qamrab olinmaslik xavfini kamaytirish imkonini beradi.

Kalit so'zlar: bosh va bo'yin yassi hujayrali saratoni, nur terapiyasi, multimodal tasvirlash, MRT, PET/KT, davolashni rejalashtirish, geografik yetarli qamrab olinmaslik.

КАРИМОВА Наргиза Суннатиллаевна
PhD
ХАСАНБОЕВ Саиджон Гайратжон угли
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии Республики Узбекистан, Ташкентский государственный медицинский университет

КЛИНИКО-ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ВЫБОРА МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить клинико-топографические факторы, связанные со значимой коррекцией объёмов облучения при плоскоклеточном раке органов головы и шеи, и обосновать персонализированный выбор дополнительной визуализации. Материалы и методы. В исследование включены 120 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи II-III стадии, проходивших лечение в 2018-2025 гг. В зависимости от предлучевой визуализации пациенты распределены на группы: МСКТ (n=39), МСКТ+МРТ (n=23), МСКТ+ПЭТ/КТ (n=17) и МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ (n=41). Оценивали изменения GTV, параметры покрытия PTV, дозовую нагрузку на органы риска и географическое недопокрытие мишени. Результаты. Клинически значимая коррекция плана II-III степени потребовалась у 83,3% пациентов, III степени у 37,5%. Независимыми факторами значимой коррекции были инвазия в соседние структуры (OR 3,9),

размер опухоли ≥5 см (OR 3,1), T3 (OR 2,7) и N1-N2 (OR 2,4). Средний V95 увеличился с 92,1 до 97,1%, индекс конформности с 0,78 до 0,89. Географическое недопокрытие >5% выявлено у 37,5% пациентов и было связано с повышенным риском прогрессирования (HR 2,31; p=0,005). Заключение. Персонализированный выбор МРТ и/или ^18F-ФДГ ПЭТ/КТ позволяет уточнить лечебную мишень, улучшить дозиметрические показатели и снизить риск географического недопокрытия.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, лучевая терапия, мультимодальная визуализация, МРТ, ПЭТ/КТ, планирование, географическое недопокрытие.

Введение. Плоскоклеточный рак органов головы и шеи остаётся одной из наиболее сложных локализаций для проведения лучевой терапии. Это обусловлено анатомической плотностью данной области, близким расположением опухоли к функционально значимым структурам и частым местно-регионарным распространением процесса. По данным глобальной онкологической статистики, в 2022 году в мире было зарегистрировано около 758 тыс. новых случаев рака губы, полости рта и различных отделов глотки, при этом высокая заболеваемость раком полости рта отмечается в странах Южно-Центральной Азии [5, 13].

Лучевая терапия является одним из основных компонентов радикального и комбинированного лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Современные технологии облучения позволяют формировать высококонформное дозовое распределение, однако эффективность такого лечения непосредственно зависит от точности определения макроскопического объёма опухоли (GTV), клинического объёма облучения (CTV) и планируемого объёма мишени (PTV) [1, 8, 10, 12]. Недооценка истинных границ опухоли создаёт риск географического недопокрытия, тогда как избыточное расширение мишени увеличивает дозовую нагрузку на слюнные железы, глоточные констрикторы, гортань, полость рта, спинной мозг и другие органы риска.

Планирующая компьютерная томография остаётся базовым методом предлучевой подготовки и основой для расчёта дозового распределения. Вместе с тем её возможности ограничены при оценке распространения опухоли в мягких тканях, глубоких анатомических пространствах и при наличии выраженных артефактов от дентальных металлоконструкций [4, 9]. Магнитно-резонансная томография обладает более высокой мягкотканной контрастностью и позволяет точнее оценивать распространение опухоли в области языка, глотки, мышечных структур и основания черепа [4, 6]. ^18F-ФДГ ПЭТ/КТ дополняет анатомическую визуализацию информацией о метаболической активности первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов [7, 14].

МРТ и ПЭТ/КТ решают различные задачи и не являются взаимозаменяемыми методами. По данным опубликованных исследований, включение дополнительной визуализации может изменять не только абсолютный объём GTV, но и пространственное положение его границ, что непосредственно влияет на последующее формирование CTV, PTV и высокодозной области [2, 7, 14, 15].

Вместе с тем остаётся недостаточно стандартизированным практический вопрос: каким пациентам при планировании лучевой терапии действительно необходимо дополнение МСКТ данными МРТ, ПЭТ/КТ или их сочетанием. Особое значение имеет определение исходных клинико-топографических признаков, позволяющих заранее выделить пациентов с высоким риском существенной коррекции лечебной мишени.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка четырёх вариантов предлучевой визуализации у 120 пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи II-III стадии: МСКТ, МСКТ+МРТ, МСКТ+ПЭТ/КТ и МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ. Основное внимание уделено выявлению факторов клинически значимого изменения лечебного плана, оценке географического недопокрытия мишени и разработке персонализированного подхода к выбору дополнительного метода визуализации.

Цель исследования. Выявить клинико-топографические факторы, связанные с клинически значимой коррекцией объёмов облучения при плоскоклеточном раке органов

головы и шеи, и на их основе разработать персонализированный подход к выбору МРТ и/или ^18F-ФДГ ПЭТ/КТ в дополнение к планирующей МСКТ.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективно-ретроспективное нерандомизированное сравнительное исследование, включившее 120 пациентов с морфологически подтверждённым плоскоклеточным раком органов головы и шеи II-III стадии, проходивших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии Республики Узбекистан в 2018-2025 гг.

Критериями включения являлись первичный плоскоклеточный рак головы и шеи, II-III стадия заболевания, отсутствие отдалённых метастазов, наличие полного комплекса предлучевой визуализации и дозиметрического плана. Исключали пациентов с рецидивными опухолями, ранее проведённой лучевой терапией на область головы и шеи, другими морфологическими вариантами опухоли, отдалёнными метастазами и неполными данными планирования.

В зависимости от объёма предлучевой визуализации пациенты были распределены на четыре группы: МСКТ 39 больных, МСКТ+МРТ 23, МСКТ+^18F-ФДГ ПЭТ/КТ 17 и МСКТ+МРТ+^18F-ФДГ ПЭТ/КТ 41 пациент. Распределение не было рандомизированным и определялось локализацией, распространённостью опухоли, необходимостью уточнения мягкотканной инвазии и состояния регионарных лимфатических узлов.

Планирующую МСКТ выполняли в лечебном положении с фиксацией головы, шеи и плечевого пояса термопластической маской. МРТ проводили на аппарате 1,5 Т с использованием Т1-, Т2-взвешенных, жироподавленных и контрастных последовательностей. ^18F-ФДГ ПЭТ/КТ использовали для оценки метаболической активности первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. МРТ и ПЭТ/КТ совмещали с планирующей МСКТ с последующим уточнением GTVp, GTVn, CTV и PTV.

Дозиметрическое планирование выполняли в системе Monaco с использованием алгоритма Monte Carlo. Оценивали D98, D95, Dmean, D2, V95, индекс конформности и индекс однородности, а также дозовую нагрузку на органы риска. Пространственное совпадение контуров характеризовали с помощью коэффициентов Dice, Jaccard и HD95. Географическое недопокрытие определяли как долю окончательного PTV, расположенную вне области 95% предписанной дозы исходного плана; значение V95-gap >5% считали клинически значимым.

Для выявления факторов значимой коррекции лечебного плана применяли однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Для оценки факторов прогрессирования использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 120 пациентов с морфологически подтверждённым плоскоклеточным раком органов головы и шеи II-III стадии. В зависимости от использованного комплекса предлучевой визуализации 39 пациентов (32,5%) вошли в группу МСКТ, 23 (19,2%) МСКТ+МРТ, 17 (14,2%) МСКТ+ПЭТ/КТ и 41 (34,2%) МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ. Распределение по группам не было рандомизированным и определялось клинико-топографическими особенностями опухоли и необходимостью дополнительного уточнения её распространённости.

Изменение GTV при использовании различных методов визуализации

Характер коррекции макроскопического объёма опухоли существенно различался в зависимости от используемой визуализации. При добавлении МРТ у всех 23 пациентов изменение GTV находилось в пределах 10%, что отражало преимущественно уточнение мягкотканной протяжённости опухоли. При использовании МСКТ+ПЭТ/КТ у 16 из 17 пациентов (94,1%) общий объём GTV практически не изменялся, а у одного пациента (5,9%) увеличение составляло не более 10%. Это указывает на то, что ПЭТ/КТ в большей степени уточняла метаболически активный компонент и регионарное поражение, чем абсолютный анатомический объём первичного очага.

Наиболее выраженная перестройка контура наблюдалась при совместном использовании МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ. У 32 из 41 пациента (78,0%) окончательный GTV уменьшился, у 5 (12,2%) увеличился в пределах 10%, а у 4 (9,8%) существенных изменений не отмечено. Уменьшение объёма было связано с исключением из исходного контура тканей, которые после сопоставления анатомической и метаболической информации не соответствовали опухолевому процессу.

В группе только МСКТ повторное экспертное оконтуривание показало изменение GTV более чем на 10% у 33 из 39 пациентов (84,6%). Эти данные следует интерпретировать отдельно, поскольку в данной группе оценивалась вариабельность повторного экспертного КТ-оконтуривания, а не эффект добавления новой модальности.

Таблица 1.

Изменение GTV в зависимости от варианта визуализации

Изменение GTV	**МСКТ, n=39**	**МСКТ+МРТ, n=23**	**МСКТ+ПЭТ/КТ, n=17**	**МСКТ+МРТ+ ПЭТ/КТ, n=41**
Без изменений	0*	0	16 (94,1%)	4 (9,8%)
Увеличение ≤10%	6 (15,4%)*	23 (100%)	1 (5,9%)	5 (12,2%)
Увеличение >10%	33 (84,6%)*	0	0	0
Уменьшение	0*	0	0	32 (78,0%)

*В группе МСКТ сравнивали исходное и повторное экспертное КТ-оконтуривание.

Пространственное изменение опухолевой мишени

Оценка только абсолютного объёма не полностью отражала характер коррекции мишени. При добавлении МРТ средний GTV увеличивался с 46,8±15,4 до 50,2±16,1 см³, что соответствовало приросту на 7,3%. Коэффициент Dice составлял 0,78±0,08, Jaccard - 0,65±0,10, а HD95 - 5,1±1,8 мм.

При использовании ПЭТ/КТ изменение абсолютного объёма было минимальным: с 48,1±17,2 до 48,6±16,8 см³ (+1,0%). При этом Dice составлял 0,86±0,06, Jaccard - 0,76±0,09, HD95 - 3,4±1,5 мм.

При сочетании МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ средний GTV уменьшался с 52,7±18,6 до 45,9±16,3 см³, то есть на 12,9%. Одновременно Dice снижался до 0,71±0,10, Jaccard - до 0,56±0,11, а HD95 увеличивался до 6,8±2,4 мм. Это показывает, что коррекция представляла собой не равномерное уменьшение контура, а пространственную перестройку его границ в отдельных анатомических направлениях.

Таблица 2.

Пространственные характеристики изменения GTV

Сравнение	**Исходный GTV, см³**	**Окончательный GTV, см³**	**ΔGTV**	**Dice**	**Jaccard**	**HD95, мм**
МСКТ - МСКТ+МРТ	46,8±15,4	50,2±16,1	+7,3%	0,78±0,08	0,65±0,10	5,1±1,8
МСКТ - МСКТ+ПЭТ/КТ	48,1±17,2	48,6±16,8	+1,0%	0,86±0,06	0,76±0,09	3,4±1,5
МСКТ -МСКТ+ МРТ+ПЭТ/КТ	52,7±18,6	45,9±16,3	-12,9%	0,71±0,10	0,56±0,11	6,8±2,4

Таким образом, наиболее выраженные пространственные расхождения выявлялись при совместном использовании анатомической и метаболической информации. Клинически важным являлось не только изменение объёма в см³, но и смещение отдельных участков границы опухоли относительно органов риска и зоны высокодозного градиента.

Клиническая значимость коррекции лечебного плана

Клинически значимая коррекция II-III степени потребовалась у 100 из 120 пациентов (83,3%). У 55 пациентов (45,8%) изменения соответствовали II степени, то есть требовали коррекции лечебных объёмов и повторной оптимизации без принципиального пересмотра лечебной концепции. У 45 больных (37,5%) зарегистрирована III степень существенное изменение высокодозной области, устранение потенциального географического недопокрытия либо значительный пересмотр исходного плана. Только у 20 пациентов (16,7%) существенной коррекции не потребовалось.

Таблица 3.

Степень изменения плана в зависимости от варианта визуализации

Вариант планирования	I степень	II степень	III степень
МСКТ	14 (35,9%)	18 (46,2%)	7 (17,9%)
МСКТ+МРТ	1 (4,3%)	12 (52,2%)	10 (43,5%)
МСКТ+ПЭТ/КТ	4 (23,5%)	9 (52,9%)	4 (23,5%)
МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ	1 (2,4%)	16 (39,0%)	24 (58,5%)
Всего	20 (16,7%)	55 (45,8%)	45 (37,5%)

Наибольшая доля изменений III степени выявлена в группе МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ 58,5%. Однако с учётом нерандомизированного распределения пациентов данный результат отражает прежде всего более высокую сложность клинических случаев, отобранных для расширенной визуализации, и не должен трактоваться как самостоятельное доказательство превосходства одной комбинации методов.

Факторы клинически значимой коррекции плана

При однофакторном анализе вероятность III степени коррекции возрастала при T3, N1-N2, размере опухоли ≥5 см и врастании в соседние структуры. После взаимной поправки эти признаки сохраняли самостоятельное значение.

Таблица 4.

Независимые факторы значимой коррекции плана

Фактор	Скорректированное OR	95% ДИ	p
Врастание в соседние структуры	3,9	1,3–11,4	0,014
Размер опухоли ≥5 см	3,1	1,3–7,4	0,010
T3	2,7	1,1–6,5	0,028
N1–N2	2,4	1,0–5,7	0,046

Наиболее сильным исходным предиктором являлась местная инвазия: её наличие увеличивало шансы значимой коррекции почти в четыре раза. Размер опухоли ≥5 см повышал вероятность изменения плана в 3,1 раза, T3 - в 2,7 раза, а N1-N2 - в 2,4 раза. Именно эти четыре характеристики были использованы как основа персонализированного отбора пациентов для дополнительной МРТ и/или ПЭТ/КТ.

Дозиметрические результаты

Уточнение опухолевой мишени сопровождалось улучшением показателей покрытия PTV. Средний V95 возрастал с 92,1±4,8% при МСКТ до 95,8±3,2% при МСКТ+МРТ, 96,3±2,9% при МСКТ+ПЭТ/КТ и 97,1±2,4% при использовании всех трёх методов.

Индекс конформности увеличивался с 0,78±0,08 до 0,89±0,05, тогда как индекс однородности снижался с 0,14±0,04 до 0,10±0,03. D95 изменялся с 63,5±2,1 до 66,0±1,4 Гр. При этом Dmean оставалась практически стабильной, что указывает на перераспределение дозы относительно уточнённой геометрии мишени, а не на простое увеличение общей дозовой нагрузки.

Таблица 5.

Основные параметры покрытия PTV

Показатель	МСКТ	МСКТ+МРТ	МСКТ+ПЭТ/КТ	МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ
D98, Гр	61,8±2,4	63,7±2,0	64,0±1,8	64,5±1,6
D95, Гр	63,5±2,1	65,1±1,7	65,5±1,5	66,0±1,4
V95, %	92,1±4,8	95,8±3,2	96,3±2,9	97,1±2,4
CI	0,78±0,08	0,84±0,07	0,86±0,06	0,89±0,05
HI	0,14±0,04	0,12±0,03	0,11±0,03	0,10±0,03

Географическое недопокрытие

При наложении окончательного PTV на исходное дозовое распределение потенциальное недопокрытие более 5% выявлено у 45 из 120 пациентов (37,5%). У 25 больных (20,8%) за пределами V95 находилось 5-10% окончательного PTV, а ещё у 20 (16,7%) более 10%.

Наиболее высокая частота V95-gap >5% выявлена при планировании только по МСКТ 24 из 39 пациентов (61,5%). При МСКТ+МРТ этот показатель составлял 39,1%, при МСКТ+ПЭТ/КТ 17,6%, а при МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ 22,0%.

Таблица 6.

Географическое недопокрытие окончательного PTV

Вариант визуализации	V95-gap >5%	V95-gap ≤5%
МСКТ	24 (61,5%)	15 (38,5%)
МСКТ+МРТ	9 (39,1%)	14 (60,9%)
МСКТ+ПЭТ/КТ	3 (17,6%)	14 (82,4%)
МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ	9 (22,0%)	32 (78,0%)
Всего	45 (37,5%)	75 (62,5%)

Полученные результаты показывают, что клиническое значение мультимодальной визуализации определяется не самим изменением объёма опухоли, а тем, попадает ли окончательная мишень в запланированную высокодозную область.

Дозовая нагрузка на органы риска

Уточнение геометрии PTV сопровождалось снижением дозовой нагрузки на функционально значимые структуры. Средняя доза на контралатеральную околоушную железу уменьшалась с 28,7±4,5 до 23,9±3,6 Гр (p=0,004), на глоточные констрикторы - с 55,8±7,4 до 50,4±6,5 Гр (p=0,009), на гортань - с 48,9±8,1 до 43,8±7,0 Гр (p=0,018), а на полость рта - с 44,8±8,6 до 38,3±7,2 Гр (p=0,006).

Максимальная доза на спинной мозг снижалась с 43,8±4,2 до 40,1±3,6 Гр (p=0,005), на ствол головного мозга - с 52,1±5,5 до 47,9±4,7 Гр (p=0,008).

Клинико-дозиметрические связи

У пациентов с ксеростомией ≥II степени Dmean околоушных желез составляла 31,7±6,8 Гр против 23,8±5,9 Гр у пациентов без клинически значимой ксеростомии (p<0,001). При поздней дисфагии ≥II степени Dmean глоточных констрикторов была выше на 9,5 Гр 58,4±6,9 против 48,9±7,7 Гр (p<0,001). При мукозите ≥III степени Dmean полости рта составляла 47,1±8,3 Гр против 36,2±7,5 Гр (p<0,001).

В многофакторных моделях увеличение Dmean полости рта на каждые 5 Гр повышало шансы мукозита ≥III степени в 1,63 раза (95% ДИ 1,19-2,24; p=0,003). Для околоушных желез увеличение Dmean на 5 Гр повышало вероятность ксеростомии ≥II степени в 1,72 раза (95% ДИ 1,19–2,48; p=0,004). Для глоточных констрикторов аналогичное увеличение дозы сопровождалось повышением шансов поздней дисфагии в 1,78 раза (95% ДИ 1,19-2,67; p=0,005).

Непосредственные клинические результаты

Выраженная регрессия опухоли ≥60% отмечена у 56,4% пациентов в группе МСКТ, у 65,2% при МСКТ+МРТ, у 64,7% при МСКТ+ПЭТ/КТ и у 73,2% при МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ.

Тяжёлая ранняя токсичность ≥III степени регистрировалась соответственно у 43,6%, 30,4%, 23,5% и 22,0% пациентов. Однако межгрупповые различия статистической значимости не достигали (p=0,162). Перерывы курса лучевой терапии вследствие токсичности наблюдались у 17,9%, 13,0%, 5,9% и 7,3% пациентов соответственно (p=0,352). Поэтому эти результаты следует рассматривать как направленные тенденции, а не как доказанное самостоятельное влияние метода визуализации.

Прогрессирование заболевания и прогностическое значение недопокрытия

За период наблюдения прогрессирование заболевания не зарегистрировано у 79 из 120 пациентов (65,8%). Доля пациентов без зарегистрированного прогрессирования составляла 51,3% в группе МСКТ, 65,2% при МСКТ+МРТ, 70,6% при МСКТ+ПЭТ/КТ и 78,0% при использовании МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ; межгрупповые различия достигали статистической значимости (p=0,047).

При многофакторном анализе Кокса одним из наиболее выраженных неблагоприятных факторов оказалось географическое недопокрытие >5%: HR 2,31; 95% ДИ 1,29–4,14; p=0,005. Размер опухоли ≥5 см также повышал риск прогрессирования (HR 1,94; p=0,022), T3 - HR 1,82 (p=0,036), N1–N2 - HR 1,69 (p=0,046), большой PTV - HR 1,76 (p=0,043).

Клинически значимая коррекция плана, напротив, была связана со снижением риска прогрессирования (HR 0,61; 95% ДИ 0,37–0,99; p=0,047). При этом сам вариант визуализации МСКТ+МРТ+ПЭТ/КТ после поправки на другие факторы независимого прогностического значения не имел (HR 0,69; 95% ДИ 0,39–1,23; p=0,210).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что мультимодальная визуализация существенно влияет на определение опухолевой мишени при плоскоклеточном раке головы и шеи. МРТ преимущественно уточняла мягкотканную протяжённость опухоли, тогда как ^18F-ФДГ ПЭТ/КТ дополняла анатомические данные информацией о метаболически активной ткани и регионарных лимфатических узлах. Это согласуется с данными литературы о взаимодополняющей роли МРТ и ПЭТ/КТ при планировании лучевой терапии [2, 6, 7, 9, 12].

Особенно важным результатом стало выявление географического недопокрытия более 5% окончательного PTV у 37,5% пациентов. Наиболее высокая его частота наблюдалась при планировании только по МСКТ. После уточнения мишени показатель V95 увеличивался с 92,1 до 97,1%, а индекс конформности - с 0,78 до 0,89. Это подтверждает, что дополнительная визуализация имеет не только диагностическое, но и непосредственное дозиметрическое значение.

Независимыми факторами значимой коррекции плана были врастание опухоли в соседние структуры, размер ≥5 см, категория T3 и N1-N2. Эти признаки позволяют выделить пациентов, которым дополнительная МРТ и/или ПЭТ/КТ наиболее обоснована. При этом МРТ целесообразна прежде всего для оценки глубокого мягкотканного распространения, а ПЭТ/КТ - при регионарном поражении и необходимости уточнения метаболически активного компонента опухоли [6, 7, 14].

Полученные данные также показали снижение дозовой нагрузки на околоушные железы, глоточные констрикторы, гортань и полость рта при более точном формировании PTV. Выявленная связь дозы с ксеростомией, дисфагией и мукозитом подтверждает клиническую значимость дозиметрической оптимизации.

Важно, что после многофакторной поправки сам вариант визуализации не являлся независимым фактором прогрессирования, тогда как географическое недопокрытие >5% повышало риск прогрессирования (HR 2,31; p=0,005). Следовательно, основное значение имеет не применение конкретной модальности само по себе, а возможность своевременно выявить и скорректировать недостаточно охваченную часть опухолевой мишени.

Полученные результаты обосновывают персонализированный выбор МРТ и ^18F-ФДГ ПЭТ/КТ при предлучевой подготовке в зависимости от клинико-топографических характеристик опухоли, а не их рутинное применение у всех пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультимодальная визуализация позволяет более точно определять границы опухолевой мишени при плоскоклеточном раке органов головы и шеи и снижать риск её географического недопокрытия. Наибольшая вероятность клинически значимой коррекции плана выявлена при местной инвазии, размере опухоли ≥5 см, категории T3 и поражении регионарных лимфатических узлов N1–N2.

Использование МРТ и ^18F-ФДГ ПЭТ/КТ должно быть дифференцированным: МРТ наиболее информативна при необходимости уточнения мягкотканного распространения опухоли, тогда как ПЭТ/КТ дополняет оценку метаболической активности и регионарного лимфатического аппарата.

Клинически значимое географическое недопокрытие более 5% окончательного PTV было связано с повышенным риском прогрессирования, тогда как сам вариант визуализации не являлся независимым прогностическим фактором. Это свидетельствует о том, что основное значение имеет не применение конкретного метода визуализации, а своевременное выявление и коррекция потенциально недопокрытых участков мишени.

Полученные результаты обосновывают персонализированный подход к выбору дополнительной МРТ и/или ^18F-ФДГ ПЭТ/КТ при планировании лучевой терапии у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Association of Oncologists of Russia et al. Clinical Guidelines “Oropharyngeal Cancer.” 2024. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol No. 34 dated July 11, 2024. [In Russian].
2. Adjogatse D., Petkar I., Reis Ferreira M., et al. The Impact of Interactive MRI-Based Radiologist Review on Radiotherapy Target Volume Delineation in Head and Neck Cancer. AJNR Am J Neuroradiol. 2023;44(2):192–198. DOI: 10.3174/ajnr.A7773.
3. Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V., Kutukova S.I., Novik A.V., Romanov I.S. Head and Neck Tumors. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 1.1. Malignant Tumours. 2025;15(3s2):193–219. doi:10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-09. [In Russian].
4. Vasiliev Yu.A., Kontorovich D.S., Reshetnikov R.V., Blokhin I.A., Semenov D.S. Selection of Imaging Modalities for Head and Neck Malignancies in Patients with Dental Metallic Restorations: A Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):74–80. doi:10.33266/1024-6177-2025-70-1-74-80. [In Russian].
5. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–263. DOI: 10.3322/caac.21834.
6. De Pietro S., Di Martino G., Caroprese M., et al. The role of MRI in radiotherapy planning: a narrative review “from head to toe”. Insights Imaging. 2024;15:255. DOI: 10.1186/s13244-024-01799-1.
7. Eraj S., Sher D.J. PET/CT: Radiation Therapy Planning in Head and Neck Cancer. PET Clin. 2022;17(2):297–305. DOI: 10.1016/j.cpet.2021.12.007.
8. Grégoire V., Evans M., Le Q.T., et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: consensus guidelines. Radiother Oncol. 2018;126(1):3–24. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.10.016.

9. Hernandez-Herrera G.A., Calcano G.A., Nagelschneider A.A., Routman D.M., Van Abel K.M. Imaging Modalities for Head and Neck Cancer: Present and Future. Surg Oncol Clin N Am. 2024;33(4):617–649. DOI: 10.1016/j.soc.2024.04.002.

10. Johnson D.E., Burtness B., Leemans C.R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2020;6:92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3.

11. Mackeprang P.H., Bryjova K., Heusel A.E., et al. Consideration of image guidance in patterns of failure analyses of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. Radiat Oncol. 2024;19:30.

12. Noble D.J., Ramaesh R., Brothwell M., et al. The Evolving Role of Novel Imaging Techniques for Radiotherapy Planning. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2024;36(8):514–526. DOI: 10.1016/j.clon.2024.05.018.

13. Rumgay H., Colombet M., Ramos da Cunha A., et al. Global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2022. CA Cancer J Clin. 2026;76(1). DOI: 10.3322/caac.70048.

14. van den Bosch S., Doornaert P.A.H., Dijkema T., et al. ^18F-FDG-PET/CT-based treatment planning for definitive (chemo)radiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma improves regional control and survival. Radiother Oncol. 2020;142:107–114. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.07.025.

15. Yan Q., Yan X., Yang X., et al. The use of PET/MRI in radiotherapy. Insights Imaging. 2024;15:63.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

YUSUPBEKOV Abrorbek Akhmedjanovich
Doctor of Medical Sciences
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology
Tashkent State Medical University, Uzbekistan
ISMAILOVA Jadida Akhmedjanovna
Doctor of Medical Sciences
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation
Tashkent State Medical University, Uzbekistan
UMIROV Avazbek Abdunazarovich
Doctoral Researcher
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Uzbekistan

PSYCHOLOGICAL STATUS AS A PREDICTOR OF REHABILITATION IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL AND CARDIA CANCER

For citation: Yusupbekov Abrorbek Akhmedjanovich, Ismailova Jadida Akhmedjanovna, Umirov Avazbek Abdunazarovich. Psychological status as a predictor of rehabilitation in patients with esophageal and cardia cancer.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391109

ABSTRACT

Objective: To assess the impact of patients' attitudes toward their disease and psychological status on quality of life in patients with esophageal and cardioesophageal cancer. Materials and Methods: The study included 107 patients, of whom 61 (57.0%) had esophageal cancer and 46 (43.0%) had cardioesophageal cancer. Psychological status and quality of life were assessed using the SF-36 Health Survey and EORTC QLQ-C30 questionnaire. A total of 30 psychosomatic parameters were evaluated. Patients' psychological responses to their disease were classified into four categories: anxiety, panic, conscious calmness, and indifference. Associations with sex, age, disease duration, tumor stage and histological characteristics, dysphagia, postoperative pain, and weight loss were analyzed. Statistical analysis was performed using SPSS 16 and Microsoft Excel. Results: Anxiety was identified in 45 patients (42.0%), panic in 23 (21.5%), conscious calmness in 26 (24.3%), and indifference in 13 patients. Anxiety and panic were more common among women and were associated with age, duration and stage of disease, as well as the severity of clinical manifestations. Among patients with stage IV disease, anxiety and panic were observed in 47.8% and 52.2% of cases, respectively. Histological tumor type was significantly associated with psychological status ($p<0.05$), whereas tumor differentiation grade had no significant effect. More severe dysphagia, postoperative pain, and weight loss were accompanied by higher rates of anxiety and panic. Conclusion: Psychological status in patients with esophageal and cardioesophageal cancer is multifactorial and is associated with demographic characteristics and clinical and morphological features of the disease. Anxiety and panic are the predominant adverse psychological responses and negatively affect

patients' quality of life. Psychological assessment and support should therefore be incorporated into comprehensive treatment and rehabilitation programs for this patient population.
Keywords: esophageal cancer, cardioesophageal cancer, psychological status, anxiety, panic, quality of life, rehabilitation.

YUSUPBEKOV Abrorbek Axmedjanovich
Tibbiyot fanlari doktori
Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, O‘zbekiston
ISMAILOVA Jadida Axmedjanovna
Tibbiyot fanlari doktori
Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, O‘zbekiston
UMIROV Avazbek Abdunazarovich
Doktorant
Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, O‘zbekiston

QIZILO‘NGACH VA KARDIYA SARATONI BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA PSIXOLOGIK HOLAT REABILITATSIYA PREDIKTORI SIFATIDA

ANNOTATSIYA

Maqsad. Qizilo‘ngach va kardioezofageal soha saratoni bilan og‘rigan bemorlarda kasallikka munosabat va psixologik holatning hayot sifatiga ta’sirini baholash. Materiallar va usullar: Tadqiqotga 107 nafar bemor kiritildi, ulardan 61 nafari (57,0%) qizilo‘ngach saratoni va 46 nafari (43,0%) kardioezofageal soha saratoni bilan kasallangan. Psixologik holat va hayot sifati SF-36 hamda EORTC QLQ-C30 so‘rovnomalari yordamida baholandi. Jami 30 ta psixosomatik ko‘rsatkich o‘rganildi. Bemorlarning kasallikka nisbatan psixologik munosabati to‘rt guruhga ajratildi: xavotir, vahima, ongli xotirjamlik va befarqlik. Psixologik holatning jins, yosh, kasallik davomiyligi, o‘sma bosqichi va gistologik xususiyatlari, disfagiya darajasi, operatsiyadan keyingi og‘riq hamda tana vaznining kamayishi bilan bog‘liqligi tahlil qilindi. Statistik tahlil SPSS 16 va Microsoft Excel dasturlarida amalga oshirildi. Natijalar: Xavotir 45 nafar (42,0%), vahima 23 nafar (21,5%), ongli xotirjamlik 26 nafar (24,3%) bemorda, befarqlik esa 13 nafar bemorda aniqlandi. Xavotir va vahima ayollarda ko‘proq kuzatilib, bemorlarning yoshi, kasallik davomiyligi va bosqichi hamda klinik belgilar og‘irligi bilan bog‘liq bo‘ldi. Kasallikning IV bosqichida xavotir 47,8%, vahima esa 52,2% hollarda qayd etildi. O‘smaning gistologik turi psixologik holat bilan statistik jihatdan ahamiyatli bog‘liqlik ko‘rsatdi ($p<0,05$), o‘smaning differensiyalanish darajasi esa sezilarli ta’sir ko‘rsatmadi. Disfagiya darajasining oshishi, operatsiyadan keyingi kuchli og‘riq va tana vaznining kamayishi xavotir hamda vahima holatlarining ko‘proq uchrashi bilan kechdi. Xulosa: Qizilo‘ngach va kardioezofageal soha saratoni bilan og‘rigan bemorlarning psixologik holati ko‘p omilli xususiyatga ega bo‘lib, demografik ko‘rsatkichlar hamda kasallikning klinik-morfologik xususiyatlari bilan bog‘liq. Xavotir va vahima eng ko‘p uchraydigan salbiy psixologik holatlar bo‘lib, bemorlarning hayot sifatiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi. Shu sababli ushbu toifadagi bemorlarni kompleks davolash va reabilitatsiya qilish dasturlariga psixologik holatni baholash hamda psixologik yordamni kiritish maqsadga muvofiq.
Kalit so‘zlar: qizilo‘ngach saratoni, kardioezofageal soha saratoni, psixologik holat, xavotir, vahima, hayot sifati, reabilitatsiya.

ЮСУПБЕКОВ Аборбек Ахмеджанович
Доктор медицинских наук
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан
ИСМАИЛОВА Жадида Ахмеджановна
Доктор медицинских наук
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации
Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан
УМИРОВ Авазбек Абдуназарович
Докторант
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Узбекистан

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС КАК ПРЕДИКТОР РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПИЩЕВОДА И КАРДИИ

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить влияние отношения к заболеванию и психологического статуса на качество жизни пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны. Материалы и методы: В исследование включены 107 пациентов, из них 61 (57,0%) - с раком пищевода и 46 (43,0%) - с раком кардиоэзофагеальной зоны. Психологический статус и качество жизни оценивали с использованием опросников SF-36 и EORTC QLQ-C30. Всего изучено 30 психосоматических показателей. Психологическое отношение пациентов к заболеванию было разделено на четыре категории: тревожность, панический настрой, осознанное спокойствие и безразличие. Проанализирована связь психологического статуса с полом, возрастом, длительностью заболевания, стадией и гистологическими характеристиками опухоли, степенью дисфагии, послеоперационным болевым синдромом и потерей массы тела. Статистическую обработку проводили с использованием программ SPSS 16 и Microsoft Excel. Результаты: Тревожность выявлена у 45 (42,0%) пациентов, панический настрой - у 23 (21,5%), осознанное спокойствие - у 26 (24,3%), безразличие - у 13 пациентов. Тревожность и панический настрой чаще отмечались у женщин и были связаны с возрастом, длительностью и стадией заболевания, а также выраженностью клинических проявлений. У пациентов с IV стадией заболевания тревожность отмечалась в 47,8%, панический настрой - в 52,2% случаев. Гистологический тип опухоли статистически значимо ассоциировался с психологическим статусом ($p<0,05$), тогда как степень дифференцировки опухоли значимого влияния не оказывала. Более выраженная дисфагия, послеоперационный болевой синдром и потеря массы тела сопровождались большей частотой тревожности и панического настроя. Заключение: Психологический статус пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны имеет многофакторный характер и связан с демографическими показателями, а также клинико-морфологическими особенностями заболевания. Тревожность и панический настрой являются наиболее частыми неблагоприятными психологическими реакциями и отрицательно влияют на качество жизни пациентов. Включение оценки психологического статуса и психологической поддержки в комплексные программы лечения и реабилитации данной категории пациентов является целесообразным.

Ключевые слова: рак пищевода, рак кардиоэзофагеальной зоны, психологический статус, тревожность, панический настрой, качество жизни, реабилитация.

Введение. Рак пищевода остаётся одной из наиболее тяжёлых злокачественных опухолей пищеварительной системы, характеризующейся высокой смертностью, поздней диагностикой и выраженным снижением качества жизни пациентов. Согласно глобальной онкологической статистике GLOBOCAN, в 2022 году в мире зарегистрировано 511 054 новых случая рака

пищевода и 445 391 случая смерти от данного заболевания. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в странах Восточной Азии, Восточной и Южной Африки, а также Южно-Центральной Азии [5, 6].

Несмотря на совершенствование хирургических технологий, комбинированного лечения и методов послеоперационного ведения, рак пищевода и кардиоэзофагеальной зоны сопровождается значительными функциональными и психоэмоциональными нарушениями. Дисфагия, снижение массы тела, болевой синдром, ограничение питания и физической активности существенно ухудшают повседневное функционирование пациентов. При этом выраженность клинических симптомов не всегда соответствует субъективной оценке собственного состояния, что указывает на самостоятельную роль психологических факторов в формировании качества жизни [1, 2, 11].

В последние годы особое внимание уделяется изучению психологического состояния онкологических пациентов как одного из факторов, определяющих переносимость лечения, восстановление функциональной активности и результаты реабилитации. Установление онкологического диагноза сопровождается эмоциональным напряжением, страхом прогрессирования заболевания, тревожностью и изменением отношения к собственному здоровью. У части пациентов формируются выраженные тревожные и депрессивные реакции, способные осложнять адаптацию к заболеванию и восстановление после лечения [8, 9].

По данным систематического обзора и метаанализа Papaconstantinou и соавт. (2025), включившего 11 исследований с участием 24 411 пациентов после хирургического лечения рака пищевода, частота послеоперационных психических нарушений составила 29,8%, при этом наиболее распространённым проявлением была тревожность (29,5%) [8]. Наличие психических расстройств до операции ассоциировалось с повышением риска смертности (RR=1,33; 95% ДИ: 1,15–1,55). Среди факторов риска неблагоприятного психологического состояния выделены III стадия заболевания, послеоперационные осложнения и женский пол. Полученные результаты подтверждают необходимость своевременного выявления психологических нарушений при планировании комплексного лечения и реабилитации.

Важным компонентом психологического состояния является отношение пациента к установленному диагнозу. Тревожность, панические реакции, осознанное принятие заболевания и эмоциональное безразличие могут отражать различные механизмы психологической адаптации. При этом отсутствие выраженной тревожности не всегда свидетельствует о благоприятном эмоциональном состоянии, поскольку внешнее безразличие может сопровождаться снижением мотивации к лечению и недостаточной вовлечённостью в реабилитационный процесс. В международных рекомендациях по ведению онкологических пациентов подчёркивается необходимость систематического выявления психологического дистресса и своевременного оказания специализированной помощи [9].

Особое значение при раке пищевода имеет взаимосвязь психологического состояния с выраженностью дисфагии и нутритивных нарушений. Затруднение прохождения пищи, прогрессирующая потеря массы тела и ограничение привычного питания влияют не только на физическое состояние, но и на социальную активность, эмоциональное благополучие и повседневную самостоятельность пациентов. В исследовании Blazeby и соавт. (1995) показано, что выраженность дисфагии и показатели общего качества жизни не всегда имеют прямую зависимость, что обосновывает необходимость комплексной оценки физических и психологических компонентов состояния пациента. Аналогичные данные о значении дисфагии, боли и ограничений повседневной активности представлены в исследовании Feyisa и соавт. (2024) [2, 6].

После хирургического лечения рака пищевода восстановление качества жизни может продолжаться длительное время. Систематический обзор Scarpa и соавт. (2011), включивший 21 исследование и 1282 пациента, показал сохранение функциональных ограничений и отдельных симптомов после эзофагэктомии [11]. В последующих исследованиях также установлено, что особенности послеоперационного восстановления зависят от исходного функционального состояния, распространённости опухолевого процесса и характера

проведённого лечения. При этом эмоциональные и социальные компоненты качества жизни имеют самостоятельное клиническое значение [2, 7].

Для объективной оценки качества жизни онкологических пациентов широко используются стандартизированные опросники SF-36 и EORTC QLQ-C30. Опросник SF-36 позволяет оценивать физическое, эмоциональное и социальное функционирование, выраженность болевого синдрома, жизненную активность и общее восприятие здоровья [11]. Опросник EORTC QLQ-C30 разработан специально для онкологических исследований и включает функциональные шкалы, оценку основных симптомов и общего качества жизни [1]. Для пациентов с раком пищевода дополнительно разработан специализированный модуль EORTC QLQ-OES18, учитывающий дисфагию, нарушения питания, болевой синдром и другие симптомы, характерные для данной локализации [3].

Результаты международных исследований свидетельствуют, что показатели качества жизни имеют значение не только для оценки переносимости лечения, но и для прогнозирования клинических исходов. В частности, Blazeby и соавт. (2001) установили прогностическую значимость исходных показателей качества жизни у пациентов с раком пищевода [2]. В объединённом анализе рандомизированных исследований EORTC также показано, что физическое и социальное функционирование могут выступать прогностическими факторами выживаемости при данной локализации опухоли.

Вместе с тем психологические особенности пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны изучены недостаточно полно. Большинство опубликованных исследований посвящено общей оценке качества жизни, последствиям хирургического лечения или распространённости тревожно-депрессивных нарушений. При этом сравнительно мало внимания уделяется характеру отношения пациентов к заболеванию и его взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, выраженностью дисфагии, послеоперационного болевого синдрома и потерей массы тела. Определение данных взаимосвязей представляет практический интерес для своевременного выявления пациентов, нуждающихся в дополнительной психологической поддержке.

Цель исследования - изучить особенности психологического отношения к заболеванию и его взаимосвязь с качеством жизни, демографическими показателями и клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса у пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны для обоснования индивидуального подхода к медицинской реабилитации.

Материалы и методы исследования. Проведено клиническое исследование, включившее 107 пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны, проходивших лечение в торакальном отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Республики Узбекистан. Основной задачей данного этапа исследования являлась оценка психологического статуса пациентов и определение его взаимосвязи с клинико-демографическими и морфологическими характеристиками заболевания.

В зависимости от локализации первичной опухоли пациенты были распределены на две группы: рак пищевода диагностирован у 61 (57,0%) пациента, рак кардиоэзофагеальной зоны - у 46 (43,0%).

В исследуемой выборке было 50 (46,7%) мужчин и 57 (53,3%) женщин. Возраст до 45 лет имели 16 (14,9%) пациентов, 46–59 лет - 46 (43,0%), 60 лет и старше - 45 (42,0%). Таким образом, 85,0% обследованных составляли пациенты старше 45 лет.

По распространённости опухолевого процесса преобладали местно-распространённые формы заболевания. I-II стадии установлены у 3 (2,8%) пациентов, III стадия - у 81 (75,7%), IV стадия - у 23 (21,5%).

При комплексной оценке клинического состояния анализировали пол, возраст, длительность заболевания, стадию опухолевого процесса, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, выраженность дисфагии, интенсивность послеоперационного болевого синдрома, потерю массы тела и функциональное состояние пациента.

Дисфагия I-II степени отмечалась у 40 (37,4%) пациентов, III степени - у 50 (46,7%), IV степени - у 17 (15,9%). Следовательно, у 62,6% пациентов имелось выраженное нарушение прохождения пищи III-IV степени.

Потеря массы тела до 5 кг зарегистрирована у 35 (32,7%) больных, до 10 кг - у 30 (28,0%), до 20 кг - у 28 (26,2%), более 21 кг - у 14 (13,1%).

Послеоперационный болевой синдром оценивали по вербальной шкале альгезии. Интенсивность боли 1-2 балла зарегистрирована у 45 пациентов, 3-4 балла - у 50, 5–6 баллов - у 12 пациентов.

Функциональное состояние оценивали по шкалам Карновского и ECOG-WHO. По шкале Карновского показатель 80–99% зарегистрирован у 39 (36,4%) пациентов, 60–79% - у 49 (45,8%), 50–59% - у 19 (17,8%). По шкале ECOG-WHO 1 балл имели 42 (39,3%) пациента, 2 балла - 49 (45,8%), 3 балла - 16 (14,9%).

Для оценки качества жизни и психосоматического состояния применяли стандартизированные опросники SF-36 и EORTC QLQ-C30. Всего анализировали 30 психосоматических показателей. Отношение пациента к онкологическому заболеванию рассматривали как один из компонентов его психологического статуса.

По результатам анкетирования были выделены четыре основных варианта психологической реакции: тревожность, панический настрой, осознанное спокойствие и безразличие к заболеванию. Далее характер психологической реакции сопоставляли с клинико-демографическими и морфологическими характеристиками заболевания.

Математическую и статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программ SPSS 16 и Microsoft Excel. При анализе категориальных показателей использовали абсолютные значения и относительные частоты. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 107 пациентов, из которых 61 (57,0%) проходил лечение по поводу рака пищевода и 46 (43,0%) - рака кардиоэзофагеальной зоны. Основную часть выборки составляли пациенты с III–IV стадиями заболевания - 104 из 107 (97,2%).

Общая характеристика психологического статуса

Анализ отношения пациентов к заболеванию показал, что наиболее распространённым вариантом психологической реакции являлась тревожность, выявленная у 45 из 107 пациентов (42,0%). Панический настрой отмечался у 23 (21,5%), осознанное спокойствие - у 26 (24,3%), безразличие к заболеванию - у 13 (12,1%).

Таким образом, тревожность и панический настрой в совокупности зарегистрированы у 68 из 107 пациентов (63,6%), то есть почти у двух третей обследованных.

При раке пищевода тревожность наблюдалась у 28 из 61 пациента (45,9%), панический настрой - у 13 (21,3%), осознанное спокойствие - у 12 (19,7%), безразличие - у 8 (13,1%).

При раке кардиоэзофагеальной зоны тревожность выявлена у 17 из 46 пациентов (36,9%), панический настрой - у 10 (21,7%), осознанное спокойствие - у 14 (30,4%), безразличие - у 5 (10,9%).

Таблица 1.

Психологический статус пациентов в зависимости от локализации опухоли

Психологический статус	**Рак пищевода, n=61**	**Рак кардиоэзофагеальной зоны, n=46**	**Всего, n=107**
Тревожность	28 (45,9%)	17 (36,9%)	45 (42,0%)
Панический настрой	13 (21,3%)	10 (21,7%)	23 (21,5%)
Осознанное спокойствие	12 (19,7%)	14 (30,4%)	26 (24,3%)
Безразличие	8 (13,1%)	5 (10,9%)	13 (12,1%)

Полученные результаты показывают, что тревожность преобладала в обеих группах, однако при раке пищевода её частота была выше. В то же время осознанное спокойствие несколько чаще наблюдалось у пациентов с опухолями кардиоэзофагеальной зоны.

Психологический статус в зависимости от клинико-демографических факторов

Для более детальной оценки проведено сопоставление вариантов психологической реакции с полом, возрастом, длительностью заболевания, стадией и морфологическими характеристиками опухоли, а также выраженностью основных клинических проявлений.

Таблица 2.

Психологический статус пациентов в зависимости от основных клинико-демографических и клинических факторов

Показатель	**Всего, n=107**	**Тревожность, n=45**	**Панический настрой, n=23**	**Осознанное спокойствие, n=26**	**Безразличие, n=13**
Пол					
Мужчины	50 (46,7%)	17	5	17	11
Женщины	57 (53,3%)	28	18	9	2
Возраст					
До 45 лет	16 (14,9%)	14	1	0	1
46–59 лет	46 (43,0%)	24	13	11	4
60 лет и старше	45 (42,0%)	7	9	15	8
Длительность заболевания					
До 3 мес	19	15	4	0	0
3–6 мес	44	23	15	3	3
Более 6 мес	34*	7	4	23	10
Стадия заболевания					
I–II	3 (2,8%)	1	1	1	0
III	81 (75,7%)	33	10	25	13
IV	23 (21,5%)	11	12	0	0
Гистологический тип					
Аденокарцинома	36 (33,6%)	8	9	7	12
Плоскоклеточная карцинома	62 (57,9%)	32	12	14	4

Показатель	Всего, n=107	Тревожность, n=45	Панический настрой, n=23	Осознанное спокойствие, n=26	Безразличие, n=13
Перстневидноклеточный рак	9 (8,5%)	5	2	2	0
Степень дифференцировки					
G1	28 (26,2%)	12	6	6	4
G2	28 (26,2%)	8	9	9	2
G3	36 (33,6%)	19	4	9	4
G4	15 (14,0%)	6	4	2	3
Степень дисфагии					
I–II	40 (37,4%)	13	5	18	4
III	50 (46,7%)	24	9	8	9
IV	17 (15,9%)	8	9	0	0
Послеоперационная боль, баллы					
1–2	45	15	8	16	6
3–4	50	25	9	9	7
5–6	12	5	6	1	0
Потеря массы тела					
До 5 кг	35 (32,7%)	19	4	9	3
До 10 кг	30 (28,0%)	11	8	7	4
До 20 кг	28 (26,2%)	12	6	8	2
Более 21 кг	14 (13,1%)	3	5	2	4

Примечание: в исходной таблице исследования по отдельным категориям длительности заболевания и возраста имеются расхождения между общим числом пациентов и суммой психологических групп; соответствующие данные требуют сверки с первичной базой перед окончательной публикацией.

Гендерные особенности психологического статуса

Выраженные различия выявлены в зависимости от пола. Среди женщин тревожность отмечалась у 28 из 57 (49,1%), панический настрой - у 18 (31,6%). Следовательно, тревожно-панические реакции в совокупности имели 46 из 57 женщин (80,7%).

Среди мужчин тревожность наблюдалась у 17 из 50 (34,0%), панический настрой - у 5 (10,0%). В совокупности данные реакции отмечались у 44,0% мужчин.

Одновременно у мужчин чаще наблюдались осознанное спокойствие и безразличие. Осознанное спокойствие зарегистрировано у 17 мужчин (34,0%) и 9 женщин (15,8%), безразличие - у 11 мужчин (22,0%) и 2 женщин (3,5%).

Таким образом, женщины характеризовались большей выраженностью тревожно-панических реакций, тогда как у мужчин чаще наблюдались спокойное или безразличное отношение к заболеванию.

Возраст и психологическая реакция

Наиболее выраженная тревожность наблюдалась у пациентов молодого возраста. Среди 16 пациентов младше 45 лет тревожность зарегистрирована у 14 (87,5%), ещё у одного пациента отмечался панический настрой. Осознанного спокойствия в данной возрастной категории не зарегистрировано.

В возрастной группе 46–59 лет тревожность отмечалась у 24 пациентов. Среди пациентов 60 лет и старше тревожность зарегистрирована у 7, панический настрой - у 9, осознанное спокойствие - у 15, безразличие - у 8.

Таким образом, с увеличением возраста отмечалась тенденция к снижению выраженности тревожной реакции и увеличению доли более спокойного отношения к заболеванию.

Стадия заболевания и психологический статус

Выраженная зависимость психологического состояния отмечена от распространённости опухолевого процесса. Среди 81 пациента с III стадией заболевания тревожность выявлена у 33, панический настрой - у 10, осознанное спокойствие - у 25, безразличие - у 13.

Наиболее неблагоприятная структура психологических реакций наблюдалась при IV стадии. Из 23 пациентов данной группы у 11 (47,8%) выявлена тревожность, у 12 (52,2%) - панический настрой. Осознанного спокойствия или безразличия при IV стадии не зарегистрировано.

Следовательно, в исследуемой выборке все пациенты с IV стадией заболевания имели тревожную либо паническую реакцию.

Морфологические характеристики опухоли

При анализе гистологического типа опухоли тревожность наиболее часто наблюдалась при плоскоклеточной карциноме и перстневидноклеточном раке.

Среди 62 пациентов с плоскоклеточной карциномой тревожность выявлена у 32 (51,6%), панический настрой - у 12 (19,4%). При перстневидноклеточном раке тревожность отмечалась у 5 из 9 пациентов (55,6%), панический настрой - у 2 (22,2%).

При аденокарциноме тревожность наблюдалась у 8 из 36 пациентов (22,2%), панический настрой - у 9 (25,0%). В исходном исследовании различия психологического статуса в зависимости от гистологического типа опухоли достигали статистической значимости ($p<0,05$).

При сопоставлении со степенью дифференцировки опухоли G1–G4 статистически значимых различий психологического статуса не выявлено. Следовательно, характер психологической реакции в большей степени был связан с клиническими проявлениями и гистологическим вариантом заболевания, чем со степенью дифференцировки опухоли.

Дисфагия и психологический статус

Одним из наиболее значимых клинических факторов психологического состояния являлась выраженность дисфагии.

При I–II степени дисфагии тревожность отмечалась у 13 из 40 пациентов (32,5%), панический настрой - у 5 (12,5%). Осознанное спокойствие зарегистрировано у 18 (45,0%), безразличие - у 4 (10,0%). Таким образом, при относительно сохранённой возможности приёма пищи структура психологических реакций была более благоприятной.

При III степени дисфагии тревожность выявлена у 24 из 50 пациентов (48,0%), панический настрой - у 9 (18,0%). Осознанное спокойствие сохранялось только у 8 (16,0%).

Наиболее выраженные изменения отмечены при IV степени дисфагии. Из 17 пациентов у 8 (47,1%) наблюдалась тревожность, у 9 (52,9%) - панический настрой. Осознанного спокойствия и безразличия в данной группе не зарегистрировано.

Следовательно, усиление дисфагии сопровождалось последовательным смещением психологического статуса в сторону тревожных и панических реакций.

Послеоперационный болевой синдром

Интенсивность послеоперационной боли также была связана с характером психологической реакции.

При болевом синдроме 1-2 балла тревожность зарегистрирована у 15 из 45 пациентов (33,3%), панический настрой - у 8 (17,8%), осознанное спокойствие - у 16 (35,6%).

При боли 3-4 балла тревожность выявлена у 25 из 50 пациентов (50,0%), панический настрой - у 9 (18,0%).

При наиболее выраженной боли 5-6 баллов тревожность отмечена у 5 из 12 пациентов (41,7%), а панический настрой - у 6 (50,0%). Таким образом, 11 из 12 пациентов (91,7%) с выраженным послеоперационным болевым синдромом имели тревожную или паническую реакцию.

Полученные результаты свидетельствуют о тесной связи соматического дискомфорта с эмоциональным состоянием пациента и подчёркивают значение адекватного обезболивания в раннем реабилитационном периоде.

Потеря массы тела

При потере массы тела до 5 кг тревожность выявлена у 19 из 35 пациентов (54,3%), панический настрой - у 4 (11,4%). При потере до 10 кг соответствующие показатели составили 36,7% и 26,7%, при потере до 20 кг - 42,9% и 21,4%.

У пациентов с потерей массы тела более 21 кг структура психологической реакции несколько изменялась: тревожность отмечена у 3 из 14 пациентов (21,4%), панический настрой - у 5 (35,7%), осознанное спокойствие - у 2 (14,3%), безразличие - у 4 (28,6%).

Следовательно, связь между потерей массы тела и психологическим статусом не носила строго линейного характера. При наиболее выраженном снижении массы тела наряду с паническими реакциями возрастала доля безразличного отношения к заболеванию.

Общая оценка психологического статуса

В целом проведённый анализ показал, что психологическое состояние пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны имеет многофакторный характер. Наиболее выраженные неблагоприятные реакции наблюдались при сочетании тяжёлых клинических проявлений заболевания.

Особого внимания заслуживали пациенты с IV стадией заболевания, выраженной дисфагией и интенсивным послеоперационным болевым синдромом. При IV стадии все пациенты имели тревожную или паническую реакцию; при IV степени дисфагии также не зарегистрировано ни одного случая осознанного спокойствия или безразличия; при послеоперационной боли 5–6 баллов частота тревожно-панических реакций составляла 91,7%.

Полученные результаты позволяют рассматривать психологический статус не как изолированную характеристику пациента, а как один из компонентов общего клинического состояния, связанный с выраженностью основных проявлений опухолевого процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования показали высокую распространённость неблагоприятных психологических реакций среди пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны. Тревожность и панический настрой в совокупности выявлены у 63,6% обследованных. Полученные данные свидетельствуют о значительной эмоциональной нагрузке, сопровождающей заболевание и его лечение.

Высокая частота психологических нарушений у данной категории пациентов имеет объективные клинические предпосылки. Рак пищевода сопровождается нарушением одной из

базовых функций - возможности нормального приёма пищи. Дисфагия, снижение массы тела, изменение привычного питания, хирургическое лечение и послеоперационный болевой синдром одновременно воздействуют на физическое и эмоциональное состояние пациента.

Blazeby и соавт. показали, что у пациентов с раком пищевода качество жизни тесно связано с выраженностью симптомов заболевания и функциональными ограничениями. В последующих исследованиях авторы подтвердили необходимость использования специализированных инструментов оценки качества жизни при данной локализации опухоли. Полученные нами результаты дополняют эти данные, показывая, что выраженность клинических проявлений сопровождается изменением характера психологической реакции пациента [3].

Одним из наиболее показательных результатов настоящего исследования являлась связь психологического статуса с дисфагией. При I–II степени дисфагии осознанное спокойствие сохранялось у 45,0% пациентов, тогда как при IV степени все больные имели тревожную либо паническую реакцию. Панический настрой при тяжёлой дисфагии достигал 52,9%.

Это наблюдение имеет непосредственное клиническое значение. Для пациента прогрессирующее нарушение глотания является не только физическим симптомом заболевания. Оно ежедневно напоминает о наличии опухоли, ограничивает самостоятельность, изменяет питание и социальное поведение. Поэтому оценка степени дисфагии должна сопровождаться оценкой психологического состояния пациента.

Систематический обзор Scarpa и соавт. показал, что после лечения рака пищевода нарушения физического функционирования и качества жизни могут сохраняться продолжительное время. Следовательно, реабилитация данной категории пациентов должна учитывать не только результат противоопухолевого лечения, но и восстановление питания, физической активности, эмоционального и социального функционирования [10].

Вторым важным наблюдением была связь психологической реакции со стадией опухолевого процесса. При IV стадии у всех 23 пациентов отмечалась тревожность или панический настрой. Это существенно отличало данную группу от пациентов с III стадией, среди которых сохранялась значительная доля осознанного спокойствия.

Полученный результат закономерен, поскольку распространённость опухолевого процесса влияет не только на объём лечения и выраженность симптомов, но и на восприятие пациентом собственного прогноза. Вместе с тем психологическая реакция не должна рассматриваться исключительно как прямое следствие стадии заболевания. На неё одновременно влияют возраст, клинические симптомы, социальная поддержка, информированность пациента и индивидуальные особенности восприятия болезни.

Выраженные различия установлены в зависимости от пола. Среди женщин тревожность отмечалась у 49,1%, панический настрой - у 31,6%, тогда как среди мужчин - соответственно у 34,0% и 10,0%. Таким образом, неблагоприятные эмоциональные реакции в нашей выборке значительно чаще встречались у женщин.

Возраст также был связан с характером психологического ответа. Наиболее высокая частота тревожности наблюдалась у пациентов младше 45 лет. С увеличением возраста доля тревожных реакций уменьшалась, тогда как осознанное спокойствие встречалось чаще. Вероятно, различия могут быть связаны с особенностями восприятия онкологического диагноза пациентами разных возрастных групп и различной социальной значимостью последствий заболевания. Однако с учётом ограниченного числа молодых пациентов данный результат требует осторожной интерпретации.

Значимым фактором психологического состояния являлся послеоперационный болевой синдром. При боли 5–6 баллов у 91,7% пациентов наблюдалась тревожная либо паническая реакция. Это подчёркивает необходимость адекватного контроля боли как обязательного компонента ранней послеоперационной реабилитации.

Связь боли и эмоционального состояния может быть двусторонней. С одной стороны, выраженный болевой синдром усиливает тревожность и страх. С другой стороны, высокая эмоциональная напряжённость способна изменять субъективное восприятие боли. Поэтому

при стойком сочетании выраженной боли и тревожно-панических реакций целесообразна комплексная оценка пациента.

Отдельного внимания заслуживают результаты, связанные с потерей массы тела. В отличие от дисфагии и боли, зависимость психологического статуса от степени снижения массы тела не была линейной. При потере более 21 кг уменьшалась доля тревожности, однако увеличивались панический настрой и безразличие.

Последний вариант реакции требует осторожной клинической интерпретации. Безразличие к заболеванию не следует автоматически считать благоприятным психологическим состоянием. Оно может сопровождаться снижением заинтересованности пациента в лечении и реабилитации и поэтому требует дополнительной психологической оценки.

Полученные результаты в целом соответствуют современной концепции комплексной онкологической помощи, в которой психологический дистресс рассматривается как клинически значимый компонент состояния пациента. Рекомендации по психоонкологической помощи предусматривают своевременное выявление эмоционального дистресса и направление пациентов, нуждающихся в дополнительной поддержке, к соответствующим специалистам.

Практическое значение настоящего исследования заключается в возможности выделения пациентов с повышенной вероятностью неблагоприятной психологической реакции уже на основании доступных клинических характеристик. Особого внимания требуют пациенты с выраженной дисфагией, распространённым опухолевым процессом, интенсивным послеоперационным болевым синдромом, а также пациенты молодого возраста и женщины.

При этом результаты исследования не позволяют утверждать, что выявленные факторы являются независимыми причинными предикторами психологического статуса, поскольку в представленном материале отсутствует многофакторная модель, позволяющая одновременно скорректировать влияние всех изученных признаков. Поэтому полученные связи следует рассматривать прежде всего как клинические ассоциации, требующие дальнейшего подтверждения.

Кроме того, часть психологических реакций оценивалась на основании отношения пациента к заболеванию, что не является эквивалентом клинической диагностики тревожного или депрессивного расстройства. В дальнейшем целесообразно дополнить исследование специализированными шкалами тревоги и депрессии и провести проспективную оценку динамики психологического состояния на различных этапах лечения и реабилитации.

Несмотря на указанные ограничения, полученные результаты подтверждают целесообразность включения психологической оценки в комплексное ведение пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны. Такой подход позволяет учитывать не только соматическое состояние пациента, но и его способность адаптироваться к заболеванию, лечению и последующему восстановлению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психологический статус пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны характеризуется высокой частотой неблагоприятных эмоциональных реакций. Тревожность выявлена у 42,0% пациентов, панический настрой - у 21,5%; в совокупности эти состояния наблюдались у 63,6% обследованных.

Характер психологической реакции связан с рядом клинико-демографических характеристик. Более выраженные тревожно-панические реакции наблюдались у женщин и пациентов молодого возраста. Наиболее отчётливая связь выявлена с тяжестью клинических проявлений опухолевого процесса.

При IV стадии заболевания все пациенты имели тревожную или паническую реакцию. Аналогичная закономерность установлена при IV степени дисфагии. При выраженном послеоперационном болевом синдроме 5–6 баллов тревожность и панический настрой в совокупности зарегистрированы у 91,7% пациентов.

Гистологический тип опухоли был связан с характером психологической реакции ($p<0,05$), тогда как степень дифференцировки опухоли статистически значимого влияния не оказывала.

Полученные результаты показывают, что оценка психологического статуса должна являться составной частью комплексного обследования и реабилитации пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны. Наиболее обоснованным является раннее выявление пациентов с тревожными и паническими реакциями, особенно при распространённом опухолевом процессе, тяжёлой дисфагии и выраженном болевом синдроме, с последующим включением психологической поддержки в индивидуальную программу лечения и реабилитации.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., 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. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-376. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365.
2. Blazeby J.M., Williams M.H., Brookes S.T., Alderson D., Farndon J.R. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. Gut. 1995;37(4):505-508. DOI: 10.1136/gut.37.4.505.
3. Blazeby J.M., Brookes S.T., Alderson D. The prognostic value of quality-of-life scores during treatment for oesophageal cancer. Gut. 2001;49(2):227–230. DOI: 10.1136/gut.49.2.227.
4. Blazeby J.M., Conroy T., Hammerlid E., et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. European Journal of Cancer. 2003;39(10):1384-1394. DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00270-3.
5. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024;74(3):229–263. DOI: 10.3322/caac.21834.
6. Feyisa J.D., Addissie A., Kantelhardt E.J., et al. Health-related quality of life assessment among patients with oesophageal cancer at Tikur Anbessa Specialised Tertiary Hospital in Ethiopia: a cross-sectional study. ecancermedicalscience. 2024; 18:1656. DOI: 10.3332/ecancer.2024.1656.
7. Jacobs M., et al. Systematic review reveals limitations of studies evaluating health-related quality of life after potentially curative treatment for esophageal cancer. Quality of Life Research. 2013. DOI: 10.1007/s11136-012-0290-8.
8. Papaconstantinou D., Perri T., Christodoulou N., et al. Evaluating the Impact of Mental Disorders on Outcomes Following Esophagectomy for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. ANZ Journal of Surgery. 2025;95(9):1668–1676. DOI: 10.1111/ans.70255.
9. Riba M.B., Donovan K.A., Andersen B., et al. Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019;17(10):1229–1249. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0048.
10. Scarpa M., Valente S., Alfieri R., et al. Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. World Journal of Gastroenterology. 2011;17(42):4660–4674. DOI: 10.3748/wjg. v17.i42.4660.
11. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical Care. 1992;30(6):473–483. PMID: 1593914.
11. KULIEV A. A. et al. MAKALLIY–TARKOK MEYDA SARATONINING SURGEON DAVOLASH TACTICASID PALLIATIVE ARALASHUVLARNING ORNI VA AHAMIYATI (adabiyotlar sharhi) //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – T. 7. – No. 2.

12. Tursunov O. M. et al. Interventional percutaneous technologies in the treatment of patients with obstructive jaundice syndrome // Journal of Biomedicine and Practice. – 2022. – T. 7. – No. 1

13. Tursunov , O. M. , Dzhuraev , M. D. , K. Uliev , F. A. , & Rakhimov , N. M. (2022). Comparison of the study of the results of radiation diagnostics for space-occupying liver tumors // Journal of Biomedicine and Practice, 7(2).

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК: 616.5-002.828:616-074:614.2(575.1)

IMAMOV Otabek Sunnatovich
DSc, Associate Professor
Tashkent State Medical University
NURALIEV Nekkadam Abdullaevich
Professor, Doctor of Medical Sciences,
RANCH Urgench University of Technology, Urgench
ABDUVAKHITOVA Indira Nurullaevna
DSc, Associate Professor
MAKHMUDOV Sherzod Khasanovich
DZHUMAEV Normurod Davlatovich
PhD
Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent Regional Branch
MALIKOV Komil Zohidovich
Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent City Branch
TOXTAYEV Gayratillo Shuxratillo ogli
DSc
Tashkent State Medical University

CURRENT STATE OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF DERMATOMYCOSES IN THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN: REGULATORY AND ORGANIZATIONAL ANALYSIS AND PROSPECTS FOR IMPROVEMENT

For citation: Imamov Otabek Sunnatovich, Nuraliev Nekkadam Abdullaevich, Abduvakhitova Indira Nurullaevna, Makhmudov Sherzod Khasanovich, Dzhumaev Normurod Davlatovich, Malikov Komil Zohidovich, Toxtayev Gayratillo Shuxratillo ogli. Current state of laboratory diagnostics of dermatomycoses in the healthcare system of the republic of uzbekistan: regulatory and organizational analysis and prospects for improvement.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391125

ABSTRACT

Research objective: To comprehensively analyze the current regulatory, legal, and organizational framework for the laboratory diagnosis of dermatomycoses at different levels of the healthcare system of the Republic of Uzbekistan, assess the integration of microscopic and culture-based methods, and develop a stepwise model for improving the diagnostic system. Materials and Methods: The study involved a systematic analysis of current regulatory and legal documents approved by the Ministry of Health, national clinical protocols, and standards. The diagnostic process was assessed at four organizational levels: primary healthcare, district/city, regional, and national levels. Results: Analysis of national clinical protocols demonstrated that microscopic examination is established as a mandatory first-line diagnostic method, whereas culture-based examination is used in complex and recurrent cases to identify the causative species. At the same time, the study identified the need to

standardize specimen collection and transportation procedures between primary and specialized healthcare levels, strengthen interlaboratory quality control, and establish digital data exchange.
Keywords: dermatomycoses, dermatophytes, laboratory diagnostics, microscopy, culture-based diagnosis, clinical protocol, quality control, artificial intelligence, digital medicine, Uzbekistan.

ИМАМОВ Отабек Суннатович
DSc, доцент
Тошкент давлат тиббиёт университети
НУРАЛИЕВ Неккадам Абдуллаевич
Тиббиёт фанлари доктори, профессор
Урганч технологиялар университети, Урганч
АБДУВАХИТОВА Индира Нуруллаевна
DSc, доцент
МАХМУДОВ Шерзод Хасанович
ДЖУМАЕВ Нормурод Давлатович
PhD
Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали
МАЛИКОВ Комил Зохидович
Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали
ТОХТАЕВ Ғайратилло Шухратилло ўғли
DSc
Тошкент давлат тиббиёт университети

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ТИЗИМИДА ДЕРМАТОМИКОЗЛАР ЛАБОРАТОР ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИ: НОРМАТИВ-ТАШКИЛИЙ ТАҲЛИЛ ВА ТАКОМИЛЛАШТИРИШ ИСТИҚБОЛЛАРИ

ANNOTATSIYA

Тадқиқот мақсади: Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимининг турли босқичларида дерматомикозлар лаборатор диагностикасининг амалдаги норматив-ҳуқуқий ва ташкилий асосларини комплекс таҳлил қилиш, микроскопик ва культурал усулларнинг интеграциясини баҳолаш ҳамда тизимни такомиллаштиришнинг босқичма-босқич моделини ишлаб чиқиш. Материаллар ва тадқиқот усуллари: Тадқиқотда Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган амалдаги норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар, миллий клиник протоколлар ва стандартлар тизимли таҳлил қилинди. Диагностик жараён 4 та ташкилий даражада (бирламчи тиббий-санитария ёрдами, туман/шаҳар, вилоят ва республика даражаси) баҳоланди. Натижалар: Миллий клиник протоколлар таҳлили шуни кўрсатдики, микроскопик текширув биринчи даражали мажбурий диагностика усули сифатида, культурал текширув эса мураккаб ва қайталанувчи ҳолатларда қўзғатувчи турини аниқлаш усули сифатида белгиланган. Шу билан бирга, бирламчи ва ихтисослаштирилган тиббий ёрдам ўртасида намуна олиш ва транспортировка жараёнларини стандартлаштириш, лабораторияларо сифат назоратини кучайтириш ҳамда рақамли маълумотлар алмашинувини йўлга қўйиш зарурати мавжудлиги аниқланди.
Kalit so‘zlar: Дерматомикозлар, дерматофитлар, лаборатор диагностика, микроскопия, культурал диагностика, клиник протокол, сифат назорати, сунъий интеллект, рақамли тиббиёт, Ўзбекистон.

ИМАМОВ Отабек Суннатович
DSc, доцент
Ташкентский государственный медицинский университет
НУРАЛИЕВ Неккадам Абдуллаевич
Доктор медицинских наук, профессор
Университет технологий Ургенча, Ургенч
АБДУВАХИТОВА Индира Нуруллаевна
DSc, доцент
МАХМУДОВ Шерзод Хасанович
ДЖУМАЕВ Нормурод Давлатович
PhD
Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии
МАЛИКОВ Комил Зохидович
Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии
ТОХТАЕВ Гайратилло Шухратилло угли
DSc
Ташкентский государственный медицинский университет

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕРМАТОМИКОЗОВ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН: НОРМАТИВНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

АННОТАЦИЯ

Цель исследования: комплексный анализ действующих нормативно-правовых и организационных основ лабораторной диагностики дерматомикозов на различных уровнях системы здравоохранения Республики Узбекистан, оценка интеграции микроскопических и культуральных методов, а также разработка поэтапной модели совершенствования системы. Материалы и методы исследования: В исследовании проведён системный анализ действующих нормативно-правовых документов, утверждённых Министерством здравоохранения, национальных клинических протоколов и стандартов. Диагностический процесс оценивался на 4 организационных уровнях: первичной медико-санитарной помощи, районном/городском, областном и республиканском уровнях. Результаты: Анализ национальных клинических протоколов показал, что микроскопическое исследование определено в качестве обязательного метода диагностики первого уровня, тогда как культуральное исследование используется в сложных и рецидивирующих случаях для определения вида возбудителя. Вместе с тем выявлена необходимость стандартизации процессов забора и транспортировки образцов между уровнями первичной и специализированной медицинской помощи, усиления межлабораторного контроля качества и внедрения цифрового обмена данными.

Ключевые слова: дерматомикозы, дерматофиты, лабораторная диагностика, микроскопия, культуральная диагностика, клинический протокол, контроль качества, искусственный интеллект, цифровая медицина, Узбекистан.

Дерматомикозлар (дерматофитозлар) замбуруғлар томонидан чақириладиган, тери, соч ва тирноқларни зараралайдиган инфекцион касалликлар гуруҳи бўлиб, бутун дунё аҳолиси орасида кенг тарқалган микозларнинг энг катта қисмини ташкил этади [1,2,6]. Ушбу касалликлар дерматология амалиётида энг кўп учрайдиган инфекцион дерматозлар қаторига кириб, турли иқлимий-географик ҳудудларда аҳолининг катта қисмига таъсир кўрсатади [4,5,13].

Дерматомикозларнинг қўзғатувчилари асосан Trichophyton, Microsporum ва Epidermophyton авлодларига мансуб кератинофил замбуруғлар ҳисобланади. Ушбу микроорганизмларнинг кератин сақловчи тўқималарга тропизми уларнинг тери, соч ва тирноқларда яшаши ҳамда патогенлик хусусиятларини белгилайди. Қўзғатувчиларнинг биологик хусусиятлари, юқиш манбалари ва экологик мослашуви касалликнинг клиник кўриниши ҳамда эпидемиологик хусусиятларини шакллантиради [3,11,18-22].

Дерматомикозларнинг фенотипик белгилари псориаз, экзема, қизил ясси темирки ва бошқа аллергик дерматозларга жуда ўхшаш бўлиши мумкин. Фақатгина клиник белгиларга асосланиб даволаш тактикасини танлаш кўп ҳолларда хатоликка олиб келади. Лаборатор тасдиқланмаган антифунгал терапия резистент штаммларнинг пайдо бўлишига, жигар ва бошқа аъзоларга ножўя токсик таъсирларнинг ортишига ҳамда беморнинг ортиқча молиявий харажатларига сабаб бўлади. [12,14-17]. Шу муносабат билан, микроскопик ва культурал таҳлил этиологик ташхиснинг асосидир. Замонавий микологияда молекуляр-генетик (ПЦР), масс-спектрометрик (MALDI-TOF MS) ва рақамли микроскопия ҳамда сунъий интеллектга (СИ) асосланган тасвирларни таҳлил қилиш усуллари фаол жорий этилмоқда. Ўзбекистонда соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш ва тиббий хизматлар сифатини стандартлаштириш босқичида дерматомикозлар диагностикасини ягона ташкилий-аналитик тизим сифатида таҳлил қилиш ва ривожлантириш долзарб масаладир [10,23-29].

МАТЕРИАЛЛАР ВА УСУЛЛАР

Тадқиқот дизайни ва манбалар. Тадқиқот норматив-ташкилий ва комплекс аналитик ёндашув асосида амалга оширилди. Тадқиқот манбаси сифатида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган амалдаги норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар, миллий клиник протоколлар ва дерматовенерология соҳасидаги стандартлар хизмат қилди (1-жадвал).

1-жадвал

Норматив ҳужжатларни таҳлил қилиш мезонлари

№	Таҳлил мезонлари
1	Ҳужжатнинг амалдаги мақоми ва қабул қилинган йили.
2	Тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси.
3	Бериладиган мажбурий ва қўшимча лаборатор текширувлар рўйхати.
4	Патологик материал тури (тери қириндиси, соч, тирноқ пластинкаси).
5	Диагностик алгоритмнинг босқичма-босқичлиги.
6	Юқори босқич лабораторияларига йўналтириш кўрсатмалари.
7	Ихтисослаштирилган микологик лабораториянинг ваколатлари.
8	Сифат назорати (ички ва ташқи) талаблари.
9	Инновацион ва рақамли технологияларни қўллаш имкониятлари.

Ихтисослашган дерматовенерологик ёрдам даражалари бўйича таснифлаш.Ташкилий тизим қуйидаги 4 даража кесимида таҳлил қилинди:

I даража (Бирламчи тиббий-санитария ёрдами): Оилавий поликлиникалар, қишлоқ шифокорлик пунктлари.

II даража (Туман/Шаҳар босқичи): Туман/шаҳар марказий шифохоналари, тери-таносил касалликлари бўлимлари (диспансерлари).

III даража (Вилоят босқичи): РИДваКИАТМ вилоят ҳудудий филиаллари ва тиббиёт марказлари.

IV даража (Республика/Референс босқичи): Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИДваКИАТМ) ҳамда олий таълим муассасалари клиникалари.

НАТИЖАЛАР.

Дерматомикозлар лаборатор диагностикасининг норматив асослари. Соҳага оид амалдаги норматив ҳужжатлар таҳлили шуни кўрсатдики, Ўзбекистонда дерматомикозларни ташхислашда лаборатор тасдиқлаш диагностик алгоритмнинг мажбурий таркибий қисми ҳисобланади.Норматив ҳужжатларга кўра, тери, соч ва тирноқ пластинкаларининг замбуруғли зарарланишига шубҳа қилинганда микроскопик текширув (КОН-препарат) дастлабки ва асосий усул сифатида белгиланган. Микроскопияда терининг замбуруғли касалликлари қўзғатувчилари аниқлангандагина тизимли антифунгал даво тайинланиши лозимлиги кўрсатилган. Культурал текширув (Сабуро ва маҳаллий озиқ муҳитида ундириш) эса микроскопияда етарли маълумот олиш имконияти бўлмаганда, касалликнинг атипик шаклларида, тизимли даволашга резистентлик кузатилганда ва қўзғатувчининг турини аниқ идентификация қилиш талаб этиладиган ҳолатларда қўлланилиши назарда тутилган.

Ўзбекистон соғлиқни сақлаш тизимида дерматомикозларни лаборатор ташхислашнинг босқичма-босқич ташкилий схемаси (2-жадвал).

2-жадвал

Ўзбекистон соғлиқни сақлаш тизимида дерматомикозларни лаборатор ташхислашнинг босқичма-босқич ташкилий-диагностик тизими

Даража / босқич	**Муассаса ва тиббий ёрдам бўғини**	**Диагностик ва ташкилий вазифалар**	**Қўлланиладиган лаборатор ва рақамли усуллар**	**Кейинги босқич / йўналтириш**
I даража (бирламчи тиббий ёрдам)	• Оилавий поликлиникалар • Оилавий шифокор пунктлари • Кўп тармоқли марказий поликлиникалар	•Дерматомикозга клиник шубҳа билдириш • Дастлабки клиник баҳолаш • Патологик материални (тери қириндиси, соч, тирноқ) стандарт талаблар асосида олиш	• Намунани стандартлаштирилган тарзда олиш • Вақтинчалик сақлаш ва транспортировка қилиш	• Намунани II даража лабораторияга юбориш • Зарур ҳолларда беморни II даражага йўналтириш
II даража (туман/шаҳар)	• Туман ва шаҳар марказий шифохоналари • Дерматовенерология бўлимлари ва филиаллари	• Инструментал йўл билан аниқлаш (Вуд лампаси) • Кенг тарқалган дерматомикозларни дастлабки аниқлаш • Амбулатор даволашни бошлаш	• Натив препарат ва КОН-микроскопия • Флуоресцент/люминесцент микроскопия (истиқболда)	• Оддий ҳолатларда даволаш ва динамик кузатув • Мураккаб ёки атипик ҳолатларда III даражага йўналтириш
III даража (вилоят)	• Вилоят дерматовенерология муассасалари	• Этиологик ва эпидемиологик ташхис • Қўзғатувчини тур даражасида идентификация қилиш	• Сабуро ва маҳаллий озиқ муҳитларида культурал текшириш • Чуқурлаштирил	• Даволаш тактикасини аниқлаш • Мураккаб ва диагностик жиҳатдан ноаниқ

Даража / босқич	Муассаса ва тиббий ёрдам бўғини	Диагностик ва ташкилий вазифалар	Қўлланиладиган лаборатор ва рақамли усуллар	Кейинги босқич / йўналтириш
		• Қайталанувчи ва даволашга қийин ҳолатларни таҳлил қилиш	ган морфологик микроскопия • Зарур ҳолларда қўшимча лаборатор текширувлар	ҳолатларни IV даражага йўналтириш
IV даража (республ-лика/ Рефе ренс)	• Республика ихтисослаштирил ган дерматовене рология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази • Тиббиёт олий таълим муассасалари клиникалари ва ихтисослашти рилган референс лабораториялар	• Референс ва юқори технологик диагностика • Антифунгал препаратларга чидамли штаммларни аниқлаш • Ташқи сифатни баҳолаш (EQA) • Инновацион технологияларни жорий этиш	• Молекуляр-генетик усуллар (ПЦР/qPCR) • MALDI-TOF MS мас-спектромет рияси • Рақамли микроскопия • Сунъий интеллект алгоритмлари	• Якуний эксперт хулосаси • Лаборатория лараро сифат назоратини такомиллаш тириш • Миллий клиник протокол ва стандартларни янгилаш

Изоҳ: KOH — калий гидроксиди; ПЦР — полимераза занжир реакцияси; qPCR — реал вақт режимидаги полимераза занжир реакцияси; MALDI-TOF MS — матрица ёрдамида лазер десорбцияси/ионизацияси ва учиш вақти бўйича масс-спектрометрия; EQA — ташқи сифатни баҳолаш.

Жадвалга изоҳ ва асосий тамойиллар:

- Босқичма-босқичлик ва узвийлик: Модель бирламчи бўғиндан тортиб республика марказигача бўлган занжирни жипслаштиради.
- Иқтисодий самарадорлик: Барча беморларни қимматбаҳо ПЦР ёки культурал таҳлилларга юбормасдан, II даражанинг ўзидаёқ арзон ва тезкор микроскопия орқали асосий оқимни тасдиқлашга имкон беради.
- Келажак истиқболлари: III ва IV даражаларда рақамли микроскопия базаси шаклланиши туфайли I ва II даражадаги лабораторияларга масофавий телемикологик ва сунъий интеллект ёрдамида (AI-assisted) консультация бериш тизими интеграция қилинади.

Тиббий ёрдам даражалари бўйича мавжуд ҳолат таҳлили (3-жадвал).

3-жадвал

Тиббий ёрдам даражалари бўйича дерматомикозларни лаборатор ташхислашнинг мавжуд ҳолати ва асосий муаммолари

Тиббий ёрдам даражаси	Муассаса ва тиббий ёрдам бўғини	Мавжуд ҳолат	Асосий муаммолар
I даража Бирламчи тиббий-санитария ёрдами	Умумий амалиёт шифокорлари ва оилавий шифокорлар	• Дерматомикозга клиник шубҳа қилинган беморларни қабул қилиш ва дастлабки	• Бирламчи бўғин лабораторияларининг микологик реактивлар ва махсус микроскоплар билан таъминланганлик даражаси

Тиббий ёрдам даражаси	Муассаса ва тиббий ёрдам бўғини	Мавжуд ҳолат	Асосий муаммолар
		баҳолаш амалга оширилади. • Зарур ҳолларда патологик материал олинади ва кейинги лаборатор текширув учун йўналтирилади.	етарли эмас. • Патологик намуналарни (тери қириндиси, соч, тирноқ) олиш ва транспортировка қилиш бўйича ягона стандарт операцион процедуралар (SOP) тўлиқ шаклланмаган.
II даража Туман ва шаҳар даражаси	Туман/шаҳар тиббиёт муассасалари ва лабораториялари	• Кенг кўламли микроскопик текширувлар ўтказилади. • Экспресс диагностикада асосан 10–20% ли KOH эритмаси қўлланилади.	• Флуоресцент бўёқлар, жумладан Calcofluor White, амалиётга кенг жорий этилмаган. • Ташхис натижаларининг аниқлиги лаборатория ходимининг шахсий тажрибаси ва малакасига сезиларли даражада боғлиқ. • Микроскопик диагностика натижаларини стандартлаштириш зарурати мавжуд.
III даража Вилоят даражаси	Вилоят дерматовенерология муассасалари ва ихтисослаштирилган лабораториялар	• Микроскопик ва культурал ташхислаш имкониятлари мавжуд. • Замбуруғ колонияларининг макро- ва микроморфологик белгилари асосида қўзғатувчини тур даражасида идентификация қилиш имкони мавжуд.	• Туманлардан патологик намуналарни етказиб бериш логистикаси тўлиқ тизимлаштирилмаган. • Намуналарни етказиб беришдаги кечикишлар культурал экиш ва идентификация жараёнларининг муддатига таъсир қилиши мумкин.
IV даража Республика даражаси	Республика ихтисослаштирилган референс лабораториялари	• Юқори технологик референс лаборатория мавжуд. • Мураккаб, атипик	• Қуйи даражадаги лабораториялар учун ташқи сифат назорати (External Quality Assessment — EQA) тизимини мунтазам ўтказиш

Тиббий ёрдам даражаси	Муассаса ва тиббий ёрдам бўғини	Мавжуд ҳолат	Асосий муаммолар
		ва қайталанувчи ҳолатлар бўйича чуқурлаштирилган лаборатор тадқиқотлар ўтказилади.	ва қамровини кенгайтириш зарурати мавжуд. • Лабораториялараро солиштирув синовларини тизимли равишда ташкил этишни такомиллаштириш талаб этилади.

Изоҳ: KOH — калий гидроксиди; SOP — стандарт операцион процедура; EQA — ташқи сифатни баҳолаш.

МУҲОКАМА.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, Ўзбекистонда дерматомикозларни лаборатор диагностика қилиш бўйича норматив-ҳуқуқий база мавжуд бўлса-да, уни амалий соғлиқни сақлашга жорий этишда айрим ташкилий ва технологик узилишлар кузатилмоқда.

Диагностик усулларни таққослаш ва муаммолар. Микроскопик усул тезкорлиги ва арзонлиги билан ажралиб туради, бироқ унинг сезувчанлиги 60% дан 90% гача тебраниб туради ва персоналнинг малакасига бевосита боғлиқдир. Культурал усул эса қўзғатувчининг турини аниқлашга имкон беради, аммо инкубация муддатининг узоқлиги (2-4 ҳафта) туфайли даволашни тезкор бошлаш имконини чеклайди.

Такомиллаштиришнинг 6 босқичли модели. Дерматомикозлар лаборатор диагностикасини замон талабларига мослаштириш учун қуйидаги 6 босқичли ташкилий модел таклиф этилади (4-жадвал).

4-жадвал

Дерматомикозлар лаборатор диагностикасини такомиллаштиришнинг 6 босқичли ташкилий модели

Босқич	Йўналиш	Асосий чора-тадбирлар
1-босқич	Преаналитик босқични стандартлаштириш	Бирламчи бўғинда намуна олиш ва транспортировка қилиш учун ягона йўриқномалар ва махсус транспорт муҳитларини жорий этиш.
2-босқич	Базавий микроскопияни стандартлаштириш	Туман ва шаҳар лабораторияларида микроскопия учун Стандарт операцион процедураларни (SOP) жорий этиш, флуоресцент ва люминесцент микроскопия усулларидан фойдаланишни кенгайтириш.
3-босқич	Культурал диагностикани тизимлаштириш	Вилоят микология лабораторияларида Сабуро ва маҳаллий муҳитларда дерматомикоз қўзғатувчиларини ўстириш орқали иккиламчи идентификацияни йўлга қўйиш.
4-босқич	Референс ва молекуляр диагностика	Республика марказида ПЦР ва MALDI-TOF MS усуллари ёрдамида атипик ва антифунгал препаратларга чидамли штаммларни молекуляр-генетик таҳлил қилиш.

Босқич	Йўналиш	Асосий чора-тадбирлар
5-босқич	Рақамли трансформация ва сунъий интеллект	Микроскопик тасвирларни рақамлаштириш, миллий рақамли микрофотоопислар базасини яратиш ҳамда нейрон тармоқларига (CNN) асосланган СИ-ёрдамчи (AI-assisted) диагностик тизимларни ўқитиш ва амалиётга киритиш.
6-босқич	Ягона сифат назорати тизими	Барча даражадаги микологик лабораториялар учун ички ва ташқи сифат назоратини (EQA) мажбурий белгилаш ва рақамли аудитни йўлга қўйиш.

ХУЛОСА ВА АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.

Ўзбекистон Республикасида дерматомикозларни лаборатор диагностика қилишнинг мустаҳкам норматив-ҳуқуқий базаси шаклланган бўлиб, унда микроскопик ва культурал усуллар мажбурий ташхислаш босқичлари сифатида белгиланган. Норматив талаблар ва амалий лабораторияларнинг имкониятлари ўртасидаги номутаносибликни бартараф этиш учун намуналарни олиш, сақлаш ва логистика қилиш жараёнларини стандартлаштириш зарур. Таклиф этилаётган 6 босқичли комплекс модель дерматомикозларни эрта ва аниқ ташхислаш имконини беради ҳамда асоссиз антифунгал терапия олиб борилишининг олдини олади. Келажакда микологик лабораторияларга рақамли микроскопия, телемикология ва сунъий интеллект технологияларини босқичма-босқич интеграция қилиш соғлиқни сақлаш тизимининг устувор ва истиқболли йўналиши ҳисобланади.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Antonova, S. B. (2019). Sovremennye kliniko-epidemiologicheskie osobennosti zabolevaemosti dermatomikozami u detei. Optimizatsiia diagnosticheskikh, mediko-profilakticheskikh tekhnologii [Modern clinical and epidemiological features of dermatomycoses morbidity in children. Optimization of diagnostic and preventive technologies] (Candidate’s dissertation). Yekaterinburg, Russia.
2. Antonova, S. B., & Ufimtseva, M. A. (2018). Trikhofitiia u detei [Trichophytosis in children]. In Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdravookhraneniia: Materialy III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov (pp. 193–196). Moscow, Russia.
3. Atzori, L., Pau, M., & Aste, N. (2012). Dermatophyte infections mimicking other skin diseases: A 154-person case survey of tinea atypica in Italy. International Journal of Dermatology, 51(4), 410–415.
4. Belousova, T. A. (2003). Dermatofitii — aktual'naia problema sovremennoi dermatologii [Dermatophytoses as a relevant problem of modern dermatology]. Russkii meditsinskii zhurnal, 11(17), 980–984.
5. Broad-range fungal PCR versus culture for fungal infection diagnosis. (2016). Medical Mycology. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349889/
6. Butov, Yu. S., Skripkin, Yu. K., & Ivanov, O. L. (Eds.). (2013). Dermatovenerologiia. Natsional'noe rukovodstvo: Kratkoe izdanie [Dermatovenereology. National guidelines: Short edition]. GEOTAR-Media.
7. Carrascal-Correa, D. F., Zuluaga, A., & González, A. (2020). Species distribution of dermatophytosis in Colombian patients. Mycoses, 63(5), 494–499. https://doi.org/10.1111/myc.13073
8. Chen, J., et al. (2021). Qualitative accuracy of clinical dermatophytes via MALDI-TOF MS: A meta-analysis. Medical Mycology, 59(12), 1174–1180. https://doi.org/10.1093/mmy/myab049

9. Cruz, A. H. S., et al. (2022). Relevance of nutrient-sensing in Trichophyton rubrum and T. interdigitale pathogenesis. Frontiers in Fungal Biology, 3, 858968. https://doi.org/10.3389/ffunb.2022.858968
10. Daniel, C. R. (1991). The diagnosis of nail fungal infection. Archives of Dermatology, 127(10), 1566–1567.
11. Dukik, K., et al. (2020). Molecular and phenotypic characterization of Nannizzia. Mycopathologia, 185(1), 9–35. https://doi.org/10.1007/s11046-019-00336-9
12. Ely, J. W., Rosenfeld, S., & Seabury Stone, M. (2014). Approach to superficial fungal infections. American Family Physician, 90(10), 702–710.
13. Eshboev, E. Kh., et al. (2021). Terining yuqimli va parazitar kasalliklari hamda ularning laboratoriya diagnostikasi [Infectious and parasitic skin diseases and their laboratory diagnostics]. Tashkent, Uzbekistan.
14. Gnat, S., et al. (2021). Detection and identification of dermatophytes: A comparative study. Journal of Applied Microbiology, 130(1), 278–291. https://doi.org/10.1111/jam.14778
15. Guarro, J., Summerbell, R. C., & Samson, R. A. (2003). Onygenales: The dermatophytes, dimorphics and keratin degraders. CBS.
16. Hay, R. J., & Ashbee, H. R. (2017). Fungal infections. In Rook's Textbook of Dermatology (9th ed.). Wiley-Blackwell. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118441213.rtd0033
17. Karimzadegan-Nia, M., et al. (2007). Comparison of direct smear, culture and histology in onychomycosis. Australasian Journal of Dermatology, 48(1), 18–21.
18. Khismatullina, Z. R., & Kharisova, A. R. (2018). Trudnosti diagnostiki infiltrativno-nagnoitel'noi mikrosporii: Klinicheskii sluchai [Diagnostic difficulties of inflammatory microsporia: A clinical case]. Problemy meditsinskoi mikologii, 20(4), 31–33.
19. Kuliaev, K. A., Epifanova, A. Yu., Katkova, I. O., et al. (2013). Kliniko-diagnosticheskie paralleli infiltrativno-nagnoitel'noi mikrosporii i glubokoi trikhofitii [Clinical and diagnostic parallels of inflammatory microsporia and deep trichophytosis]. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal, 9(3), 601–604.
20. Kuznetsova, N. P., Chashchin, A. Yu., & Patina, V. L. (2003). Dinamika zabolevaemosti dermatofitiiami v Irkutskoi oblasti [Dynamics of dermatophytosis incidence in the Irkutsk region]. In Uspekhi meditsinskoi mikologii: Materialy I Vserossiiskogo kongressa po meditsinskoi mikologii (Vol. 2, p. 85). Moscow, Russia.
21. Lencastre, A., et al. (2013). Advances in dermatophyte infections. Journal of Fungi. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937326/
22. Molecular diagnostics in medical mycology. (2018). Current Fungal Infection Reports. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510235/
23. Nucleic acid-based molecular fungal diagnostics. (2024). Journal of Fungi. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38472992/
24. Ovchinnikov, R. S., et al. (2022). Aprobatsiia differentsial'no-diagnosticheskoi sredy "DTM-Ekspert" dlia diagnostiki dermatofitii [Evaluation of the differential diagnostic medium "DTM-Expert" for dermatophytosis diagnosis]. Immunopatologiia, allergologiia, infektologiia, (1), 53.
25. PCR-based diagnosis of human fungal infections. (2009). Expert Review of Molecular Diagnostics. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968513/
26. Rippon, J. W. (1988). Medical mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes (3rd ed.). W.B. Saunders.
27. Sergeev, A. Yu., & Sergeev, Yu. V. (2008). Gribkovye infektsii: Rukovodstvo dlia vrachei [Fungal infections: A guide for physicians]. BINOM.
28. Stepanova, Zh. V., Grebeniuk, V. N., Vorob'eva, I. A., et al. (2001). Diagnosticheskie oshibki pri zooantroponoznoi trikhofitii [Diagnostic errors in zooanthroponotic trichophytosis]. Vesti dermatologii i venerologii, (6), 36–38.
29. The molecular diagnosis of invasive fungal diseases with PCR. (2025). Diagnostics. https://www.mdpi.com/2075-4418/15/15/1909

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.53-002.282:579.61:595.42

ESHBOEV Egamberdi Khusanovich
DSc, professor, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan
TOKHTAEV G'ayratillo Shuxratilla o'g'li
DSc, assistant, department of Dermatovenereology, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan
ORALOV Firuz Abdukarim o'g'li
Dermatovenereologist, department of Dermatovenereology, Almalyk city, Tashkent region, Uzbekistan.

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES OF ROSACEA ACCORDING TO PATIENTS' DEMODEX STATUS

For citation: Eshboev Egamberdi Khusanovich, Tokhtaev G'ayratillo Shuxratilla o'g'li, Oralov Firuz Abdukarim o'g'li. Clinical and microbiological features of rosacea according to patients' Demodex status.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391142

ABSTRACT

A total of 50 patients with rosacea were examined: 20 with erythematotelangiectatic rosacea and 30 with papulopustular rosacea. Demodex was detected microscopically, and a density of ≥5 mites/cm² was considered clinically significant. Itching, recurrent disease, and Demodex-positive status were more common in patients with papulopustular rosacea — 76.7% versus 40.0%. Staphylococcus spp. and mixed microflora were also more frequently detected in Demodex-positive patients. The findings indicate the relevance of assessing Demodex load, skin microflora, and skin barrier status in patients with rosacea.

Keywords: rosacea, Demodex, skin microflora, papulopustular rosacea, skin barrier.

ESHBOYEV Egamberdi Xusanovich
T.f.d, Respublika ixtisoslashtirilgan dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi professori, Toshkent, O'zbekiston
TO'XTAYEV G'ayratillo Shuxratilla o'g'li
DSc, Toshkent davlat tibbiyot universiteti dermatovenerologiya kafedrasi assistenti, Toshkent, O'zbekiston
ORALOV Firuz Abdukarim o'g'li
Olmaliq shahar teri-tanosil kasalliklari bo'limi dermatovenerologi, Toshkent viloyati, O'zbekiston

BEMORLARNING DEMODEX STATUSINI HISOBGA OLGAN HOLDA ROZASEANING KLINIK-MIKROBIOLOGIK XUSUSIYATLARI

ANNOTATSIYA

Rozasea bilan kasallangan 50 nafar bemor tekshirildi: 20 nafarida eritematoz-teleangiektatik, 30 nafarida papulo-pustulyoz shakl aniqlandi. Demodex mikroskopik usulda aniqlanib, ≥5 kana/sm² klinik ahamiyatli infestatsiya sifatida baholandi. Papulo-pustulyoz shaklda qichishish, kasallikning qaytalanishi va Demodex-positive holat ko‘proq kuzatildi — 76,7% ga nisbatan 40,0%. Demodex-positive bemorlarda Staphylococcus spp. va aralash mikroflora ham ko‘proq aniqlandi. Olingan natijalar rozaseada Demodex yuklamasi, teri mikroflorasi va teri to‘sig‘i holatini baholash maqsadga muvofiqligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: rozasea, Demodex, teri mikroflorasi, papulo-pustulyoz rozasea, teri to‘sig‘i.

ЭШБОЕВ Эгамберди Хусанович
Д.м.н., профессор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, Узбекистан, г. Ташкент
ТОХТАЕВ Ғайратилло Шухратилла ўғли
Д.м.н., ассистент кафедры дерматовенералоги Ташкентского государственного медицинского университета
ОРАЛОВ Фируз Абдукарим ўғли
Дерматовенеролог КВО г.Алмалыка, Ташкентская область

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОЗАЦЕА С УЧЕТОМ ДЕМОДЕКС СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ

АННОТАЦИЯ

Обследованы 50 пациентов с розацеа: 20 с эритематозно-телеангиэктатической и 30 с папуло-пустулезной формой. Demodex выявляли микроскопически. Значимой считали плотность ≥5 клещей на 1 см². При папуло-пустулезной форме чаще отмечались зуд, рецидивы и Demodex-positive статус - 76,7% против 40,0%. Demodex чаще сочетался со Staphylococcus spp. и смешанной микрофлорой. Полученные данные подтверждают необходимость контроля Demodex-нагрузки, микрофлоры кожи и кожного барьера.

Ключевые слова: розацеа, Demodex, микрофлора кожи, папуло-пустулёзная розацеа, кожный барьер.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Розацеа остается одной из частых хронических проблем кожи лица. Заболевание протекает волнообразно. У части пациентов преобладают стойкая эритема и телеангиэктазии. У других на первый план выходят папулы, пустулы, зуд, сухость кожи и частые обострения. Именно папуло-пустулезная форма чаще вызывает длительное течение, дискомфорт и повторные обращения к врачу [1,5,7,9].

В последние годы большое внимание уделяется роли клещей рода Demodex. В норме они могут присутствовать на коже в небольшом количестве. Но при увеличении плотности они способны поддерживать воспаление в области волосяных фолликулов и сальных желез [6,8]. Это особенно важно при папуло-пустулезной форме розацеа. В загруженных исследованиях показано, что Demodex чаще выявляется при воспалительных формах заболевания, а снижение клещевой нагрузки связано с лучшим клиническим улучшением и меньшей активностью симптомов [2,10].

Не менее важна сопутствующая кожная микрофлора. Demodex не действует изолированно. Он может сочетаться с изменением бактериального состава кожи, включая Staphylococcus spp., Cutibacterium spp., Corynebacterium spp. и смешанную микрофлору. Такое сочетание может усиливать воспаление, зуд, сухость кожи и склонность к рецидивам [3,4,8].

В представленной работе эта проблема имеет практическое значение. У пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа заболевание протекало дольше и чаще рецидивировало. У них также чаще выявлялся Demodex-positive статус и более высокая плотность клещей. Кроме того, у Demodex-positive пациентов чаще встречались папулы, пустулы, зуд, сухость кожи, рецидивы и рост сопутствующей микрофлоры. Это показывает, что стандартной оценки только клинической формы розацеа недостаточно [11].

Поэтому изучение роли Demodex и сопутствующей кожной микрофлоры при разных формах розацеа является актуальным. Такой подход позволяет точнее оценить причину рецидивирующего течения. Он также помогает обосновать более дифференцированную профилактику [12]. При этом важно учитывать не только воспаление, но и клещевую нагрузку, состояние кожной микробиоты, барьерную функцию кожи и провоцирующие факторы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Оценить роль клещей рода Demodex и сопутствующей кожной микрофлоры при различных клинических формах розацеа для совершенствования профилактики рецидивов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии и его Ташкентского областного филиала в период с января 2025 года по январь 2026 года.

В исследование включены 50 пациентов старше 18 лет с клинически установленным диагнозом розацеа. С учетом клинической формы заболевания пациенты были разделены на 2 группы: I основная группа - 20 пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой (ЭТФР), II основная группа - 30 пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа (ППФР).

В каждой группе дополнительно выделяли Demodex-positive и Demodex-negative подгруппы. Это позволило оценить частоту выявления клещей рода Demodex при разных формах розацеа и их возможную связь с выраженностью воспалительных проявлений.

Критериями включения были клинические признаки розацеа, возраст старше 18 лет, согласие на обследование и возможность динамического наблюдения. Не включались пациенты с другими активными воспалительными дерматозами лица, выраженными системными инфекциями, а также лица, недавно получавшие противопаразитарную, антибактериальную или выраженную противовоспалительную терапию.

Всем пациентам проводили клиническое обследование с оценкой эритемы, телеангиэктазий, папул, пустул, сухости кожи, зуда, жжения, чувства стянутости и частоты обострений. Также учитывали длительность заболевания, рецидивирующее течение, особенности ухода за кожей, применение топических стероидов, косметических средств и другие провоцирующие факторы.

Demodex выявляли методом микроскопии материала, полученного с пораженных участков кожи лица. Результат оценивали по количеству клещей на 1 см². Патологически значимой считали плотность Demodex ≥5 клещей на 1 см².

Для оценки сопутствующей кожной микрофлоры проводили микробиологическое исследование материала с пораженных участков кожи. Учитывали наличие условно-патогенной бактериальной флоры, включая Staphylococcus spp., Cutibacterium spp., Corynebacterium spp. и другие микроорганизмы при наличии роста.

Основными показателями исследования были частота выявления Demodex, плотность клещевой инфестации, частота обнаружения сопутствующей микрофлоры, выраженность клинических симптомов и связь Demodex-positive статуса с папуло-пустулезными элементами, зудом, жжением, сухостью кожи и рецидивирующим течением заболевания.

Статистическую обработку проводили методами вариационной статистики. Количественные показатели представляли как среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

По данным таблицы 1, обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Это важно для корректного сравнения. Средний возраст пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа составил 34,6±7,4 года. Во II группе, при папуло-пустулезной форме, этот показатель был 31,3±10,8 года. Различие статистически незначимо (p>0,05). Значит, возраст не оказывал существенного влияния на различия между группами.

Половая структура также была близкой. В I группе мужчины составили 35,0%, женщины - 65,0%. Во II группе - 36,7% и 63,3% соответственно (p>0,05). В обеих группах преобладали женщины. Это соответствует общей клинической картине розацеа. Однако в нашем исследовании пол не был фактором, который определял различия между формами заболевания.

Таблица 1.

Общая клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	**I основная группа**		**II основная группа**		**p**
	n=20		n=30		
Возраст, лет	34,6±7,4		31,3±10,8		>0,05
Длительность заболевания, лет	4,3±1,9		5,1±2,4		<0,05
	n	%	n	%	p
Мужчины	7	35,0	11	36,7	>0,05
Женщины	13	65,0	19	63,3	>0,05
Рецидивирующее течение	9	45,0	22	73,3	<0,05
Использование топических стероидов	4	20,0	10	33,3	>0,05
Наличие провоцирующих факторов	13	65,0	25	83,3	>0,05

Более заметные различия выявлены по длительности болезни. У пациентов с папуло-пустулезной формой заболевание продолжалось дольше. Средняя длительность составила 5,1±2,4 года. В I группе этот показатель был 4,3±1,9 года (p<0,05). Это говорит о более затяжном течении папуло-пустулезной формы. Вероятно, у этих пациентов воспаление поддерживается дольше. В этом могут участвовать фолликулярное воспаление, нарушение кожного барьера, Demodex-инфестация и сопутствующая микрофлора.

Рецидивирующее течение чаще встречалось во II группе. При эритематозно-телеангиэктатической форме рецидивы были у 9 пациентов, что составило 45,0%. При папуло-пустулезной форме - у 22 пациентов, или 73,3% (p<0,05). Это одно из главных различий между группами. Папуло-пустулезная форма протекала активнее. Она чаще давала повторные обострения. Эти данные хорошо согласуются с современными представлениями о роли Demodex. При высокой плотности клещей может усиливаться воспаление в фолликулах. Дополнительно значение имеют бактериальные антигены и изменение кожной микрофлоры.

Использование топических стероидов чаще отмечалось во II группе. В I группе этот показатель составил 20,0%, во II группе - 33,3%. Различие было статистически незначимым (p>0,05). Но клинически этот факт важен. Топические стероиды могут быстро уменьшать покраснение и дискомфорт. Однако при неправильном применении они ухудшают течение розацеа. Они могут поддерживать стероид-индуцированную розацеаподобную реакцию. Также они могут нарушать местный иммунный контроль кожи. Это создает условия для размножения Demodex.

Провоцирующие факторы выявлялись часто в обеих группах. В I группе они были у 65,0% пациентов. Во II группе - у 83,3% пациентов (p>0,05). Различие не достигло статистической

значимости. Но тенденция понятная. У пациентов с папуло-пустулезной формой внешние и поведенческие триггеры встречались чаще. Это могли быть температурные воздействия, солнце, стресс, раздражающая косметика, неправильный уход за кожей или ношение масок. В литературе также подчеркивается роль мягкого ухода, фотозащиты, увлажнения и избегания индивидуальных триггеров в профилактике обострений розацеа.

Обе формы розацеа имели общие симптомы. Но клиническая картина в группах была разной. В I группе преобладали сосудистые изменения. Во II группе на первый план выходили воспалительные элементы и более частые обострения (см. 2-таблицу).

Таблица 2.

Клинические проявления розацеа в зависимости от формы заболевания

Клинический признак	**I основная группа**		**II основная группа**		**p**
	n=20		n=30		
	n	%	n	%	
Стойкая эритема	20	100,0	28	93,3	>0,05
Телеангиэктазии	17	85,0	16	53,3	<0,05
Папулы	4	20,0	30	100,0	<0,001
Пустулы	1	5,0	26	86,7	<0,001
Сухость кожи	12	60,0	21	70,0	>0,05
Жжение	13	65,0	23	76,7	>0,05
Зуд	8	40,0	22	73,3	<0,05
Чувство стянутости	11	55,0	18	60,0	>0,05
Частые обострения	7	35,0	21	70,0	<0,05

Стойкая эритема встречалась почти у всех пациентов. В I группе она была у 20 пациентов, то есть у 100,0%. Во II группе - у 28 пациентов, или у 93,3%. Различие было статистически незначимым ($p>0,05$). Это показывает, что постоянное покраснение кожи остается основным признаком розацеа при обеих формах.

Телеангиэктазии чаще выявлялись при эритематозно-телеангиэктатической форме. В I группе они были у 85,0% пациентов. Во II группе - у 53,3% ($p<0,05$). Это ожидаемо. Для ЭТФР характерно преобладание сосудистого компонента. Поэтому расширенные поверхностные сосуды встречались чаще именно в этой группе.

Самые выраженные различия касались папул и пустул. Папулы были только у 20,0% пациентов I группы. Во II группе они выявлялись у всех пациентов - 100,0% ($p<0,001$). Пустулы в I группе встречались редко - 5,0%. Во II группе они были у 86,7% пациентов ($p<0,001$). Эти данные подтверждают, что папуло-пустулезная форма имеет более выраженный воспалительный характер.

Сухость кожи, жжение и чувство стянутости встречались часто в обеих группах. Сухость была у 60,0% пациентов I группы и у 70,0% пациентов II группы. Жжение отмечалось у 65,0% и 76,7% соответственно. Чувство стянутости - у 55,0% и 60,0%. По этим признакам статистически значимых различий не было ($p>0,05$). Это говорит о том, что нарушение кожного барьера и повышенная чувствительность кожи характерны для обеих форм розацеа.

Зуд достоверно чаще отмечался при папуло-пустулезной форме. В I группе он был у 40,0% пациентов. Во II группе - у 73,3% ($p<0,05$). Вероятно, это связано с более активным воспалением в области фолликулов. Также нельзя исключать участие Demodex-инфестации и сопутствующей кожной микрофлоры. В ранее изученных статьях Demodex рассматривался не только как фактор папуло-пустулезных элементов, но и как возможная причина зуда, жжения и кожного дискомфорта.

Частые обострения также чаще наблюдались во II группе. При ЭТФР они были у 35,0% пациентов. При ППФР - у 70,0% (p<0,05). Это важный результат. Он показывает, что папуло-пустулезная форма протекает более нестабильно. У таких пациентов выше риск повторных воспалительных эпизодов.

Эритематозно-телеангиэктатическая форма в нашем исследовании проявлялась прежде всего стойкой эритемой и телеангиэктазиями. Папуло-пустулезная форма отличалась папулами, пустулами, зудом и частыми обострениями. Поэтому ее можно рассматривать как более активный воспалительный вариант розацеа.

Эти данные важны для профилактики. При ЭТФР основной акцент должен быть на контроле сосудистых триггеров, фотозащите и мягком уходе за кожей. При ППФР этого недостаточно. Здесь дополнительно нужно оценивать Demodex-статус, сопутствующую микрофлору и риск рецидивов. Такая тактика позволит не только уменьшить симптомы, но и снизить вероятность повторных обострений.

Demodex инфестация значительно чаще выявлялась у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа. В I группе Demodex-positive статус был у 8 пациентов, что составило 40,0%. Во II группе этот показатель был почти в 2 раза выше - 23 пациента, или 76,7% (p<0,05). Это показывает, что ППФР теснее связана с патологическим увеличением количества клещей (3-таблица).

Таблица 3.

Частота выявления и плотность инфестации Demodex у пациентов с розацеа

Показатель	**I основная группа**		**II основная группа**		**p**
	n=20		n=30		
	n	%	n	%	
Demodex-positive	8	40,0%	23	76,7%	<0,05
Demodex-negative	12	60,0%	7	23,3%	<0,05
0–4 клеща на 1 см²	12	60,0%	7	23,3%	<0,05
≥5 клещей на 1 см²	8	40,0%	23	76,7%	<0,05
≥10 клещей на 1 см²	2	10,0%	10	33,3%	<0,05
Среднее количество клещей на 1 см²	4,2±2,1		8,5±3,6		<0,001

Обратная картина отмечалась по Demodex-negative статусу. В I группе пациентов без значимой инфестации было 12 человек, или 60,0%. Во II группе - только 7 человек, или 23,3% (p<0,05). Это еще раз подтверждает, что при эритематозно-телеангиэктатической форме демодекс выявлялся реже. Для этой формы большее значение, вероятно, имеют сосудистые реакции, чувствительность кожи и внешние триггеры.

Если оценивать плотность клещей, различия также были выраженными. Низкая плотность, то есть 0–4 клеща на 1 см², встречалась у 60,0% пациентов I группы. Во II группе - только у 23,3% (p<0,05). Напротив, патологически значимая плотность ≥5 клещей на 1 см² была у 40,0% пациентов с ЭТФР и у 76,7% пациентов с ППФР (p<0,05). Этот порог важен, так как в большинстве исследований именно ≥5 клещей на 1 см² рассматривается как диагностически значимая демодекс инфестация.

Более высокая плотность Demodex также чаще встречалась во II группе. Показатель ≥10 клещей на 1 см² был выявлен у 10,0% пациентов I группы и у 33,3% пациентов II группы (p<0,05). Это говорит не только о большей частоте Demodex при ППФР, но и о более выраженной клещевой нагрузке. Именно такая нагрузка может поддерживать воспаление в фолликулах, усиливать зуд, папулы, пустулы и частые обострения.

Среднее количество клещей на 1 см² также достоверно отличалось. При ЭТФР оно составило 4,2±2,1. При ППФР - 8,5±3,6 (p<0,001). Разница более чем двукратная. Это один из ключевых результатов исследования. Он показывает, что папуло-пустулезная форма связана не просто с наличием Demodex, а с более высокой плотностью инфестации.

Эти данные согласуются с ранее опубликованными работами. В исследовании Aktaş Karabay и соавт. Demodex чаще выявлялся при папуло-пустулезной форме, чем при эритематозно-телеангиэктатической. В других работах также подчеркивается, что повышение плотности клещей может усиливать воспалительную реакцию кожи и быть связано с более активным течением розацеа.

Результаты подтверждают важную закономерность. При папуло-пустулезной форме розацеа Demodex выявляется чаще и в большей плотности. Это позволяет рассматривать Demodex как один из значимых факторов воспалительного компонента ППФР.

Практическое значение этих данных очевидно. Пациентам с папулами, пустулами, зудом и частыми обострениями необходимо проводить целенаправленное исследование на Demodex. При выявлении ≥5 клещей на 1 см² профилактика должна включать не только стандартный уход за кожей, но и меры, направленные на снижение Demodex-нагрузки. При высокой плотности, особенно ≥10 клещей на 1 см², риск рецидивирующего течения может быть выше. Поэтому таким пациентам требуется более тщательное наблюдение и профилактика повторных обострений.

Demodex-positive статус был связан с более выраженной воспалительной картиной розацеа. У пациентов с выявленным Demodex папулы встречались у 27 человек, или у 87,1%. В Demodex-negative группе этот показатель составил 36,8% (p<0,001). Пустулы также чаще отмечались при наличии Demodex: 71,0% против 26,3% (p<0,01). Это показывает, что Demodex чаще связан именно с папуло-пустулезным воспалением, а не только с фоновым покраснением кожи (см. 4-табл.).

Выраженная эритема была частой в обеих группах. У Demodex-positive пациентов она отмечалась в 77,4% случаев. У Demodex-negative пациентов - в 63,2% (p>0,05). Различие было статистически незначимым. Это важно. Оно показывает, что эритема при розацеа не зависит только от Demodex. В ее формировании участвуют сосудистые реакции, чувствительность кожи, температурные и другие внешние триггеры.

Субъективные симптомы чаще встречались у пациентов с Demodex-positive статусом. Зуд был у 74,2% пациентов этой группы. В Demodex-negative группе - у 36,8% (p<0,05). Сухость кожи также чаще наблюдалась при наличии Demodex: 77,4% против 47,4% (p<0,05). Жжение встречалось чаще в Demodex-positive группе, 80,6% против 57,9%, но различие не достигло статистической значимости (p>0,05). Эти данные указывают на то, что Demodex может усиливать кожный дискомфорт. Особенно это касается зуда и сухости.

Частые рецидивы также были связаны с Demodex-positive статусом. Они отмечались у 74,2% пациентов с демодекс и только у 42,1% пациентов без него (p<0,05). Это один из наиболее важных результатов таблицы. Он показывает, что сохранение Demodex-инфестации может быть связано с нестабильным течением заболевания. В ранее изученных работах также отмечалось, что клиническое улучшение было выше у пациентов, у которых после лечения Demodex больше не выявлялся. Это подтверждает значение контроля Demodex в профилактике обострений.

Таблица 4.

Связь Demodex-positive статуса и сопутствующей микрофлоры с клиническими проявлениями

Показатель	**Demodex-positive**	**Demodex-negative,**	**p**
	n=31	n=19	
Папулы	27 87,1%	7 36,8%	<0,001
Пустулы	22 71,0%	5 26,3%	<0,01

Показатель	Demodex-positive	Demodex-negative,	p
	n=31	n=19	
Выраженная эритема	24 77,4%	12 63,2%	>0,05
Зуд	23 74,2%	7 36,8%	<0,05
Жжение	25 80,6%	11 57,9%	>0,05
Сухость кожи	24 77,4%	9 47,4%	<0,05
Частые рецидивы	23 74,2%	8 42,1%	<0,05
Staphylococcus spp.	19 61,3%	6 31,6%	<0,05
Cutibacterium spp.	12 38,7%	5 26,3%	>0,05
Corynebacterium spp.	10 32,3%	4 21,1%	>0,05
Смешанная микрофлора	15 48,4%	4 21,1%	<0,05
Рост микрофлоры не выявлен	5 16,1%	8 42,1%	<0,05

Отдельный интерес представляет микрофлора кожи. Staphylococcus spp. выявлялся у 61,3% Demodex-positive пациентов. В Demodex-negative группе - у 31,6% ($p<0,05$). Смешанная микрофлора также чаще встречалась при наличии Demodex: 48,4% против 21,1% ($p<0,05$). Напротив, отсутствие роста микрофлоры чаще наблюдалось у Demodex-negative пациентов: 42,1% против 16,1% ($p<0,05$). Это говорит о том, что Demodex-positive статус часто сопровождается изменением кожной микробиоты.

Cutibacterium spp. и Corynebacterium spp. также чаще выявлялись у пациентов с Demodex, но различия были статистически незначимыми. Cutibacterium spp. обнаруживался у 38,7% против 26,3%. Corynebacterium spp. - у 32,3% против 21,1% ($p>0,05$). Поэтому эти микроорганизмы можно рассматривать как возможные сопутствующие факторы, но их самостоятельная роль в данной выборке не подтверждена.

В целом таблица 4 показывает важную закономерность. Demodex-positive статус связан с папулами, пустулами, зудом, сухостью кожи, частыми рецидивами и более частым выявлением Staphylococcus spp. и смешанной микрофлоры. Это подтверждает, что при розацеа Demodex действует не изолированно. Он может быть частью более широкой воспалительно-микробной системы.

Практический вывод следующий. У пациентов с папуло-пустулезными элементами, зудом, сухостью кожи и частыми рецидивами нужно обязательно исследовать Demodex. Одновременно желательно оценивать сопутствующую кожную микрофлору. Такой подход позволит точнее выбрать профилактику. Она должна быть направлена не только на уменьшение воспаления, но и на снижение Demodex-нагрузки, коррекцию микрофлоры и восстановление кожного барьера.

ВЫВОДЫ

Папуло-пустулезная форма розацеа протекала тяжелее и активнее, чем эритематозно-телеангиэктатическая форма. У этих пациентов заболевание длилось дольше, чаще повторялось и чаще сопровождалось папулами, пустулами и зудом. Это говорит о более выраженном воспалительном характере ППФР.

Demodex-инфестация чаще выявлялась именно при папуло-пустулезной форме. У пациентов этой группы Demodex-positive статус составил 76,7%, тогда как при ЭТФР - 40,0%. Средняя плотность клещей также была выше при ППФР: 8,5±3,6 против 4,2±2,1 на 1 см². Это подтверждает клиническую значимость Demodex при воспалительном течении розацеа.

Наличие Demodex было связано с папулами, пустулами, зудом, сухостью кожи, частыми рецидивами и более частым выявлением Staphylococcus spp. и смешанной микрофлоры.

Поэтому профилактика розацеа должна быть комплексной. При ППФР важно не только уменьшать воспаление, но и контролировать Demodex-нагрузку, состояние кожной микрофлоры и барьерную функцию кожи.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. Dermatol Clin. 2018 Apr;36(2):81-86. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001.
2. Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2017 Sep;77(3):441-447.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.040.
3. Gonzalez-Hinojosa D, Jaime-Villalonga A, Aguilar-Montes G, Lammoglia-Ordiales L. Demodex and rosacea: Is there a relationship? Indian J Ophthalmol. 2018 Jan;66(1):36-38. doi: 10.4103/ijo.IJO_514_17.
4. Jacob S, VanDaele MA, Brown JN. Treatment of Demodex-associated inflammatory skin conditions: A systematic review. Dermatol Ther. 2019 Nov;32(6):e13103. doi: 10.1111/dth.13103.
5. Kim HS. Microbiota in Rosacea. Am J Clin Dermatol. 2020 Sep;21(Suppl 1):25-35. doi: 10.1007/s40257-020-00546-8.
6. Korsing S, Stieler K, Pleyer U, Blume-Peytavi U, Vogt A. Rosacea in childhood and adolescence: A review. J Dtsch Dermatol Ges. 2025 Jun;23(6):684-691. doi: 10.1111/ddg.15693.
7. Li J, Wei E, Reisinger A, French LE, Clanner-Engelshofen BM, Reinholz M. Comparison of Different Anti-Demodex Strategies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dermatology. 2023;239(1):12-31. doi: 10.1159/000526296.
8. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. Clin Dermatol. 2017 Mar-Apr;35(2):195-200. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.014.
9. Ogrum A, Alim S. In which rosacea patients should Demodex in the eyelashes be investigated? Niger J Clin Pract. 2020 Aug;23(8):1039-1043. doi: 10.4103/njcp.njcp_590_18.
10. Türkmen D, Türkoğlu G. Demodex Infestation in Patients with Rosacea. Turkiye Parazitol Derg. 2019 Dec 23;43(4):194-197. doi: 10.4274/tpd.galenos.2019.6456.
11. Wei F, Li L, Kong Y, Yan X, Varghese KJ, Zhang S, Jiang J, Chai B, Chen H. Evidence for the Clinical Association between Demodex and Rosacea: A Review. Dermatology. 2024;240(1):95-102. doi: 10.1159/000534245.
12. Zhu W, Hamblin MR, Wen X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. Front Microbiol. 2023 Feb 10;14:1108661. doi: 10.3389/fmicb.2023.1108661.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

AKBAROV Avzal Nigmatullaevich
ZIYADULLAEVA Nigora Saidullaevna
TULYAGANOV Jamshid Shovkatovich
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

INTEGRATED DENTAL RISK ASSESSMENT AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS UNDERGOING DIFFERENTIATED PROSTHODONTIC TREATMENT FOR ACID-DEPENDENT GASTRIC DISEASES

For citation: Akbarov Avzal Nigmatullaevich, Ziyadullaeva Nigora Saidullaevna, Tulyaganov Jamshid Shovkatovich. Integrated dental risk assessment and quality of life in patients undergoing differentiated prosthodontic treatment for acid-dependent gastric diseases.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391168

ABSTRACT

The aim of the study was to develop an integrated dental risk index for patients with acid-dependent gastric diseases and to evaluate its relationship with quality-of-life dynamics under personalized versus conventional prosthodontic treatment. Based on a comprehensive examination of 180 patients with hyperacid, hypoacid gastric diseases and post-bariatric status, an Integrated Acid-Dependent Dental Risk Index (IADDRI) was developed, combining 17 diagnostic criteria into six domains (dental hard tissues, periodontium, oral fluid, local immunity, oral mucosa, microcirculation and bone tissue) with a three-level scoring system (0-34 points) and stratification into three risk categories. Assessment of quality of life using the OHIP-14 questionnaire showed that personalized treatment provided more complete recovery of the index in all three groups (a 50-55% reduction versus 27–34% with conventional treatment) and a statistically significant weakening of the correlation between quality of life and residual local symptoms.

Keywords: integrated index, dental risk, quality of life, OHIP-14, personalized treatment

---

AKBAROV Avzal Nigmatullaevich
ZIYADULLAEVA Nigora Saidullaevna
TULYAGANOV Jamshid Shovkatovich
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O‘zbekiston

OSHQOZONNING KISLOTAGA BOG‘LIQ KASALLIKLARIDA ORTOPEDIK DAVOLASH JARAYONIDA BEMORLARNING STOMATOLOGIK XAVFI VA HAYOT SIFATINI BAHOLASH

ANNOTATSIYA

Tadqiqotning maqsadi kislota bilan bog'liq oshqozon kasalliklari bo'lgan bemorlar uchun integral stomatologik xavf indeksini ishlab chiqish va uning individuallashtirilgan va standart ortopedik davolanish paytida hayot sifati dinamikasi bilan bog'liqligini baholash edi. Giperatsid va gipoatsid oshqozon kasalliklari bo'lgan 180 bemorni kompleks tekshirish asosida va bariatrik jarrohlikdan so'ng, integral kislota bilan bog'liq stomatologik xavf indeksi (ARDRI) ishlab chiqildi. U 17 ta

diagnostika mezonini oltita blokga (tish qattiq to'qimalari, periodont, og'iz suyuqligi, mahalliy immunitet, shilliq parda, mikrosirkulyatsiya va suyak to'qimasi) uch darajali ball tizimi (0-34 ball) va uchta xavf toifasiga stratifikatsiya bilan birlashtiradi. OHIP-14 so'rovnomasidan foydalangan holda hayot sifatini baholash shuni ko'rsatdiki, shaxsiylashtirilgan davolash uchala guruhda ham to'liq tiklanishga olib keldi (standart davolashda 27-34% ga nisbatan 50-55% ga pasayish) va hayot sifati va qoldiq mahalliy alomatlar o'rtasidagi korrelyatsiyaning statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishi.

Kalit so‘zlar: integral indeks, stomatologik xavf, hayot sifati, OHIP-14, individuallashtirilgan davolash

---

АКБАРОВ Авзал Нигматуллаевич
ЗИЯДУЛЛАЕВА Нигора Саидуллаевна
ТУЛЯГАНОВ Жамшид Шовкатович
Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА

АННОТАЦИЯ

Цель исследования - разработать интегральный индекс стоматологического риска для пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудка и оценить его связь с динамикой качества жизни при персонализированном и стандартном ортопедическом лечении. На основании комплексного обследования 180 пациентов с гиперацидными, гипоацидными заболеваниями желудка и после бариатрических операций разработан интегральный индекс кислотозависимого стоматологического риска (ИКСР), объединяющий 17 диагностических критериев в шесть блоков (твёрдые ткани зубов, пародонт, ротовая жидкость, местный иммунитет, слизистая оболочка, микроциркуляция и костная ткань) с трёхуровневой балльной оценкой (0-34 балла) и стратификацией на три категории риска. Оценка качества жизни по опроснику OHIP-14 показала, что персонализированное лечение обеспечивает более полное восстановление показателя во всех трёх группах (снижение на 50-55% против 27-34% при стандартном лечении) и статистически значимое ослабление корреляционной связи между качеством жизни и остаточными локальными симптомами.

Ключевые слова: интегральный индекс, стоматологический риск, качество жизни, OHIP-14, персонализированное лечение

ВВЕДЕНИЕ. Изолированная оценка отдельных стоматологических индексов не позволяет объективно прогнозировать исход ортопедического лечения у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудка: пациенты со сходными значениями стандартных индексов кариеса и гигиены могут существенно различаться по активности эрозивного процесса, функциональному состоянию слюнных желёз, микроциркуляции и костной ткани [1, 2]. Это определяет необходимость перехода от разрозненной оценки отдельных параметров к интегральной модели прогнозирования риска.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Разработать интегральный индекс стоматологического риска для пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудка и оценить его клиническую значимость через сопоставление с динамикой стоматологически обусловленного качества жизни при персонализированном и стандартном ортопедическом лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 180 пациентов: три клинико-патогенетические группы по 50 человек (гиперацидные заболевания желудка, гипоацидные заболевания желудка, состояние после бариатрических операций), каждая рандомизирована на подгруппу персонализированного (n=25) и подгруппу стандартного (n=25) ортопедического лечения, а также 30 практически здоровых лиц контрольной группы. На основании результатов

комплексного клинического, лабораторного, функционального и лучевого обследования разработан интегральный индекс кислотозависимого стоматологического риска (ИКСР). Сбор клинических данных осуществлялся с использованием стандартизированной регистрационной карты, обеспечивающей унифицированный подход к документированию гастроэнтерологического анамнеза, стоматологического статуса и результатов динамического наблюдения. Качество жизни оценивали по опроснику OHIP-14 (Oral Health Impact Profile) при поступлении и через 3, 6 и 12 месяцев с последующим корреляционным анализом связи суммарного балла с клиническими параметрами состояния протезного ложа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный индекс ИКСР включает 17 диагностических критериев, объединённых в шесть блоков: твёрдые ткани зубов (ICDAS II, BEWE), пародонт (OHI-S, BOP, PD, CAL), ротовая жидкость (скорость нестимулированной саливации, pH, буферная ёмкость, индекс ксеростомии XI), местный иммунитет (sIgA, лизоцим), слизистая оболочка (толщина слизистой оболочки протезного ложа), микроциркуляция (перфузионный показатель по данным ЛДФ) и костная ткань (высота, толщина и плотность альвеолярного гребня по данным КЛКТ). Каждый критерий оценивается по трёхуровневой шкале (0, 1 или 2 балла) в зависимости от степени отклонения от физиологической нормы, а итоговое значение ИКСР представляет собой сумму баллов по всем 17 критериям - от 0 (отсутствие клинически значимых отклонений) до максимальных 34 баллов (сочетание выраженных нарушений по всем параметрам).

Все включённые в индекс критерии имеют равный удельный вес: проведённый анализ показал отсутствие единого универсального диагностического показателя, определяющего исход ортопедического лечения, - эффективность реабилитации зависит от совокупного влияния изменений твёрдых тканей зубов, пародонта, функционального состояния ротовой жидкости, местного иммунитета, слизистой оболочки, микроциркуляции и костной ткани. На основании суммарного балла пациенты стратифицируются на три категории риска, что позволяет определять объём необходимой предортопедической подготовки и обосновывать выбор конструкционного материала в сочетании с клинико-патогенетической моделью заболевания.

У пациентов с гиперацидными заболеваниями желудка суммарный балл OHIP-14 снизился с 29,6-30,1 при поступлении до 13,5 балла через 12 месяцев в подгруппе персонализированного лечения (уровень, близкий к контрольному - 10,8 балла) против 19,8 балла в подгруппе стандартного лечения - снижение на 54% против 34%. У пациентов с гипоацидными заболеваниями - с 30,4-31,0 до 15,1 балла против 22,6 балла (снижение на 50% против 27%), что стало наименее полным восстановлением среди трёх групп и отражает более инертный характер компенсации секреторной недостаточности. У постбариатрических пациентов, у которых балл OHIP-14 возрастал почти в 1,7 раза непосредственно после операции (с исходных 18,4-18,8 до 31,8-32,4 балла), персонализированная тактика обеспечила снижение до 14,2 балла против 21,9 балла при стандартном ведении (снижение на 55% против 32%).

ТАБЛИЦА 1. ИТОГОВОЕ СНИЖЕНИЕ БАЛЛА OHIP-14 И ОСЛАБЛЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИИ С ЛОКАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ.

Группа	Снижение OHIP-14, персонал. (%)	Снижение OHIP-14, традиц. (%)	r с локальными симптомами, персонал.	r с локальными симптомами, традиц.
Гиперацидные заболевания	54%	34%	0,25-0,34	0,55-0,62
Гипоацидные заболевания	50%	27%	0,28-0,36	0,57-0,65
После бариатрических операций	55%	32%	0,29-0,34	0,61-0,67

Примечание: r - коэффициент корреляции суммарного балла OHIP-14 с ведущими локальными симптомами группы (гиперестезия/BEWE - для гиперацидных; ксеростомия/воспаление слизистой - для гипоацидных; гиперемия/боль/зоны давления - для постбариатрических).

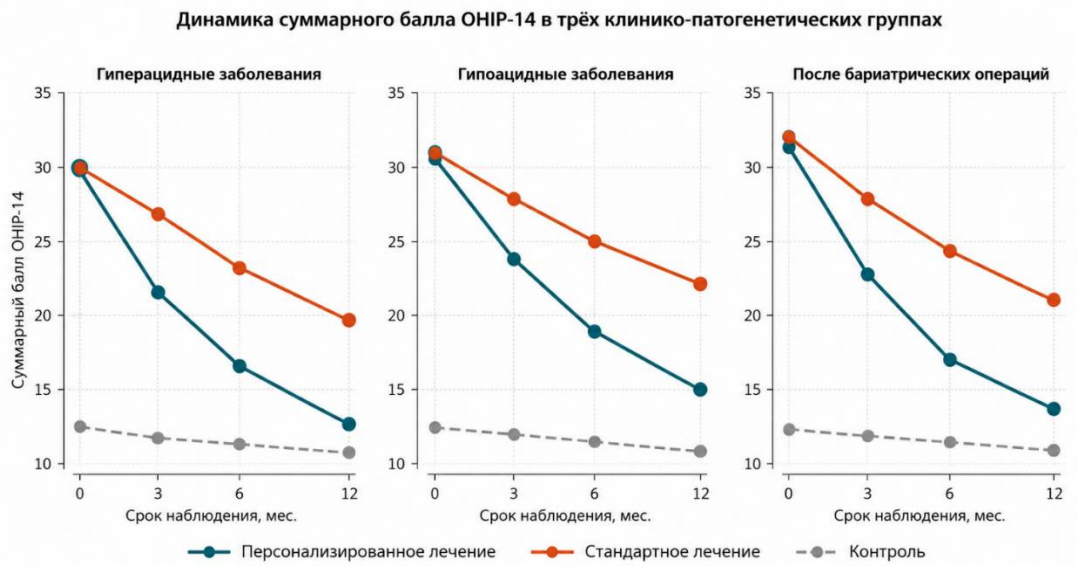


Рисунок 1. Динамика суммарного балла OHIP-14 в трёх клинико-патогенетических группах

Во всех трёх группах персонализированное лечение статистически значимо ослабляло корреляционную связь OHIP-14 с остаточными локальными проявлениями заболевания. У гиперацидных пациентов связь с гиперестезией и эрозивным индексом BEWE снижалась с r=0,55-0,62 (стандартное лечение) до r=0,25-0,34 (персонализированное лечение). У гипоацидных пациентов связь с ксеростомией и воспалением слизистой оболочки снижалась с r=0,57-0,65 до r=0,28-0,36. У постбариатрических пациентов связь с гиперемией слизистой оболочки, количеством зон повышенного давления и болевым синдромом по VAS снижалась с r=0,61-0,67 ($p<0,001$) до r=0,29-0,34 ($p>0,05$), тогда как отрицательная корреляция OHIP-14 со степенью функциональной адаптации к протезу, напротив, сохранялась и была статистически значимой в обеих подгруппах (r=−0,52 в подгруппе персонализированного лечения против r=−0,69 в подгруппе стандартного лечения).

Полученная закономерность - ослабление зависимости качества жизни от остаточной локальной патологии именно в подгруппах персонализированного лечения при сохранении и даже усилении этой зависимости в подгруппах стандартного лечения - свидетельствует о том, что персонализированный подход не просто ускоряет купирование отдельных симптомов, а изменяет сам патогенетический механизм формирования стоматологического дискомфорта, смещая его от зависимости к остаточной локальной патологии в сторону общей функциональной адаптации к ортопедической конструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный интегральный индекс кислотозависимого стоматологического риска (ИКСР), объединяющий 17 клинических, лабораторных, функциональных и лучевых критериев в единую трёхуровневую систему оценки, обеспечивает объективную стратификацию пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудка независимо от преобладающего патогенетического механизма. Сопоставление динамики ИКСР и стоматологически обусловленного качества жизни подтверждает клиническую значимость разработанной системы: персонализированное лечение, ориентированное на снижение уровня стоматологического риска, во всех трёх изученных группах обеспечивает не только более полное восстановление качества жизни, но и качественное изменение механизма его формирования - переход от зависимости к остаточным локальным симптомам к определяющей роли функциональной адаптации к ортопедической конструкции.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Marschner F., Kanzow P., Wiegand A. Anamnestic risk factors for erosive tooth wear: Systematic review, mapping, and meta-analysis. J Dent. 2024;144:104962. doi: 10.1016/j.jdent.2024.104962.
2. Hatipoğlu Ö., Yıldırım Ö., Hatipoğlu F.P. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Salivary Flow Rate, pH and Buffer Capacity: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Oral Rehabil. 2025;52(10):1682–1698. doi: 10.1111/joor.70009.
3. Slade G.D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community Dent Oral Epidemiol. 1997;25(4):284–290. doi: 10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x.
4. Krechina E.K., Zorina O.A., Molchanov A.M., Shilov A.M. Microcirculatory disturbances in periodontal tissues of patients with chronic generalized periodontitis combined with metabolic syndrome. Stomatologiya. 2016;95(1):27–30. doi: 10.17116/stomat201695127-30. (In Russ.)
5. Бариатрик жарроҳлик натижалари // Biologiya va tibbiyot muammolari. – 2025. – №1 (158). –С. 15-22.
6. Курбанов Г.И. Повторная бариатрическая хирургия: показания, методы и результаты // Int.J. Med. Surg. Case Rep. – 2025. – Vol. 4, №3. – P. 105-110.
7. Ризаев Ж.А., Элназаров А.Т. Стоматологическое здоровье после бариатрических операций // Biologiya va tibbiyot muammolari. – 2023. – №6. - С. 218-223.
8. Шагазатова Б.К., Рахимова С.Х. Динамика неалкогольной жировой болезни печени поданным FibroScan в контексте бариатрической хирургии // Central Asian J. Med. – 2024. – Vol. 8,№2. – P. 74-82.
9. Ризаев Ж.А., Элназаров А.Т.У. (2023). Стоматологическое здоровье после бариатрических операций. // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2023. – №6 (150). – С. 218–223.
10. Салаватова Т.Ф., Акбаров А.Н. Разработка и оценка эффективности методов изучения жевательной функции у постбариатрических пациентов // Stomatologiya : науч.-практ. журн. Узбекистана. - 2025. - № 4 (101). - С. 31-36..
11. Салаватова Т.Ф., Акбаров А.Н. Клинико-функциональная оценка адаптации к частично-съёмным протезам у пациентов после бариатрической операции // Профилактическая медицина и здоровье. - 2025. - № 5. - С. 69-76. DOI: https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol4-iss5-pp69-76.
12. Салаватова Т.Ф., Акбаров А.Н. Стоматологическая ортопедическая реабилитация пациентов после бариатрической операции // Stomatologiya : науч.-практ. журн. Узбекистана. - 2026. - № 1 (102). - С. 34-39.
13. Салаватова Т.Ф., Акбаров А.Н. Prosthodontic Rehabilitation with Removable Partial Dentures in Patients after Bariatric Surgery: A Clinical Study // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2026. - Vol. 16, № 4. - P. 1724-1727. http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20261604.37.html
14. Салаватова Т.Ф., Акбаров А.Н. Цифровое моделирование в ортопедическом лечении пациентов после бариатрии // Медицина и инновации. - 2026. - № 1 (21). - С. 47-52. https://journals.tnmu.uz/index.php/jmi/article/view/4727

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.314-002-08:616.31-002.4:616.33-002

CHAKKANOV Faxritdin Xusanovich
assistant
TOSHPULATOVA Kamola Ulugbek kizi
5th-year student at the Faculty of Dentistry
Samarkand State Medical University, Uzbekistan

ENHANCEMENT OF COMPREHENSIVE PREVENTION AND TREATMENT OF DENTAL CARIES AND PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH GASTRITIS

For citation: Chakkanov Faxritdin Xusanovich, Toshpulatova Kamola Ulugbek kizi. Enhancement of comprehensive prevention and treatment of dental caries and periodontal diseases in patients with gastritis.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391191

ABSTRACT

This study focuses on investigating the clinical features of dental caries and periodontal diseases in patients with gastritis, determining their clinical and pathogenetic relationship, and improving approaches to prevention and treatment. The study provides a comprehensive assessment of the patients' dental status, clinical parameters of hard dental tissues and periodontal tissues, oral hygiene status, and general clinical factors associated with gastritis. Based on the obtained findings, approaches to early detection of dental diseases, individualized preventive measures, and comprehensive treatment strategies for patients with gastritis are substantiated. The results of the study are intended to improve the effectiveness of a multidisciplinary approach to patient management, taking into account the relationship between gastrointestinal disorders and oral diseases.

Keywords: gastritis, dental caries, periodontal diseases, prevention, treatment, oral hygiene, dental status, comprehensive treatment, gastrointestinal diseases.

CHAKKANOV Faxritdin Xusanovich
assistent
TOSHPULATOVA Kamola Ulugbek kizi
Stomatologiya fakulteti 5 kurs talabasi
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti

GASTRIT FONIDA RIVOJLANADIGAN KARIES VA PARODONT KASALLIKLARINING PROFILAKTIKASI VA KOMPLEKS DAVOLASH SAMARADORLIGINI OSHIRISH

ANNOTATSIYA

Ushbu ilmiy tadqiqot gastrit bilan og‘rigan bemorlarda karies va parodont kasalliklarining rivojlanish xususiyatlarini o‘rganish, ularning o‘zaro klinik-patogenetik bog‘liqligini aniqlash hamda profilaktika va davolash samaradorligini oshirishga qaratilgan. Tadqiqotda bemorlarning

stomatologik holati, karies va parodont to‘qimalarining klinik ko‘rsatkichlari, og‘iz bo‘shlig‘i gigiyenasi hamda gastrit bilan bog‘liq umumiy klinik omillar kompleks baholanadi. Olingan natijalar asosida gastrit fonida rivojlanadigan stomatologik kasalliklarni erta aniqlash, individual profilaktika choralarini ishlab chiqish va kompleks davolash yondashuvlarini takomillashtirish imkoniyatlari asoslanadi. Tadqiqot natijalari gastroenterologik va stomatologik kasalliklar o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni hisobga olgan holda bemorlarga multidisiplinar yondashuvni takomillashtirishga xizmat qiladi.

Kalit so‘zlar: gastrit, karies, parodont kasalliklari, profilaktika, davolash, og‘iz bo‘shlig‘i gigiyenasi, stomatologik holat, kompleks davolash, gastroenterologik kasalliklar.

ЧАККАНОВ Фахритдин Хусанович
ассистент
ТОШПУЛАТОВА Камола Улугбек кизи
Студент 5 курса стоматологического факультета
Самаркандский Государственный Медицинский Университет, Узбекистан

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ П РОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ГАСТРИТА

АННОТАЦИЯ

Научное исследование посвящено изучению особенностей развития кариеса и заболеваний пародонта у пациентов с гастритом, определению их клинико-патогенетической взаимосвязи и совершенствованию подходов к профилактике и лечению. В рамках исследования предусматривается комплексная оценка стоматологического статуса пациентов, клинических показателей состояния твердых тканей зубов и пародонта, уровня гигиены полости рта, а также общих клинических факторов, связанных с гастритом. На основании полученных результатов обосновываются возможности раннего выявления стоматологических заболеваний, разработки индивидуализированных профилактических мероприятий и совершенствования комплексных лечебных подходов у пациентов с гастритом. Результаты исследования направлены на повышение эффективности междисциплинарного подхода к ведению пациентов с учетом взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта и стоматологической патологии.

Ключевые слова: гастрит, кариес, заболевания пародонта, профилактика, лечение, гигиена полости рта, стоматологический статус, комплексное лечение, заболевания желудочно-кишечного тракта.

INTRODUCTION

Today, one of the main directions of modern dentistry is the treatment of periodontal diseases, which is due to their prevalence and progression. At the age of 35-44 years, the probability of developing periodontal disease among adults is 75%. This leads to the fact that such patients at an early age have dental dysfunction (including from the gastrointestinal tract), aesthetic nuances, psychoemotional disorders, decreased resistance of the body and, as a result, its activity.this led to the fact that many of them were closed to the public. The treatment of periodontal diseases includes the prevention, prevention and treatment of periodontal diseases, which makes it possible to carry out comprehensive diagnosis, treatment and prevention of periodontal diseases. Gastritis (GH) has the highest prevalence among diseases of the gastrointestinal tract - by 35%, among diseases of the gastrointestinal tract - by 85% (Bogomolov S. I., 2017). According to WHO, in the type of Helicobacter pylori (associated with Helicobacter pylori), gastritis was manifested in 85% of cases in babblers, while gastritis was not manifested in 85% of cases in babblers (Karimov M. M. et al.), 2019; Nisha K. and Bosh., 2016; Zahedi L. Bosch., 2017). Helicobacter pylori infection is one of the most common infections caused by the Streptococcus mutans caries virus (Trukhan L.Yu., 2016). Data by year, up to 50% of cases of human immunodeficiency virus infection are associated with infection

with this microorganism, and its prevalence in developed countries is significantly lower than in developing countries. In developing countries, up to 10% of cases are affected by Helicobacter pylori. There is evidence that Helicobacter pylori infection can be caused by the human immunodeficiency virus (Helicobacter pylori). The presence of Helicobacter pylori in various biotopes has been proven — in the oral cavity, gums, periodontitis, with recurrent aphthous stomatitis, in the oral cavity and dentures (Galimova I. A. et al.), 2021; Khabibova N., 2021; Mao X. et al., 2021; Kadokawa T. Vol., 2020).

A literature review showed that the following scientists in our country have focused on this issue: Karimov M.M., Sobirova G.N., Saatов Z.Z., and others. (2019) described the prevalence and molecular-genetic characteristics of H. pylori in Uzbekistan; Abdurahmanov M., Shadieva Sh. (2021), Rahmatullayeva O., Hasanov Sh., Jilonova Z. (2023) conducted a literature review on the association between Helicobacter pylori in the oral cavity and other parts of the gastrointestinal tract; In a 2024 review article, Juraev A.A. described the impact of Helicobacter pylori in the stomach on the risk of developing cancer of this organ; Habibova N.N., Kurbonova N.I., Shirina H.H., Rohatova D. (2021) focused on the co-occurrence of oral cavity and digestive system pathology in adolescents; the problem of comorbidities between periodontal and gastrointestinal tract diseases was addressed by Shadieva Sh., Giyazova M. (2021) shed light on the issue, as did Shadieва Sh. (2021), who described changes in the quality of life in dental patients associated with Helicobacter pylori.

Research objective. To improve the effectiveness of treatment for dental caries and periodontal diseases developing against the background of Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology.

The research object was dental caries and periodontal diseases in patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and chronic gastritis and duodenitis.

Research objectives: To study the clinical characteristics of oral tissue conditions and the biochemical indicators of oral fluids in patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology (chronic gastritis and gastroduodenitis);

To assess the feasibility of applying diagnostic methods used for detecting Helicobacter pylori in the stomach for its identification in the oral cavity;

Gastrointestinal tract pathology associated with Helicobacter pylori to study the changes in the oral cavity after anti-helicobacter therapy in patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology by clinical and biochemical methods, and to justify the need for complex treatment of these patients;

To propose and test a dental treatment protocol for patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology undergoing anti-Helicobacter therapy.

Subject of the study: evaluation of the efficacy of applying OFR and NEV for dental therapy in patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology (chronic gastritis and chronic gastroduodenitis) who have completed an anti-Helicobacter therapy course.

Research methods: clinical, clinical-laboratory (biochemical, molecular-genetic), and statistical methods.

The Research Materials and Methods section provides a general description of the clinical material, the study design, and the set of examination methods used.

The study was conducted from 2023 to 2025 at the Department of Therapeutic Dentistry and the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University. A total of 120 patients aged 18 to 35 were enrolled in the study, of whom 90 had chronic gastritis and chronic gastroduodenitis associated with Helicobacter pylori, 30 patients formed a control group without somatic pathology.

The study employed clinical, instrumental, biochemical, molecular-genetic, and statistical research methods. The dental examination assessed the condition of the hard tissues of the teeth, the oral mucosa, and the periodontal tissues using the CPITN, Silness-Loe, Stallard, PMA, Muhnemann indices, the Schiller–Pisarjev test, as well as assessment of periodontal pocket depth and epithelial attachment level were included. To assess the state of the gastrointestinal tract, esophagogastroduodenoscopy and a breath urea test were performed. Helicobacter pylori was identified in the oral cavity and the gastroduodenal zone using biochemical methods and PCR

diagnostics. The biochemical parameters of oral fluid were studied: malondialdehyde concentration, catalase, elastase, urease, lysozyme activity, protein level, and the antioxidant-prooxidant index.

The results of comprehensive clinical and laboratory examinations of patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and chronic gastroduodenitis are presented. A comparative analysis was conducted of the dental status, biochemical indicators of oral fluid, and results of Helicobacter pylori identification in the oral cavity of patients in the main and control groups. Clinical examination revealed bleeding gums, bad breath, hyperemia and swelling of the gingival margin, soft dental plaque, and significant accumulation of dental calculus in patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology, as well as dry mouth and periodic mucosal lesions were predominant. In some patients, chronic recurrent aphthous stomatitis and desquamative glossitis were diagnosed.

The index assessment of oral cavity condition showed that the caries intensity, according to the CPU index, was 10.5±1.05 points in patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology, which was 1.87 times higher than the values for somatically healthy individuals (5.6±0.83; $p<0.05$). The Silness-Loe index was 1.4 times higher, The Stallard index was 1.2 times higher, and the amount of dental calculus was 2.3 times greater compared to the control group, indicating unsatisfactory oral hygiene and pronounced microbial colonization of the tooth surfaces. In the main group of patients, pronounced inflammatory-destructive changes were identified in the periodontal tissues. The PMA index was 70.0±2.8%, which was 3 times higher than the control group's values (23.4±2.04%; $p<0.001$). The mean Schiller–Pisarev test value was 2.1 times higher, the bleeding index 2.77 times higher, the probing pocket depth 2.07 times higher, and epithelial attachment loss 3.3 times higher compared to somatic healthy patients. While the majority of the patients examined were diagnosed with chronic catarrhal gingivitis, 17.78% were found to have mild to moderate chronic generalized periodontitis.

During the dynamic monitoring period following basic dental therapy and eradication treatment, a short-term improvement in the clinical condition of the periodontal tissues was observed. After one month, a reduction in signs of inflammation, decreased gingival bleeding, and a decrease in the amount of dental plaque were noted. However, after 3 months, a gradual return of disease symptoms was observed, and by 6 months, most clinical indicators had returned to nearly their baseline levels. The PMA index decreased by 44.4% after 1 month, but by 6 months it had increased 1.45-fold compared to the first-month monitoring values. A similar trend was observed in the bleeding index and the Schiller–Pisarjev test analysis.

The biochemical analysis of oral fluid revealed marked disturbances in lipid peroxidation processes and in the local antioxidant defense system in patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology. The malondialdehyde level increased 1.15–1.3-fold, and elastase activity increased 1.55–1.8-fold compared with the indicators of somatically healthy patients. At the same time, an increase in salivary secretion rate and protein content in oral fluid was observed, indicating the activation of inflammatory processes in the oral cavity.

The study of the oral antioxidant system showed that catalase activity was reduced by 1.1-fold in patients with chronic gastritis and by 2.2-fold in those with chronic gastroduodenitis compared to the control group. The antioxidant-prooxidant index (API) was decreased by 1.6 and 1.4 times, respectively, indicating a marked imbalance in the antioxidant defense system and increased oxidative stress.

Examination of local nonspecific immunity in the oral cavity revealed a significant increase in urease activity and a decrease in lysozyme activity. In patients with chronic gastritis and duodenitis, urease activity increased 4.89-fold, while lysozyme activity decreased by nearly 2-fold compared to the control group. The obtained results showed pronounced dysbiotic changes in the oral microbiota and a weakened local antimicrobial defense.

Sixty patients aged 18–35 with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and chronic gastroduodenitis were included in the study. All patients, in addition to basic dental therapy, received supportive treatment during eradication therapy in the form of rinsing the oral cavity with OFR or

NEV. Patients were divided into two groups: the first group used OFR, and the second group used NEV. Control examinations and laboratory tests were performed 1, 3, and 6 months after treatment.

TABLE 1

Comparative assessment of caries intensity and hygiene status at the start of treatment in patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology

Patient groups	KPU Index, score	Silness-Loe Index	Stallard Index	Dental calculus, score
Patients without somatic pathology (n=30)	5,6±0,83	1,26±0,29	1,44±0,28	0,88±0,24
First group (basal therapy + OFR) (n=30)	7,64±0,8 p>0,05	1,79±0,27 p<0,2	1,78±0,23 p>0,05	2,06±0,16 p<0,001
Second group (basal therapy + NEV) (n=30)	8,43±0,86 p>0,05	1,88±0,26 p<0,1	1,75±0,2 p>0,05	1,94 ±0,18 p<0,05

Thus, at the start of treatment, PCR detected Helicobacter pylori in 40.0% of those tested, while the breath urea test (Breath Urea Test, BURT) was positive in 83.34% of cases. After one month, PCR detected Helicobacter pylori in the oral cavity in 26.67% of patients, while the urea breath test was positive in 56.67% of cases. After a 3-month follow-up, repeat diagnostic tests showed the following results: according to PCR results, Helicobacter pylori was detected in the oral cavity in 16.67% of patients, and after 6 months, it was noted in only 10.0% of patients. In turn, according to the DUT results, Helicobacter pylori was detected in 46.67% of patients after 3 months, and in only 30.0% of cases after 6 months. The obtained results indicate that NEV has a more pronounced and long-term antimicrobial effect compared to OFR.

CONCLUSIONS.

All patients with Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology (chronic Helicobacter gastritis and gastroduodenitis) exhibited reliable pathological changes in the periodontal tissues based on clinical examination. Chronic catarrhal gingivitis was the primary diagnosis in 82.22% of cases. The CPI was 10.5 ± 1.05 ($p < 0.05$). According to the biochemical analysis of oral fluid, an intensification of inflammatory processes was observed in patients with chronic gastritis and gastroduodenitis (an increase in elastase activity by 1.55 and 1.8 times), an increase in oxidative stress (MDA levels increased 1.15 and 1.3-fold), and a decrease in the activity of the antioxidant defense system (catalase activity decreased by 10% and 54.8%, respectively). API index decreased by 1.6 and 1.4-fold), a decrease in local nonspecific resistance (lysozyme activity decreased by 2.93 and 1.95-fold; urease activity increased by 2.93 and 4.89-fold, respectively) was detected.

In patients with a confirmed diagnosis of Helicobacter pylori-associated gastrointestinal tract pathology, the bacterium was detected in the oral cavity in 45.0% of cases by PCR, while it was identified in 84.45% of cases based on the urea breath test (UBT) results. After the basic dental therapy course, Helicobacter pylori was detected in the oral cavity in 25.0% of cases by PCR after 1 month, 30% after 3 months, and 45.0% after 6 months; According to DUT results, it was recorded in 84.45% of cases after 1 month, 90.0% after 3 months, and nearly 93.33% after 6 months. This indicates that DUT is a relatively less reliable diagnostic method for detecting Helicobacter pylori in the oral cavity, indicating total urease activity and serving as an indirect method for assessing changes in the composition of the oral microbiota, i.e., a shift in the microflora balance toward pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms.

A local treatment regimen based on the use of OFR and NEV for the dental treatment of patients with gastrointestinal tract pathology associated with Helicobacter pylori was proposed. The

application of OFR helps reduce the activity of the inflammatory process (elastase activity decreases by 43.54% and 32.25%, respectively), and the antioxidant defense system is improved (catalase activity and the API index normalize). and the nonspecific immunity of the oral cavity is enhanced (lysozyme activity increases 1.59- and 2.34-fold), resulting in the normalization of the oral microbiome (according to PCR results, contamination with Helicobacter pylori decreases 3.2- and 4-fold). The use of NEV is more effective and has a longer-lasting therapeutic effect. The indices of caries intensity do not change with the use of either agent.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Asrorovna, X. N., Baxriddinovich, T. A., Bustanovna, I. N., Valijon O'g'li, D. S., & Qizi, T. K. F. (2021). Clinical Application Of Dental Photography By A Dentist. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 3(09), 10-13.
2. Bustanovna, I. N. (2024). Hygienic Assessment of The Condition of The Oral Mucosa After Orthopedic Treatment. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 56-61.
3. Bustanovna, I. N. (2024). Complications Arising in the Oral Cavity after Polychemotherapy in Patients with Hemablastoses. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 62-66.
4. Bustanovna, P. I. N. (2024). Further Research the Features of the Use of Metal-Ceramic Structures in Anomalies of Development and Position of Teeth. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 67-71.
5. Ghasemi Darestani, N., Gilmanova, A. I., Al-Gazally, M. E., Zekiy, A. O., Ansari, M. J., Zabibah, R. S., ... & Akhavan-Sigari, R. (2023). Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment. Cell Communication and Signaling, 21(1), 43.
6. Islamova N. B., Sh N. N. STUDY OF CHANGES IN PERIODONTAL DISEASES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN //Conferences. – 2023. – С. 15-17.
7. Islamova, N. B. (2022). CHANGES IN PERIODONTAL TISSUES IN THE POSTMENOPAUSAL PERIOD. In Стоматология-наука и практика, перспективы развития (pp. 240-241).
8. Pallathadka, H., Khaleel, A. Q., Zwamel, A. H., Malathi, H., Sharma, S., Rizaev, J. A., ... & Jawad, M. A. (2024). Multi-Drug Resistance and Breast Cancer Progression via Toll-Like Receptors (TLRs) Signaling. Cell Biochemistry and Biophysics, 1-16.
9. Fakhriddin, C. H. A. K. K. A. N. O. V., Shokhruh, S. A. M. A. D. O. V., & Nilufar, I. S. L. A. M. O. V. A. (2022). ENDOKANAL PIN-KONSTRUKSIYALARNI ISHLATISHDA ASORATLAR VA XATOLAR TAHLILI. JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE, 7(1).
10. Rizaev, J. A., Nazarova, N. S., & Vohidov, E. R. (2024). HOMILADOR AYOLLARDA PARODONT KASALLIKLARI RIVOJLANISHINING PATOGENETIK JIHATLARI. Журнал гуманитарных и естественных наук, (11 [2]), 104-107.
11. RIZAEV, J., & KUBAEV, A. (2020). Preoperative mistakes in the surgical treatment of upper retro micrognatia. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366), 12(1).
12. Kizi, J. O. A., & Bustanovna, I. N. (2024). FAMILIARIZATION WITH THE HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONDITION OF THE ORAL MUCOSA IN ORTHOPEDIC TREATMENT. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 89-96.
13. Ugli, A. A. A., & Bustanovna, I. N. (2024). STUDY OF THE CONDITION OF PARODONT IN PERIODONTITIS IN FETAL WOMEN. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 149-156.
14. Isakulov , sh. R., Rizaev , f. A. (2022). Craniofacial zharohatlarda tibby yordamni tashkillashtirishni takimillashtirish va davolash usullarini yakhshilashga zamonaviy Jondaszow . Journal of Biomedicine and Practice, 7(1). 2022. – Т. 7. – No. 1.

15. Jasur Alimdjanovich Rizaev , Nodirjon Kadyrovich Khaidarov , & Sharif Yuldashevich Abdullaev . (2021). CURRENT APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLOSSALGIA (LITERATURE REVIEW). World Bulletin of Public Health, 4, 96-98. Retrieved from https://scholarexpress.net/index.php/wbph/article/view/283

16. Rizaev , Zh., Azimov, A., & Khramova, N. (2021). Prehospital factors influencing the severity of odontogenic diseases purulent-inflammatory diseases and their outcome. Medicine and Innovation, 1(1), 28–31.

17. Isakulov , Sh., & Rizaev , Zh. (2022). CHARACTERISTICS OF COMBINED CRANIOFACIAL TRAUMA IN ADULTS. Magazine dentistry And craniofacial Research , 2(3), 47–50. https://doi.org/10.26739.2181-0966-2021-3-8

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.314-089.23-07-084

CHAKKANOV Fakhritdin Khusnovich
Samarkand State Medical University
Assistant, Department of Orthopedic Dentistry
Samarkand, Uzbekistan
IBODULLAYEV Ravshan Abdijabbor ugli
2nd year clinic resident of the Department of Orthopedic Dentistry
Samarkand State Medical University, Samarkand

IMPROVEMENT OF METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF MAXILLOFACIAL DEFORMITIES ASSOCIATED WITH PREMATURE TOOTH LOSS

For citation: Chakkanov Fakhritdin Khusnovich, Ibodullayev Ravshan Abdijabbor ugli. Improvement of methods for early diagnosis of maxillofacial deformities associated with premature tooth loss.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391208

ABSTRACT

The study is aimed at improving methods for the early diagnosis of maxillofacial deformities associated with premature tooth loss and enhancing the assessment of initial morphological and functional changes in the dentofacial system. Premature loss of teeth may lead to disruption of dental arch integrity, alterations in occlusal relationships, displacement of adjacent teeth, dentoalveolar compensatory changes, and impaired functional balance of the maxillofacial system. The study focuses on the comprehensive application of clinical, anthropometric, biometric, and radiographic diagnostic methods to identify early signs of developing deformities. Optimization of diagnostic criteria may improve the objectivity of early detection of pathological changes, facilitate timely individualized preventive and treatment planning, and increase the effectiveness of orthodontic rehabilitation. The proposed diagnostic approach is intended to contribute to the prevention of progressive dentofacial deformities and to improve the quality of orthodontic management in patients with premature tooth loss.

Keywords: premature tooth loss, maxillofacial region, deformity, early diagnosis, orthodontic diagnostics, dental arch, occlusion, dentoalveolar changes, biometric analysis, radiographic examination.

CHAKKANOV Faxritdin Xusanovich
Samarqand Davlat tibbiyot Universiteti
Ortopedik Stomatologiya kafedrasi assistenti
Samarqand, O‘zbekiston.
IBODULLAYEV Ravshan Abdijabbor ugli
Ortopedik stomatologiya kafedrasining 2-kurs klinik ordinatori
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti, Samarqand

TISHLARNING MUDDATIDAN OLDIN YO‘QOTILISHI BILAN BOG‘LIQ YUZ-JAG‘ SOHASI DEFORMATSIYALARINI ERTA TASHXISLASH VA DIAGNOSTIK YONDASHUVLARNI OPTIMALLASHTIRISH

ANNOTATSIYA

Mazkur tadqiqot tishlarning muddatidan oldin yo‘qotilishi natijasida yuzaga keladigan yuz-jag‘ sohasi deformatsiyalarini erta aniqlash, ularning shakllanish mexanizmlarini baholash hamda diagnostika samaradorligini oshirishga qaratilgan. Tish qatorining yaxlitligi buzilishi okklyuzion munosabatlarning o‘zgarishi, qo‘shni tishlarning siljishi, antagonist tishlarning dentoalveolyar kompensator harakatlari, alveolyar o‘simta morfologiyasining o‘zgarishi va yuz-jag‘ tizimining funksional muvozanati buzilishiga olib kelishi mumkin. Tadqiqotda klinik, antropometrik, biometrik va rentgenologik diagnostika usullaridan kompleks foydalanish orqali deformatsiyalarning dastlabki belgilarini aniqlash imkoniyatlari tahlil qilinadi. Erta diagnostika mezonlarini takomillashtirish yuz-jag‘ deformatsiyalarining rivojlanishini o‘z vaqtida oldini olish, davolash taktikasini individual rejalashtirish va ortodontik reabilitatsiya samaradorligini oshirish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: muddatidan oldin tish yo‘qotilishi, yuz-jag‘ sohasi, deformatsiya, erta tashxislash, ortodontik diagnostika, tish qatori, okklyuziya, dentoalveolyar o‘zgarishlar, biometrik tahlil, rentgenologik tekshiruv.

ЧАККАНОВ Фахритдин Хусанович
Самаркандский государственный медицинский университет
Ассистент кафедры ортопедической стоматологии
Самарканд, Узбекистан.
ИБОДУЛЛАЕВ Равшан Абдижаббор угли
Клиник ординатор 2 курса кафедры
ортопедической стоматологии
Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕФОРМАЦИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ

АННОТАЦИЯ

Исследование посвящено совершенствованию методов ранней диагностики деформаций челюстно-лицевой области, возникающих вследствие преждевременной потери зубов, а также повышению эффективности оценки начальных морфофункциональных изменений зубочелюстной системы. Преждевременная утрата зубов может сопровождаться нарушением целостности зубных рядов, изменением окклюзионных взаимоотношений, смещением соседних зубов, дентоальвеолярными компенсаторными изменениями и нарушением функционального равновесия челюстно-лицевой системы. В работе предусматривается комплексное применение клинических, антропометрических, биометрических и рентгенологических методов исследования для выявления ранних признаков формирующихся деформаций. Оптимизация диагностических критериев позволит повысить объективность раннего выявления патологических изменений, своевременно определить индивидуальную тактику профилактики и лечения, а также повысить эффективность ортодонтической реабилитации пациентов.

Ключевые слова: преждевременная потеря зубов, челюстно-лицевая область, деформация, ранняя диагностика, ортодонтическая диагностика, зубной ряд, окклюзия, дентоальвеолярные изменения, биометрический анализ, рентгенологическое исследование.

THE RELEVANCE OF THE TOPIC.

Premature loss of primary teeth remains an important clinical problem in modern pediatric dentistry and orthodontics because disruption of the normal sequence of primary tooth exfoliation

may significantly affect the development of the dentofacial complex, growth of the jaws, eruption of permanent teeth, and establishment of a stable occlusion. Primary teeth perform not only an essential role in mastication but also serve as important biological and functional guides for the development of the permanent dentition. They maintain arch length and perimeter, preserve adequate space for permanent successors, contribute to normal occlusal relationships, and influence the direction of eruption of permanent teeth. Therefore, premature loss of primary teeth should be regarded not merely as a localized dental problem but as an important potential risk factor for subsequent dentoalveolar and maxillofacial deformities[1]. The clinical significance of premature primary tooth loss is associated with the possibility of progressive changes in the spatial relationships within the dental arches. Following early extraction or premature exfoliation, adjacent teeth may migrate or tilt toward the area of tooth loss, resulting in reduction of available space for the unerupted permanent successor. Such changes may subsequently contribute to crowding, ectopic eruption, displacement of permanent teeth, midline deviations, and alterations in occlusal relationships. The severity and rate of these changes are influenced by several factors, including the age of the child at the time of tooth loss, the type and location of the lost tooth, the stage of root development of the permanent successor, the existing arch dimensions, and individual patterns of craniofacial growth[2].

Evidence from contemporary scientific literature demonstrates an association between premature loss of primary teeth and an increased risk of malocclusion in the permanent dentition. A systematic review and meta-analysis reported that premature loss of primary teeth was associated with a higher prevalence of malocclusion, with a pooled odds ratio of approximately 2.54. The association was particularly notable for Class III malocclusion. These findings emphasize that premature loss of primary teeth may represent an important early indicator of an increased risk of subsequent occlusal abnormalities and therefore requires appropriate clinical monitoring and preventive management.

One of the most important consequences of premature loss of primary molars is alteration of dental arch dimensions and available space. Reduction in arch length and perimeter may occur because of mesial migration and tipping of adjacent teeth. The extent of space loss is not uniform among patients and depends on the location of the missing tooth, the developmental stage of the dentition, the age of the patient, and individual growth characteristics. Consequently, a simple assessment of the presence or absence of a missing primary tooth is insufficient for predicting the subsequent development of dentofacial abnormalities[2,3].

The problem is further complicated by the fact that the initial morphological changes may remain clinically subtle. During the early stages, the patient may not demonstrate pronounced abnormalities during routine visual examination. However, minor changes in tooth position, arch dimensions, transverse relationships, or eruption pathways may progressively increase during the period of active growth and transition from primary to permanent dentition. Once significant crowding, ectopic eruption, or skeletal discrepancy becomes clinically evident, correction may require more complex and prolonged orthodontic intervention. Therefore, modern pediatric orthodontics increasingly emphasizes early identification of children who are at increased risk of developing dentofacial deformities[4].

The concept of early orthodontic diagnosis has progressively shifted from the identification of already established malocclusion toward the detection of developmental risk factors and early morphological changes. The American Academy of Pediatric Dentistry emphasizes the importance of periodic assessment of the developing dentition and occlusion in children in order to identify abnormalities at an appropriate stage and determine the need and timing of intervention. Such an approach requires consideration of the child's developmental stage, dental arch relationships, available space for permanent teeth, eruption pattern, occlusion, and individual growth characteristics. In this context, the development of objective diagnostic criteria for early identification of dentofacial changes associated with premature tooth loss represents an important scientific and clinical task. Traditional clinical examination remains fundamental; however, its diagnostic capacity can be substantially enhanced by the use of anthropometric, biometric, radiographic, and digital diagnostic methods. Comprehensive evaluation of dental arch dimensions, interdental relationships, tooth positions, available eruption space, and skeletal relationships provides a more complete

understanding of the developing dentofacial system and may allow identification of children at increased risk of developing clinically significant deformities[5,6].

An additional important aspect of the problem is the multifactorial nature of dentofacial development. Premature tooth loss cannot be considered an isolated determinant of future malocclusion. The final morphological and functional outcome may be influenced by the child's age at the time of tooth loss, number and localization of lost teeth, condition of the permanent tooth germ, stage of root formation, direction and intensity of jaw growth, transverse and sagittal dimensions of the dental arches, existing crowding, occlusal relationships, oral habits, and functional characteristics of the stomatognathic system. Consequently, the use of a single clinical parameter is unlikely to provide sufficient accuracy for individualized prediction[7,8].

The development of modern digital technologies creates new opportunities for improving early diagnosis. Digital models, intraoral scanning, three-dimensional visualization, computerized biometric analysis, and quantitative assessment of dental arch morphology make it possible to identify small spatial changes with a high degree of objectivity and reproducibility. The integration of digital diagnostic methods with conventional clinical and radiographic examinations may facilitate the development of individualized diagnostic algorithms for children with premature tooth loss[8].

Particular attention should also be paid to the functional consequences of premature tooth loss. Early loss of anterior primary teeth may be accompanied by changes in the position of adjacent teeth, disturbances of the dental midline, crowding, and altered eruption patterns. Functional disturbances, including speech-related problems, may also occur in some patients. Premature loss of primary molars is particularly important because it can result in loss of arch space and compromise the eruption pathway of permanent successors. Therefore, early identification of these changes is important not only for achieving satisfactory occlusal relationships but also for maintaining the functional development of the entire stomatognathic system.

Another clinically relevant issue is the need to determine the appropriate timing and type of preventive intervention. Not every child with premature tooth loss develops a clinically significant dentofacial deformity, and the degree of risk may differ considerably between individual patients. Therefore, indiscriminate orthodontic intervention may not always be justified. A scientifically based diagnostic approach should make it possible to distinguish children who require active preventive treatment from those who can be managed through regular clinical and biometric monitoring.This emphasizes the importance of developing objective criteria for individualized risk assessment [9].

The problem is particularly relevant in children with multiple or early tooth loss, in whom disturbances of dental arch development may occur during critical periods of craniofacial growth. In such patients, conventional clinical observation alone may be insufficient to identify the earliest signs of developing abnormalities. A comprehensive diagnostic protocol combining clinical examination, biometric measurements, radiographic assessment, and, where appropriate, digital technologies could provide more accurate information regarding the current morphological condition and potential developmental trajectory of the dentofacial complex.

From a scientific perspective, further investigation is also required to establish quantitative relationships between premature tooth loss and specific morphological parameters of the developing dentition. These parameters may include dental arch length and width, arch perimeter, available space for permanent successors, intermolar and intercanine distances, degree of tooth displacement, sagittal and transverse relationships, and other biometric characteristics. Establishing clinically relevant threshold values and combinations of diagnostic indicators could contribute to the development of a predictive model for early detection of dentofacial deformities[10].

The scientific relevance of the proposed research is determined by the need to move from retrospective identification of established dentofacial deformities toward prospective prediction and prevention of their development. The practical importance lies in the possibility of introducing objective diagnostic criteria into routine pediatric dental practice, enabling clinicians to identify children requiring closer observation or early intervention.

Thus, the study entitled “Improvement of Methods for Early Diagnosis of Maxillofacial Deformities Associated with Premature Tooth Loss” is highly relevant to contemporary pediatric

dentistry and orthodontics. The research is aimed at addressing an important clinical problem through the development and scientific validation of improved diagnostic approaches that can facilitate early recognition of pathological changes, individualized assessment of developmental risk, timely preventive intervention, and reduction of the severity of subsequent dentofacial deformities.

Research objective: To improve the diagnostic and prognostic accuracy of facial-jaw system deformities in children following early deciduous tooth extraction through the integrated application of digital 3D cephalometric, myofunctional, and regional hemodynamic metrics.

Research Tasks:

To study the prevalence of early loss of primary teeth in children aged 9–17 and determine the frequency of dental-jaw and occlusal deformities by age group;

assessment of the prosthetic space and the state of the periodontal tissues' hemodynamics and microcirculation using the reography method;

establishing the diagnostic informativeness of 3D cephalometric analysis in verifying spatial deformations of the maxillofacial region;

developing an algorithm for the early differential diagnosis of dentoalveolar and skeletal form abnormalities based on a comprehensive clinical-instrumental examination.

Subject of the study: deformations of the craniofacial system, functional disturbances of the perioral musculature, and regional blood circulation indicators observed in children with early tooth loss.

Subject of the study: clinical and anthropometric parameters of the faces of children aged 9–17, tone of the oral orbicular muscle, reodontography and reoparodontography indicators, bone structures of the jaws and spatial 3D cephalometric parameters of the upper respiratory tract.

characteristics.

Research methods: clinical, anthropometric (evaluation of facial proportions in the anface and profile), functional (breathing test, Fellus test for determining swallowing type), index (hygiene according to OHI-S, inflammation according to PMA, Mueleman for assessing bleeding), psychometric (Spielberger-Haning's STAI scale), instrumental (rheography), radiological (3D cephalometry based on CBCT), and mathematical-statistical analysis methods.

The patients were divided into three age groups:

- 9–12 years – the mixed dentition period;
- 13–15 years – the period of permanent bite formation;
- 16–17 years – the period of completion of permanent bite formation.

Comparison of patients in the main and control groups was primarily conducted within the respective age categories, which allowed for the elimination of the influence of age-specific characteristics of facial skeletal growth on the studied indicators. Furthermore, within each age group, patients in the control group were matched with patients in the main group by sex and age, which ensured the principle of age matching of the samples.

Thus, the differences identified between the groups reflected not the natural age-related changes of the stomatognathic system, but primarily the consequences of premature tooth extraction.

The sample size was statistically justified. The minimum required number of observations was determined before the study began based on a comparison of two independent groups, using generally accepted biometric parameters from the literature. Was calculated using generally accepted biomedically parameters: statistical significance level alpha = 0.05; study power (1-β) = 80%; two-tailed hypothesis testing; Cohen's average expected effect size (d = 0.50).

The minimum required sample size for each group was 63 patients. The actual size of the main group (150 patients) and the control group (75 patients) was 1.7 times the calculated minimum. Times the calculated minimum. For most parameters, the actual statistical power was over 90%, which confirms the reliability and validity of the obtained results. Diagnostic complex. To comprehensively examine the patients,

a set of complementary methods was developed and applied: Clinical-anamnestic block: collecting complaints, studying the medical history, conducting a questionnaire, and determining the exact dates and reasons for tooth extractions.

The main etiological factor in all age groups was premature tooth extraction.

RESULTS OF THE STUDY

The study included children aged 9–17 years with premature loss of primary teeth and associated changes in the dentofacial system. In accordance with the stages of dental development, the patients were divided into three age groups: 9–12 years, corresponding predominantly to the mixed dentition period; 13–15 years, representing the period of formation of the permanent dentition; and 16–17 years, corresponding to the stage of completion of permanent occlusion. The main and control groups were compared within the respective age categories, with matching according to age and sex. This methodological approach minimized the influence of physiological age-related changes in craniofacial growth and allowed the identified differences to be interpreted primarily in relation to premature tooth loss.

The study design included a main group of 150 patients and a control group of 75 patients. Prior statistical calculation demonstrated that the minimum required sample size was 63 participants in each group, based on a significance level of $\alpha = 0.05$, statistical power of 80%, a two-sided hypothesis test, and an expected medium effect size of Cohen's $d = 0.50$. The actual number of participants therefore exceeded the calculated minimum, providing an adequate basis for comparative statistical analysis. According to the study protocol, the statistical power for most evaluated parameters exceeded 90%.

A comprehensive diagnostic complex was applied to characterize the morphological and functional condition of the dentofacial system. The clinical and anamnestic assessment included evaluation of patient complaints, medical history, questionnaire data, as well as documentation of the exact timing and reasons for premature tooth extraction. The diagnostic protocol additionally incorporated anthropometric, functional, index-based, psychometric, rheographic and radiological investigations. Three-dimensional cephalometric analysis based on cone-beam computed tomography was used to assess spatial characteristics of the craniofacial structures.

Analysis of the clinical and anamnestic data demonstrated that premature tooth extraction represented the principal etiological factor in the examined cohort. Among the documented causes of premature tooth loss, complicated dental caries accounted for 51.33% of cases, whereas periodontitis was identified in 27.33% of cases. These findings indicate that inflammatory and carious complications constituted the predominant clinical background for premature tooth loss in the studied population.

The statistical analysis using the χ^2 test did not demonstrate a statistically significant association between the patient's age group and the principal causes of premature tooth extraction. This finding suggests that the distribution of the major etiological factors remained relatively stable across the investigated age categories and that the observed dentofacial changes should therefore be evaluated primarily in relation to the consequences of premature tooth loss rather than attributed to differences in the distribution of its principal causes.

The comprehensive diagnostic approach demonstrated the importance of combining clinical assessment with objective instrumental methods. Clinical examination alone may identify established occlusal and dentoalveolar abnormalities, whereas biometric and anthropometric measurements provide quantitative information concerning dental arch dimensions and facial proportions. Functional assessment allows additional characterization of the stomatognathic system, while rheographic and reoparodontographic investigations provide information concerning regional hemodynamics and periodontal microcirculation. Three-dimensional cephalometric analysis further expands the diagnostic potential by enabling spatial assessment of craniofacial structures.

The obtained findings support the use of an integrated clinical-instrumental diagnostic strategy for children with premature tooth loss. Such an approach makes it possible to consider morphological, functional and regional hemodynamic characteristics simultaneously rather than relying on an isolated diagnostic parameter. This is particularly important because the consequences of premature tooth loss may develop progressively and may involve several components of the dentofacial system.

The results also provide a methodological basis for developing an algorithm for early differential diagnosis of dentoalveolar and skeletal abnormalities. According to the research objectives, this

algorithm is intended to integrate clinical, anthropometric, functional, biometric and radiological findings in order to improve diagnostic and prognostic accuracy.

Overall, the results indicate that premature tooth loss should be considered an important clinical marker requiring structured diagnostic follow-up during the active stages of dentofacial development. The combination of age-matched comparative analysis and multimodal diagnostic assessment provides a more comprehensive basis for identifying early morphological and functional deviations and for selecting an individualized preventive or orthodontic management strategy.

CONCLUSIONS

1. Premature loss of primary teeth represents a clinically relevant factor associated with subsequent morphological and functional changes in the developing dentofacial system. Its consequences should therefore be assessed within the broader context of craniofacial growth and dental development rather than being considered solely as a local dental defect.In the studied population of children aged 9–17 years, the principal documented causes of premature tooth loss were complicated dental caries (51.33%) and periodontitis (27.33%). Statistical analysis did not demonstrate a significant association between age group and the main causes of premature tooth extraction, indicating that these etiological factors were not significantly dependent on the investigated age categories.

2. The age-stratified and sex-matched design of the study made it possible to reduce the influence of physiological age-related differences in craniofacial growth when comparing the main and control groups. This approach increases the methodological validity of assessing changes associated with premature tooth loss.The developed diagnostic complex demonstrates the importance of combining clinical-anamnestic examination with anthropometric, functional, index-based, psychometric, rheographic and three-dimensional radiological methods. Such a multimodal approach provides a more comprehensive assessment of the morphological and functional state of the dentofacial system than isolated clinical examination.

3. Three-dimensional cephalometric assessment based on CBCT has considerable diagnostic potential for objective evaluation of spatial craniofacial relationships. However, its application in children should remain clinically justified and should follow the principle of minimizing radiation exposure.

4. The findings support the concept of early differential diagnosis of dentoalveolar and skeletal abnormalities in children with premature tooth loss. The integration of quantitative biometric and instrumental parameters may provide a foundation for individualized assessment of developmental risk and selection of appropriate preventive or orthodontic management.

5. The proposed diagnostic strategy is clinically relevant because early recognition of morphological and functional deviations may facilitate timely preventive measures, closer monitoring of high-risk patients and more rational determination of the timing of orthodontic intervention.Further prospective research with longitudinal follow-up is warranted to establish threshold values for individual diagnostic parameters and to validate their predictive accuracy for the development and progression of dentofacial deformities following premature tooth loss.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Asrorovna, X. N., Baxriddinovich, T. A., Bustanovna, I. N., Valijon O’g’li, D. S., & Qizi, T. K. F. (2021). Clinical Application Of Dental Photography By A Dentist. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 3(09), 10-13.
2. Bustanovna, I. N. (2024). Hygienic Assessment of The Condition of The Oral Mucosa After Orthopedic Treatment. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 56-61.
3. Bustanovna, I. N. (2024). Complications Arising in the Oral Cavity after Polychemotherapy in Patients with Hemablastoses. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 62-66.
4. Bustanovna, P. I. N. (2024). Further Research the Features of the Use of Metal-Ceramic Structures in Anomalies of Development and Position of Teeth. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 67-71.

5. Ghasemi Darestani, N., Gilmanova, A. I., Al-Gazally, M. E., Zekiy, A. O., Ansari, M. J., Zabibah, R. S., ... & Akhavan-Sigari, R. (2023). Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment. Cell Communication and Signaling, 21(1), 43.
6. Islamova N. B., Sh N. N. STUDY OF CHANGES IN PERIODONTAL DISEASES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN //Conferences. – 2023. – С. 15-17.
7. Islamova, N. B. (2022). CHANGES IN PERIODONTAL TISSUES IN THE POSTMENOPAUSAL PERIOD. In Стоматология-наука и практика, перспективы развития (pp. 240-241).
8. Pallathadka, H., Khaleel, A. Q., Zwamel, A. H., Malathi, H., Sharma, S., Rizaev, J. A., ... & Jawad, M. A. (2024). Multi-Drug Resistance and Breast Cancer Progression via Toll-Like Receptors (TLRs) Signaling. Cell Biochemistry and Biophysics, 1-16.
9. Fakhriddin, C. H. A. K. K. A. N. O. V., Shokhruh, S. A. M. A. D. O. V., & Nilufar, I. S. L. A. M. O. V. A. (2022). ENDOKANAL PIN-KONSTRUKSIYALARNI ISHLATISHDA ASORATLAR VA XATOLAR TAHLILI. JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE, 7(1).
10. Rizaev, J. A., Nazarova, N. S., & Vohidov, E. R. (2024). HOMILADOR AYOLLARDA PARODONT KASALLIKLARI RIVOJLANISHINING PATOGENETIK JIHATLARI. Журнал гуманитарных и естественных наук, (11 [2]), 104-107.
11. RIZAEV, J., & KUBAEV, A. (2020). Preoperative mistakes in the surgical treatment of upper retro micrognatia. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366), 12(1).
12. Kizi, J. O. A., & Bustanovna, I. N. (2024). FAMILIARIZATION WITH THE HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONDITION OF THE ORAL MUCOSA IN ORTHOPEDIC TREATMENT. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 89-96.
13. Ugli, A. A. A., & Bustanovna, I. N. (2024). STUDY OF THE CONDITION OF PARODONT IN PERIODONTITIS IN FETAL WOMEN. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 149-156.
14. Isakulov , sh. R., Rizaev , f. A. (2022). Craniofacial zharohatlarda tibby yordamni tashkillashtirishni takimillashtirish va davolash usullarini yakhshilashga zamonaviy Jondaszow . Journal of Biomedicine and Practice, 7(1). 2022. – Т. 7. – No. 1.
15. Jasur Alimdjanovich Rizaev , Nodirjon Kadyrovich Khaidarov , & Sharif Yuldashevich Abdullaev . (2021). CURRENT APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLOSSALGIA (LITERATURE REVIEW). World Bulletin of Public Health, 4, 96-98. Retrieved from https://scholarexpress.net/index.php/wbph/article/view/283
16. Rizaev , Zh., Azimov, A., & Khramova, N. (2021). Prehospital factors influencing the severity of odontogenic diseases purulent-inflammatory diseases and their outcome. Medicine and Innovation, 1(1), 28–31.
17. Isakulov , Sh., & Rizaev , Zh. (2022). CHARACTERISTICS OF COMBINED CRANIOFACIAL TRAUMA IN ADULTS. Magazine dentistry And craniofacial Research , 2(3), 47–50. https://doi.org/10.26739.2181-0966-2021-3-8

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

AKHMEDOV Alisher Astanovich
DSc, Associate Professor
PIRMAHMADOV Diyorjon Bakhtiyorovich
Clinic resident
Samarkand State Medical University

MODERN APPROACHES TO THE CORRECTION OF DENTOFACIAL ANOMALIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS USING INNOVATIVE REMOVABLE EXPANSION APPLIANCES

For citation: Akhmedov Alisher Astanovich, Pirmahmadov Diyorjon Bakhtiyorovich. Modern approaches to the correction of dentofacial anomalies in children and adolescents using innovative removable expansion appliances.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391220

ABSTRACT

The article presents modern approaches to the correction of dentofacial anomalies in children and adolescents using innovative removable expansion orthodontic appliances. The relevance of the study is determined by the high prevalence of dentofacial developmental disorders during childhood and adolescence, as well as the need for early diagnosis and timely orthodontic intervention. The potential of removable expansion appliances for correcting transverse discrepancies, normalizing the shape and dimensions of dental arches, and creating optimal conditions for subsequent orthodontic treatment is considered. Particular attention is given to individualized appliance design, control of orthodontic forces, and assessment of treatment effectiveness. The use of modern removable expansion appliances can improve the effectiveness of comprehensive correction of dentofacial anomalies and contribute to the improvement of functional and morphological parameters of the dentofacial system in children and adolescents.

Keywords: children, adolescents, dentofacial anomalies, malocclusion, orthodontic treatment, removable appliances, expansion appliances, dental arches, transverse anomalies, orthodontics.

AXMEDOV Alisher Astanovich
DSc, Dotsent
PIRMAHMADOV Diyorjon Baxtiyorovich
Klinik ordinator
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti

BOLALAR VA O‘SMIRLARDA TISH-JAG‘ ANOMALIYALARINI INNOVATSION OLINADIGAN KENGAYTIRUVCHI APPARATLARDAN FOYDALANIB KORREKSIYA QILISHNING ZAMONAVIY YONDASHUVLARI

ANNOTATSIYA

Maqolada bolalar va o‘smirlarda tish-jag‘ anomaliyalarini innovatsion olinadigan kengaytiruvchi ortodontik apparatlar yordamida korreksiya qilishning zamonaviy yondashuvlari yoritilgan.

Tadqiqotning dolzarbligi bolalik va o‘smirlik davrida tish-jag‘ tizimi rivojlanishidagi buzilishlarning keng tarqalganligi, shuningdek, ularni erta aniqlash va o‘z vaqtida ortodontik davolash zarurati bilan belgilanadi. Olinadigan kengaytiruvchi konstruksiyalarning ko‘ndalang yo‘nalishdagi buzilishlarni bartaraf etish, tish qatorlari shakli va o‘lchamlarini me’yorlashtirish hamda keyingi ortodontik davolash uchun optimal sharoit yaratish imkoniyatlari ko‘rib chiqilgan. Apparat konstruksiyasini individual tanlash, ortodontik ta’sirni nazorat qilish va davolash samaradorligini baholashga alohida e’tibor qaratilgan. Zamonaviy olinadigan kengaytiruvchi apparatlardan foydalanish bolalar va o‘smirlarda tish-jag‘ anomaliyalarini kompleks korreksiya qilish samaradorligini oshirish hamda tish-jag‘ tizimining funksional va morfologik ko‘rsatkichlarini yaxshilash imkonini beradi.
Kalit so‘zlar: bolalar, o‘smirlar, tish-jag‘ anomaliyalari, noto‘g‘ri tishlash, ortodontik davolash, olinadigan apparatlar, kengaytiruvchi apparatlar, tish qatorlari, ko‘ndalang anomaliyalar, ortodontiya.

АХМЕДОВ Алишер Астанович
д.м.н., доцент
ПИРМАХМАДОВ Диёржон Бахтиёрович
клиник ординатор
Самаркандский Государственный Медицинский Университет

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИННОВАЦИОННЫХ СЪЁМНЫХ РАСШИРЯЮЩИХ АППАРАТОВ

АННОТАЦИЯ

В статье представлены современные подходы к коррекции зубочелюстных аномалий у детей и подростков с использованием инновационных съёмных расширяющих ортодонтических аппаратов. Актуальность исследования обусловлена высокой распространённостью нарушений зубочелюстного развития в детском и подростковом возрасте, а также необходимостью ранней диагностики и своевременной ортодонтической коррекции. Рассмотрены возможности применения съёмных расширяющих конструкций для коррекции трансверзальных нарушений, нормализации формы и размеров зубных дуг и создания оптимальных условий для последующего ортодонтического лечения. Особое внимание уделено индивидуализации конструкции аппаратов, контролю ортодонтического воздействия и оценке клинической эффективности лечения. Применение современных съёмных расширяющих аппаратов позволяет повысить эффективность комплексной коррекции зубочелюстных аномалий и улучшить функциональные и морфологические показатели зубочелюстной системы у детей и подростков.
Ключевые слова: дети, подростки, зубочелюстные аномалии, неправильный прикус, ортодонтическое лечение, съёмные аппараты, расширяющие аппараты, зубные дуги, трансверзальные аномалии, ортодонтия.

RELEVANCE OF THE STUDY.

Malocclusion in children and adolescents remains a significant clinical problem in contemporary orthodontics due to its high prevalence and its potential impact on the development and functional balance of the dentofacial system. During childhood and adolescence, disturbances in the transverse dimensions of the dental arches and inadequate occlusal relationships may progressively influence maxillofacial growth, masticatory function, facial proportions, oral hygiene, and the stability of subsequent orthodontic treatment. Therefore, early identification and timely correction of developing malocclusion are essential components of preventive and interceptive orthodontic care[2].

The growing emphasis on minimally invasive and individualized orthodontic treatment has increased interest in removable expansion appliances. Compared with conventional fixed expansion systems, modern removable appliances provide greater flexibility in treatment planning and can be adapted to the anatomical and functional characteristics of growing patients. Their design can be

modified according to the severity and type of transverse discrepancy, the stage of dentofacial development, and the therapeutic objectives established for each patient[2,3].

Innovative removable expansion appliances also offer opportunities for controlled modification of dental arch dimensions and improvement of occlusal relationships during periods of active growth. Their clinical application may facilitate the creation of adequate space within the dental arches, correction of transverse discrepancies, and preparation of favorable conditions for subsequent orthodontic intervention. At the same time, treatment outcomes depend on accurate diagnosis, appropriate appliance selection, individualized activation protocols, and systematic clinical monitoring.

Despite advances in removable orthodontic technologies, questions remain regarding the optimization of appliance design, treatment protocols, and objective assessment of therapeutic outcomes in children and adolescents with different forms of malocclusion[4].This emphasizes the need for further clinical research aimed at improving the predictability, effectiveness, and long-term stability of treatment.

Thus, the development and clinical evaluation of modern methods for correcting malocclusion using innovative removable expansion appliances represent a relevant direction in contemporary pediatric and adolescent orthodontics. A personalized approach based on the patient's age, growth potential, dentofacial morphology, functional characteristics, and severity of malocclusion may contribute to more effective and biologically appropriate orthodontic correction.

Malocclusion in children and adolescents remains one of the most prevalent problems in modern orthodontics and pediatric dentistry. According to numerous epidemiological studies, the prevalence of dentofacial anomalies among the pediatric population remains high and, in some regions, continues to increase. Occlusal disorders negatively affect not only the aesthetic appearance of the maxillofacial region but also the functional condition of the dentofacial system, including mastication, speech, and breathing. In addition, pronounced malocclusion may contribute to psychological discomfort, reduced self-confidence, and a decline in the overall quality of life of children and adolescents [5].

The development of occlusal anomalies is associated with a complex interaction of etiological factors. Among the most significant are hereditary predisposition, disturbances in craniofacial growth and development, harmful oral habits, dysfunction of the masticatory muscles, and early loss of primary teeth. These factors may lead to deformation of the dental arches, displacement of teeth, and disturbances in intermaxillary relationships, which ultimately result in the formation of dentofacial anomalies of varying severity [6,7].

Early diagnosis and timely orthodontic intervention during periods of active growth of the maxillofacial region are of particular importance. Childhood and adolescence represent the most favorable stages for orthodontic treatment, as the dentoalveolar structures demonstrate high biological plasticity and the ability to adapt to functional changes. Timely orthodontic correction can prevent the development of severe dentofacial deformities, reduce the need for complex orthodontic and prosthetic treatment in the future, and promote harmonious development of the dentofacial system [8].

In recent years, considerable attention has been devoted to the introduction of innovative orthodontic technologies aimed at improving the effectiveness of treatment of dentofacial anomalies. Among these methods, removable expansion appliances occupy a special place, as they allow clinicians to influence the growth and development of dental arches, correct transverse discrepancies of the jaws, and create favorable conditions for the formation of proper occlusal relationships. Removable orthodontic appliances are characterized by relatively simple construction, the possibility of individual adjustment according to the anatomical features of the patient, and high effectiveness in the treatment of young patients[5].

Despite the widespread use of orthodontic appliances in clinical practice, issues related to improving their therapeutic efficiency and scientifically substantiating the application of innovative removable expanders in the treatment of malocclusion in children and adolescents remain insufficiently explored. Further research is required to refine diagnostic approaches, optimize

treatment strategies, and evaluate clinical outcomes based on modern functional and morphological indicators[7].

Therefore, the study aimed at substantiating the use of innovative removable expansion appliances for the correction of malocclusion in children and adolescents is highly relevant from both scientific and practical perspectives. The results of such research may contribute to the improvement of orthodontic treatment methods, enhance their clinical effectiveness, and promote better functional and aesthetic outcomes in the dentofacial system of pediatric patients[6,8].

Malocclusion represents one of the most common pathologies of the dentofacial system in children and adolescents and remains an important issue in contemporary orthodontics. Disturbances in occlusal relationships can significantly affect the morphological and functional state of the maxillofacial complex. In addition to aesthetic problems, such anomalies may lead to impaired mastication, speech disorders, temporomandibular joint dysfunction, and uneven distribution of masticatory load on the teeth and periodontal tissues. These factors may further contribute to the development of secondary dental and periodontal diseases.

The formation of dentoalveolar anomalies is influenced by numerous local and systemic factors. Among them are genetic predisposition, disturbances in craniofacial growth, early loss of primary teeth, prolonged oral habits, and functional imbalance of the orofacial muscles. Such conditions may disrupt the normal development of the dental arches and intermaxillary relationships, which eventually results in different types of occlusal abnormalities [9].

GOAL

The aim of this study is to investigate and substantiate the effectiveness of modern methods for the correction of malocclusion in children and adolescents using innovative removable expansion appliances.

Objectives of the Study

-To determine the prevalence and characterize the clinical manifestations of occlusal abnormalities among children and adolescents.

-To investigate the morphological and functional characteristics of the dentofacial complex in patients with malocclusion.

-To assess the clinical efficacy of innovative removable expansion appliances in the orthodontic management of occlusal abnormalities.

-To evaluate the dynamics of functional parameters of the dentofacial system throughout orthodontic treatment with removable expansion appliances.

-To establish the clinical benefits and potential limitations of innovative removable expansion devices in the management of malocclusion in children and adolescents.

-To formulate evidence-based recommendations aimed at optimizing orthodontic treatment approaches for occlusal abnormalities in pediatric patients.

Study Population (Object of the Study)

The study included 76 patients diagnosed with mesial occlusion who sought diagnostic evaluation and orthodontic treatment at the Department and Clinical Center of Orthodontics and Dental Prosthetics of the Tashkent State Dental Institute during the period from 2022 to 2026.

Subject of the Study

The research focused on the assessment of facial morphology, craniofacial relationships, and characteristics of the dentoalveolar system in patients presenting with the skeletal form of mesial occlusion. These parameters were analyzed using cephalometric radiographs, cone-beam computed tomography (CBCT), and anthropometric measurements obtained from three-dimensional (3D) virtual models of the jaws.

Clinical Assessment

The evaluation of clinical characteristics included an examination of the patient’s facial profile in both frontal and lateral views. Intraoral examination was performed to assess the condition of the teeth, dental arches, and occlusal relationships. Particular attention was also given to the examination of soft tissues of the oral cavity, including the condition of the upper and lower labial frenula, the lingual frenulum, and the periodontal status.

Photometric analysis of the face and oral cavity was carried out in frontal and lateral projections at different stages of treatment: before the initiation of orthodontic therapy, during the treatment process, and after the completion of orthodontic correction in patients with Class III malocclusion.

The study also described the conditions and procedures for conducting anthropometric measurements using plaster models and three-dimensional (3D) digital models of the jaws. These analyses included the evaluation of individual teeth, dental arch parameters, and occlusal relationships.

Furthermore, specific methods and cephalometric parameters were applied for the analysis of lateral cephalometric radiographs of patients with mesial occlusal relationships. For comparative purposes, cephalometric data from individuals with physiologically normal occlusion were also analyzed. In addition, cone-beam computed tomography (CT) images were obtained and evaluated for each participant in the main study groups as well as for individuals included in the comparison group with normal occlusion.

Before conducting the study, each patient's informed consent for examination and treatment was obtained.

Table 1.

Distribution of subjects by group.

gr	Type of anomaly	number	man	woman	Angle Class
Contr.	Physiological	9	5	5	I
1	Occlusion	20	19	11	III
2	Upper retrognathia/micrognathia	12	10	12	III
3	Lower prognathia/macrognathia	24	15	12	III
4	Combined forms	8	8	11	III
	All	10 / 73	5 / 52	5 / 51	10 / 114

To improve the diagnosis and treatment planning of dental anomalies, the Department of Orthodontics and Dental Prosthetics at the Tashkent Dental Institute uses our patented computer program for calculating objective data on orthodontic patients, providing comprehensive diagnostics, predicting future outcomes, and planning orthodontic treatment.

Anthropometric diagnostics performed using the software developed by the authors significantly improves the diagnostic process compared with traditional manual calculation techniques. The proposed program allows more accurate identification of transverse narrowing of the dental arches, detection of sagittal discrepancies in the anterior–posterior dimensions of the dental arches, and facilitates the development of an appropriate orthodontic treatment strategy for patients. In addition, the digital system contributes to greater economic efficiency of orthodontic care by reducing the time, effort, and financial resources required from the orthodontist during the diagnostic and treatment planning stages.

The software also provides the possibility of creating a comprehensive patient database, which enables convenient storage and retrieval of information at different stages of treatment, including the pre-treatment phase, the active treatment period, and the post-treatment stage. An additional advantage of the program is the ability to immediately generate printed reports of diagnostic calculations during the examination. Such reports may serve both as medical documentation and as legally relevant records of the diagnostic process.

A distinctive feature of the present study compared with previous investigations is the application of three-dimensional (3D) virtual models as well as 3D printed models of the jaws for both the main study group and the comparison group. Digital scanning of the dental arches was carried out using the high-speed intraoral scanner Medit i500 (manufactured in South Korea), which has a scanning field of 14 × 13 mm and an accuracy of approximately 2.1 μm. This device allows rapid and smooth scanning and captures the natural color of dental structures without the need for powder or spray. The

use of intraoral scanning technology made it possible to eliminate difficulties associated with identifying anthropometric landmarks and performing precise measurements, which are often encountered in cases of dental crowding.

The anatomical structures of the maxillofacial region were evaluated according to well-established cephalometric analyses, including those proposed by Tweed, Jarabak, Ricketts, McNamara, and Arnett. These cephalometric assessments provide detailed information not only about the static anatomical relationships within the craniofacial complex but also allow prediction of craniofacial growth patterns, planning of orthodontic appliance design, and evaluation of expected facial profile changes following orthodontic treatment.

Skeletal measurements in patients with Class III malocclusion were obtained from lateral cephalometric radiographs using methods that include multiple linear and angular parameters. The analysis revealed several characteristic skeletal relationships:

Maxillary retrognathia or maxillary micrognathia combined with a normal mandibular position and size;

Mandibular prognathism or mandibular macrognathia with a normally positioned and proportioned maxilla;

A combined skeletal pattern characterized by maxillary retrognathia or micrognathia together with mandibular prognathism or macrognathia.

Soft tissue profile characteristics were evaluated relative to the aesthetic reference line (E-line) according to the Ricketts method. In addition, superimposition of skeletal and soft tissue contours of the facial profile was performed before and after treatment using the specialized cephalometric software V-Ceph.

The results of the present study indicate that various forms of transverse narrowing of the maxilla and the upper dental arch were among the most frequently observed conditions in children and adolescents included in the study.

The measurements obtained before treatment, one month after expansion, and six months after expansion demonstrated positive changes in the position of the maxilla following orthopedic traction with a face mask in patients of Group II. The analysis showed an increase in the SNA angle, indicating forward movement of the maxilla, while the SNB angle remained relatively stable. The linear parameter A–N perpendicular also increased, reflecting improvement in the sagittal position of the maxilla, whereas the Pog–N perpendicular value showed a slight posterior shift of the mandibular point.

The data presented in Tables 1 and 2 illustrate the measurements recorded before and after the active phase of orthodontic treatment. In addition to the correction of transverse discrepancies of the dental arches, improvement in maxillary retrusion and elimination of the anterior crossbite were observed. These findings support the clinical justification for using the proposed orthodontic appliances in the corresponding age groups.

Expansion and protraction of the maxilla produced more pronounced skeletal changes in the younger patients of Group I, whose craniofacial growth had not yet been completed. In contrast, patients in Group II required more frequent appliance activation both in the transverse and sagittal directions, and the magnitude of applied force was generally greater than in the first group. Nevertheless, the overall treatment outcomes in the second group were statistically less effective, and relapse of the anomaly was observed in 6.1% of cases (7 patients).

Comparative evaluation of the measurements obtained before and after the active treatment phase confirmed that, along with the correction of transverse discrepancies, the posterior positioning of the maxilla and the associated reverse incisal overlap were successfully corrected. These clinical findings were also supported by changes in skeletal parameters revealed through three-dimensional (3D) diagnostic analyses, which further substantiated the effectiveness of the applied orthodontic appliances in patients with combined dentofacial anomalies.

Overall, the differences observed between the age groups in the degree of maxillary expansion and protraction indicate that orthodontic treatment outcomes are more pronounced in patients with incomplete skeletal growth. Greater improvements were recorded in both transverse and sagittal

dimensions in the younger patient group, despite the higher frequency of appliance activation and the increased force component required in the adolescent group.

These findings suggest that patient age, which is closely related to the stage of skeletal maturation and completion of craniofacial growth, plays a crucial role in predicting orthodontic treatment outcomes and planning therapeutic strategies. Based on the results of the present study, a specialized computer program has been proposed for clinical orthodontic practice to determine the optimal width of dental arches. In addition, a newly developed removable orthodontic appliance designed for combined expansion and protraction of the maxilla has been introduced as a practical treatment model.

Conclusion

The use of innovative removable expansion appliances represents a promising approach to the correction of malocclusion in children and adolescents, particularly during periods of active dentofacial growth. Their application provides opportunities for individualized orthodontic management aimed at correcting transverse discrepancies, optimizing dental arch dimensions, and improving occlusal relationships. The effectiveness of removable expansion therapy is closely associated with accurate clinical and morphological assessment, appropriate selection of appliance design, and systematic monitoring of treatment dynamics. Comprehensive evaluation of facial morphology, dental arch characteristics, occlusal relationships, and functional parameters allows treatment protocols to be adapted to the individual needs and developmental characteristics of pediatric patients. Modern removable expansion appliances may contribute to more controlled orthodontic correction while providing flexibility in treatment planning and facilitating patient adaptation. Their clinical application can create favorable conditions for subsequent orthodontic treatment and support the achievement of stable functional and morphological outcomes.Therefore, the integration of innovative removable expansion technologies with individualized diagnosis, evidence-based treatment planning, and regular clinical assessment may improve the overall effectiveness of orthodontic management in children and adolescents with malocclusion. Further clinical studies with standardized diagnostic criteria and long-term follow-up are warranted to determine the stability of treatment outcomes and refine indications for the use of different removable expansion appliances.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Asrorovna, X. N., Baxriddinovich, T. A., Bustanovna, I. N., Valijon O'g'li, D. S., & Qizi, T. K. F. (2021). Clinical Application Of Dental Photography By A Dentist. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 3(09), 10-13.
2. Bustanovna, I. N. (2024). Hygienic Assessment of The Condition of The Oral Mucosa After Orthopedic Treatment. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 56-61.
3. Bustanovna, I. N. (2024). Complications Arising in the Oral Cavity after Polychemotherapy in Patients with Hemablastoses. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 62-66.
4. Bustanovna, P. I. N. (2024). Further Research the Features of the Use of Metal-Ceramic Structures in Anomalies of Development and Position of Teeth. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 67-71.
5. Ghasemi Darestani, N., Gilmanova, A. I., Al-Gazally, M. E., Zekiy, A. O., Ansari, M. J., Zabibah, R. S., ... & Akhavan-Sigari, R. (2023). Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment. Cell Communication and Signaling, 21(1), 43.
6. Islamova N. B., Sh N. N. STUDY OF CHANGES IN PERIODONTAL DISEASES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN //Conferences. – 2023. – С. 15-17.
7. Islamova, N. B. (2022). CHANGES IN PERIODONTAL TISSUES IN THE POSTMENOPAUSAL PERIOD. In Стоматология-наука и практика, перспективы развития (pp. 240-241).

8. Pallathadka, H., Khaleel, A. Q., Zwamel, A. H., Malathi, H., Sharma, S., Rizaev, J. A., ... & Jawad, M. A. (2024). Multi-Drug Resistance and Breast Cancer Progression via Toll-Like Receptors (TLRs) Signaling. Cell Biochemistry and Biophysics, 1-16.

9. Fakhriddin, C. H. A. K. K. A. N. O. V., Shokhruh, S. A. M. A. D. O. V., & Nilufar, I. S. L. A. M. O. V. A. (2022). ENDOKANAL PIN-KONSTRUKSIYALARNI ISHLATISHDA ASORATLAR VA XATOLAR TAHLILI. JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE, 7(1).

10. Rizaev, J. A., Nazarova, N. S., & Vohidov, E. R. (2024). HOMILADOR AYOLLARDA PARODONT KASALLIKLARI RIVOJLANISHINING PATOGENETIK JIHATLARI. Журнал гуманитарных и естественных наук, (11 [2]), 104-107.

11. RIZAEV, J., & KUBAEV, A. (2020). Preoperative mistakes in the surgical treatment of upper retro micrognatia. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366), 12(1).

12. Kizi, J. O. A., & Bustanovna, I. N. (2024). FAMILIARIZATION WITH THE HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONDITION OF THE ORAL MUCOSA IN ORTHOPEDIC TREATMENT. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 89-96.

13. Ugli, A. A. A., & Bustanovna, I. N. (2024). STUDY OF THE CONDITION OF PARODONT IN PERIODONTITIS IN FETAL WOMEN. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 149-156.

14. Isakulov , sh. R., Rizaev , f. A. (2022). Craniofacial zharohatlarda tibby yordamni tashkillashtirishni takimillashtirish va davolash usullarini yakhshilashga zamonaviy Jondaszow . Journal of Biomedicine and Practice, 7(1). 2022. – T. 7. – No. 1.

15. Jasur Alimdjanovich Rizaev , Nodirjon Kadyrovich Khaidarov , & Sharif Yuldashevich Abdullaev . (2021). CURRENT APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLOSSALGIA (LITERATURE REVIEW). World Bulletin of Public Health, 4, 96-98. Retrieved from https://scholarexpress.net/index.php/wbph/article/view/283

16. Rizaev , Zh., Azimov, A., & Khramova, N. (2021). Prehospital factors influencing the severity of odontogenic diseases purulent-inflammatory diseases and their outcome. Medicine and Innovation, 1(1), 28–31.

17. Isakulov , Sh., & Rizaev , Zh. (2022). CHARACTERISTICS OF COMBINED CRANIOFACIAL TRAUMA IN ADULTS. Magazine dentistry And craniofacial Research , 2(3), 47–50. https://doi.org/10.26739.2181-0966-2021-3-8

18. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151

19. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.314-089.28:616.716.1/.4-073.75

ISLAMOVA Nilufar Bustanovna
PhD, Associate Professor
RANAKULOV Akbar Ikromjon ugli
Clinic resident
Samarkand State Medical University

RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF BONE TISSUE CHANGES IN THE LONG-TERM PERIOD FOLLOWING PROSTHETIC REHABILITATION WITH FIXED DENTAL BRIDGES

For citation: Islamova Nilufar Bustanovna, Ranakulov Akbar Ikromjon ugli. Radiological assessment of bone tissue changes in the long-term period following prosthetic rehabilitation with fixed dental bridges.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391243

ABSTRACT

The article presents the results of a radiological assessment of bone tissue condition in patients during the long-term period following prosthetic rehabilitation with fixed dental bridges. Particular attention was paid to structural changes in the alveolar bone, the condition of supporting tissues, and the patterns of bone remodeling in the area of the abutment teeth. Radiological parameters were analyzed according to the duration of use of the prosthetic constructions. The findings provide an opportunity to assess the characteristics of adaptive and compensatory processes in bone tissue and to determine the diagnostic value of radiological methods for the long-term monitoring of patients after prosthetic treatment.

Keywords: fixed dental bridges, bone tissue, alveolar bone, radiological diagnosis, long-term outcomes, prosthetic treatment, bone remodeling, abutment teeth.

ISLAMOVA Nilufar Bustanovna
PhD, dotsent
RANAQULOV Akbar Ikromjon ugli
Klinik ordinator
Samarqand Davlat
Tibbiyot Universiteti

KO‘PRIKSIMON TISH PROTEZLARI BILAN ORTOPEDIK DAVOLANGAN BEMORLARDA UZOQ MUDDATLI DAVRDA SUYAK TO‘QIMASI HOLATINI RENTGENOLOGIK BAHOLASH

ANNOTATSIYA

Maqolada ko‘priksimon tish protezlari bilan protezlangan bemorlarda uzoq muddatli davrda suyak to‘qimasi holatini rentgenologik baholash natijalari keltirilgan. Tadqiqotda alveolyar suyakning strukturaviy o‘zgarishlari, tayanch to‘qimalarning holati hamda tayanch tishlar sohasida suyak to‘qimasining qayta shakllanish xususiyatlariga asosiy e’tibor qaratilgan. Ortopedik

konstruksiyalardan foydalanish davomiyligiga qarab rentgenologik ko‘rsatkichlarning o‘zgarishi tahlil qilingan. Olingan natijalar protezlashdan keyingi suyak to‘qimasida kechadigan adaptatsion-kompensator jarayonlarning xususiyatlarini baholash hamda bemorlarni dinamik kuzatuvda rentgenologik tekshiruv usullarining diagnostik ahamiyatini aniqlash imkonini beradi.
Kalit so‘zlar: ko‘priksimon protezlar, suyak to‘qimasi, alveolyar suyak, rentgenologik diagnostika, uzoq muddatli natijalar, ortopedik davolash, suyak to‘qimasining qayta shakllanishi, tayanch tishlar

---

ИСЛАМОВА Нилуфар Бустановна
к.м.н., доцент
РАНОКУЛОВ Акбар Икромжон угли
клиник ординатор
Самаркандский государственный
медицинский университет

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В ОТДАЛЁННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ МОСТОВИДНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты рентгенологической оценки состояния костной ткани у пациентов в отдалённые сроки после протезирования мостовидными зубными протезами. Основное внимание уделено изучению структурных изменений альвеолярной кости, состояния опорных тканей и характера ремоделирования костной ткани в области опорных зубов. Проведён анализ рентгенологических показателей в зависимости от длительности эксплуатации ортопедических конструкций. Полученные данные позволяют оценить особенности адаптационно-компенсаторных процессов в костной ткани и определить информативность рентгенологических методов при динамическом наблюдении пациентов после протезирования.
Ключевые слова: мостовидные протезы, костная ткань, альвеолярная кость, рентгенологическая диагностика, отдалённые результаты, ортопедическое лечение, ремоделирование костной ткани, опорные зубы.

The replacement of missing teeth with fixed dental bridges remains an important component of contemporary prosthodontic treatment, as it enables restoration of masticatory function, occlusal relationships, and aesthetic parameters of the dentofacial system. However, the long-term success of prosthetic rehabilitation cannot be determined solely by the functional integrity and clinical condition of the prosthetic construction. The biological response of the supporting tissues, particularly the alveolar bone and periodontal structures surrounding the abutment teeth, represents an equally important criterion for evaluating treatment outcomes [1,2].

Long-term functional loading associated with fixed bridge prostheses may influence the distribution of occlusal forces within the dentoalveolar system and induce adaptive remodeling of the supporting bone. The nature and extent of these changes may depend on several factors, including the length of the edentulous space, the number and periodontal condition of the abutment teeth, occlusal characteristics, prosthetic design, duration of prosthesis use, and individual functional adaptation. Importantly, early structural changes in the supporting bone may remain clinically asymptomatic and therefore cannot always be detected through routine clinical examination alone [2,3].

Particular scientific and clinical significance should therefore be attributed to the assessment of bone tissue during long-term follow-up after prosthetic rehabilitation. Radiological examination provides an objective means of evaluating the structural condition of the alveolar bone, monitoring changes in the supporting tissues, and identifying patterns of bone remodeling associated with prolonged functional loading. A comprehensive radiological assessment may consequently contribute to a more accurate understanding of the biological response to fixed prosthetic treatment.

Despite the widespread use of fixed dental bridges, the long-term radiological characteristics of bone tissue changes following such treatment remain insufficiently systematized. Further investigation is required to clarify the relationship between the duration of prosthesis use and the structural condition of the supporting bone, as well as to determine clinically relevant radiological indicators of favorable or unfavorable tissue adaptation [4,5].

Therefore, the study of the radiological characteristics of bone tissue changes in the long-term period following rehabilitation with fixed dental bridges is of considerable relevance to modern prosthodontics. Systematization of radiological findings, assessment of the dynamics and severity of bone tissue changes, and evaluation of their relationship with the duration of prosthesis functioning may contribute to improving long-term clinical monitoring, diagnostic decision-making, and the prediction of prosthetic treatment outcomes.

The occurrence of cervical or secondary caries under a dental crown was observed in 1.78% of cases. This is higher than the international average (0.4%), but falls within the range of reported values (0–2.7%). The need for endodontic treatment was 4.63%, compared to 0–6% in the international literature. Papillitis, gingivitis, and marginal periodontitis occurred in 1.07% of cases, compared to 0.6% in international studies. At long-term follow-up (up to 5 years), the average rates of marginal periodontal involvement stabilized at 16.96%. Deep cracks, as well as chips and fractures of the veneer, were observed in 5.22% of cases. [1,4,6,7,10]

In dental practice worldwide, there is a high incidence of various orthopedic and orthodontic defects, including forms manifesting as edentulism of varying degrees. The prevalence of edentulism has increased significantly and, according to data, ranges from 35.4% to 62.9%. Despite significant advances in materials science and improvements in the quality of denture fabrication, various authors report that between 0.6% and 12% of patients complain of intolerance to their dentures. Many researchers note that patients using removable dentures exhibit varying levels of adaptive capacity; studying these levels allows for the prediction of the development of intolerance. In the diagnosis and prognosis of denture intolerance, this will provide objective information about the compensatory and adaptive responses that occur during the use of removable dentures and enable the development of preventive measures to enhance the body’s adaptive capabilities [6,7,10].

Thus, there is a need to develop a concept that makes it possible to propose modern methods for the diagnosis, prevention, and treatment of edentulism, which influence the homeostasis of the oral cavity and the body’s overall condition [6,7,10].

Purpose of the study: To examine the radiographic manifestations of pathological changes in periodontal tissues, as well as in the area of the dental arch defect, 5 years after prosthetic restoration.

Research Objectives:

To analyze the medical records and radiographic data of patients who have been using bridge prostheses for an extended period.

To study radiographic changes in the alveolar bone and periodontal tissues around the abutment teeth during long-term use of bridge prostheses.

To determine the frequency and nature of pathological changes detected during radiographic examination (obliteration of the periodontal ligament space, resorption of the interalveolar septa, osteosclerosis, chronic inflammatory processes, etc.).

To analyze the impact of design features and manufacturing defects of bridge prostheses on the condition of abutment teeth and surrounding tissues.

To evaluate the role of functional overload of abutment teeth in the development of pathological changes in periodontal and bone tissues.

To identify the clinical and radiographic signs of complications arising in the long term following the placement of bridge prostheses.

Materials and Methods. As part of this study, a retrospective analysis was conducted of medical records and radiographic images from 107 patients who, for medical reasons, had previously placed bridge prostheses removed, as well as patients who required further orthopedic treatment. The analysis of clinical data was based on a review of medical histories, X-ray images, and diagnostic test

results, which allowed for a comprehensive assessment of the condition of the periodontal tissues and bone structures of the jaws in the areas of the abutment teeth and dental arch defects. [3,5,8]

Women predominated among the examined patients—78 individuals, accounting for 70.10%, while there were 29 men (29.90%). During the radiographic examination, 253 abutment teeth were studied, of which 203 (72.68%) belonged to female patients and 50 (27.32%) to male patients. The ages of the examined patients ranged from 22 to 66 years. Analysis of the age distribution revealed that among women, the most numerous group was in the 41–50 age range (30.88%), whereas among men, patients in the 56–63 age group predominated (55.17%).

All patients included in the study had been using bridge-type orthopedic devices for a long period of time, averaging about 10 years.

An analysis of orthopedic restorations revealed that, among the bridge prostheses studied, the majority were bilaterally supported restorations—72 cases, accounting for 68.56% of the total number of cases.

Various radiographic diagnostic methods were used to conduct the radiographic analysis. Specifically, 52 orthopantomographic images, 134 visiograms, and intraoral periapical radiographs were examined. Based on the diagnostic images obtained, a detailed examination of the condition of 183 abutment teeth was conducted. The use of a comprehensive radiographic examination made it possible to objectively assess the condition of the alveolar ridge bone and the periodontal ligament space, as well as to identify signs of pathological remodeling of bone structures.

The results of the radiographic examination revealed a number of pathological changes in bone and periodontal tissues that occur during long-term use of bridge prostheses. Specifically, cervical caries was diagnosed in 46 teeth, accounting for 25.14% of the cases. Partial, and in some cases complete, obliteration of the periodontal ligament space was identified in 72 cases (39.34%). Intrapulpal cysts were found in three cases (1.64%).

In addition, various forms of chronic periodontitis were identified. The fibrous form was diagnosed in 6 cases (4.92%), the granulating form in 5 cases (2.73%), and the granulomatous form in 4 cases (2.19%). Marginal periodontitis was detected in 31 abutment teeth, accounting for 16.94% of cases. Cystogranulomas were diagnosed in 3 cases (1.64%).

Resorption of the interalveolar septa was observed in 12 cases (5.09%). Concurrently, in 16 cases (8.74%), marked osteosclerosis was observed in the region of the roots of the distal abutments of bridge prostheses, which was radiographically manifested as a narrow zone of bone sclerosis located parallel to the periodontal ligament space. Odontogenic osteomyelitis was diagnosed in 4 cases (2.19%). In addition, radiographic examination revealed structural changes in the alveolar ridge bone between the abutment teeth in 58 cases (59.79%), as well as changes in bone structure in the root regions of the abutment teeth. [3,5,8]

Analysis of radiographic data revealed a number of fabrication defects in bridge prostheses in both the maxilla and mandible. The most common defects in the prosthetic restorations were excessive width of the artificial crown in the region of the tooth neck—in 71 cases (38.79%), insufficient crown space to allow it to extend into the gingival pocket at the junction with the pontic of the bridge—in 54 cases (29.51%), and the absence of the equator of the artificial crown—in 37 cases (20.22%).

Despite the significant advances in modern prosthodontics and the introduction of modern technologies for fabricating bridge prostheses into clinical practice, a number of issues concerning the prevention of complications associated with their use remain insufficiently studied to this day. When determining the indications for the use of bridge prostheses, it is necessary to consider the size and topography of the dental arch defect, the characteristics of the occlusal relationships between the dental arches, and the functional condition of the periodontal tissues.

One of the most common clinical errors in prosthetic treatment is the unjustified expansion of indications for dental bridges in cases of significant dental arch defects, as well as the incorrect selection of the number and placement of abutment teeth. In such clinical situations, the risk of functional traumatic overload of the abutment teeth increases. This pathological process is often

asymptomatic and is detected only in the late stages of the disease, when pronounced destructive changes in the periodontal tissues have already formed and pathological tooth mobility has developed.

According to various authors, functional overload of the abutment teeth leads to the need to remove bridge prostheses in 13–26% of patients. Thus, a significant proportion of complications arising from the use of bridge prostheses is associated precisely with overloading of the abutment teeth and subsequent pathological changes in the periodontal tissues and alveolar bone.

It should be noted that issues related to the early radiographic diagnosis of pathological bone remodeling in the periodontal region of abutment teeth and in the area of the dental arch defect during prosthetic treatment with bridge prostheses supported by intact and pulpectomized teeth have not been sufficiently addressed in the scientific literature. The few studies devoted to this problem address only certain aspects of this pathology, indicating the need for further research in this area.

In this regard, conducting a comprehensive radiographic analysis of bone tissue changes in the area of abutment teeth and defects in the dental arches in patients who have been using bridge prostheses for a long time is of significant scientific and practical interest to modern prosthodontics in the Republic of Uzbekistan.

CONCLUSION

The radiographic study conducted on patients who have used bridge prostheses for a long time revealed the presence of various pathological changes in the bone tissue of the alveolar process and in the periodontal tissues of the abutment teeth.

The most common pathological changes identified were obliteration of the periodontal ligament space (39.34%), cervical caries (25.14%), and various forms of chronic periodontitis, indicating a significant functional impact of bridge prostheses on the abutment teeth and surrounding tissues.

Radiographic analysis revealed resorption of the interalveolar septa (5.09%), osteosclerotic changes in bone tissue (8.74%), as well as structural remodeling of the alveolar ridge bone in the area of the abutment teeth (59.79%), indicating a long-term effect of functional loading on the bony structures of the jaws.

Among the manufacturing defects of bridge prostheses, the most common were excessive width of the artificial crown in the cervical region (38.79%), insufficient space for the crown to be inserted into the gingival pocket (29.51%), and the absence of an equator on the artificial crown (20.22%), which may contribute to the development of pathological changes in periodontal tissues.

It has been established that one of the main causes of complications associated with the use of bridge prostheses is functional overload of the abutment teeth, resulting from an incorrect selection of the number of abutment teeth and an unwarranted expansion of the indications for the use of bridge prostheses.

The results confirm the need for a more thorough clinical and radiographic examination of patients when planning prosthetic treatment, as well as the rational selection of abutment teeth and bridge designs to prevent potential complications.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Asrorovna, X. N., Baxriddinovich, T. A., Bustanovna, I. N., Valijon O'g'li, D. S., & Qizi, T. K. F. (2021). Clinical Application Of Dental Photography By A Dentist. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 3(09), 10-13.
2. Bustanovna, I. N. (2024). Hygienic Assessment of The Condition of The Oral Mucosa After Orthopedic Treatment. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 56-61.
3. Bustanovna, I. N. (2024). Complications Arising in the Oral Cavity after Polychemotherapy in Patients with Hemablastoses. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 62-66.
4. Bustanovna, P. I. N. (2024). Further Research the Features of the Use of Metal-Ceramic Structures in Anomalies of Development and Position of Teeth. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 67-71.

5. Ghasemi Darestani, N., Gilmanova, A. I., Al-Gazally, M. E., Zekiy, A. O., Ansari, M. J., Zabibah, R. S., ... & Akhavan-Sigari, R. (2023). Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment. Cell Communication and Signaling, 21(1), 43.
6. Islamova N. B., Sh N. N. STUDY OF CHANGES IN PERIODONTAL DISEASES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN //Conferences. – 2023. – С. 15-17.
7. Islamova, N. B. (2022). CHANGES IN PERIODONTAL TISSUES IN THE POSTMENOPAUSAL PERIOD. In Стоматология-наука и практика, перспективы развития (pp. 240-241).
8. Pallathadka, H., Khaleel, A. Q., Zwamel, A. H., Malathi, H., Sharma, S., Rizaev, J. A., ... & Jawad, M. A. (2024). Multi-Drug Resistance and Breast Cancer Progression via Toll-Like Receptors (TLRs) Signaling. Cell Biochemistry and Biophysics, 1-16.
9. Fakhriddin, C. H. A. K. K. A. N. O. V., Shokhruh, S. A. M. A. D. O. V., & Nilufar, I. S. L. A. M. O. V. A. (2022). ENDOKANAL PIN-KONSTRUKSIYALARNI ISHLATISHDA ASORATLAR VA XATOLAR TAHLILI. JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE, 7(1).
10. Rizaev, J. A., Nazarova, N. S., & Vohidov, E. R. (2024). HOMILADOR AYOLLARDA PARODONT KASALLIKLARI RIVOJLANISHINING PATOGENETIK JIHATLARI. Журнал гуманитарных и естественных наук, (11 [2]), 104-107.
11. RIZAEV, J., & KUBAEV, A. (2020). Preoperative mistakes in the surgical treatment of upper retro micrognatia. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366), 12(1).
12. Kizi, J. O. A., & Bustanovna, I. N. (2024). FAMILIARIZATION WITH THE HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONDITION OF THE ORAL MUCOSA IN ORTHOPEDIC TREATMENT. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 89-96.
13. Ugli, A. A. A., & Bustanovna, I. N. (2024). STUDY OF THE CONDITION OF PARODONT IN PERIODONTITIS IN FETAL WOMEN. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 149-156.
14. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151
15. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.
16. Alimdjanovich RJ, Khairullaevna ON, Normuratovich NA CORRECTION OF PSYCHOLOGICAL STRESS IN CHILDREN WITH NON-PHARMACOLOGICAL METHODS OF DENTAL ADMISSION //Archive of Conferences. – 2021. – S. 108-114.
17. Rizaev JA, Maeda H., Khramova NV Plastic surgery for the defects in the maxillofacial region after surgical resection of benign tumors //Annals of Cancer Research and Therapy. – 2019. – T. 27. – no. 1. – pp. 22-23.
18. Rizaev , Zh. A. The role of the oral immune system when patients are infected with the SARS-COV-2 coronavirus / Zh. A. Rizaev , E. A. Rizaev , A. S. Kubaev // Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. – 2020. – No. 3. – P. 67-69. – EDN GBYVTK.
19. Isakulov Sh . R. , Rizaev AND . A. K raniofacial heathatlarda tibby yordamni tashkilashtirishni takimillashtirish va davolash usullarini yakhshilashga zamonaviy Jondaszow // Journal of Biomedicine and Practice. – 2022. – T. 7. – No. 1.
20. J. A. Rizaev ., A. A. Shodmonov . EditorJournals and Conferences . (2022, October 2). DENTAL IMPLANTATION USING COMPUTER SOFTWARE FOR ACCURATE

PLACEMENT AND LONG-TERM PROSTHETIC RESULTS. https://doi.org/10.17605/OSF.IO/DKC6W 19 .

21. J. A. Rizaev , & A. A. Shodmonov . (2022). OPTIMIZATION OF THE SURGICAL STAGE OF DENTAL IMPLANTATION BASED ON COMPUTER MODELING. World Bulletin of Public Health, 15, 11-13

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.31:616.379-008.61

KOSIMOVA Dilafruz Mahmadamin kizi
Samarkand State Medical University
Assistant, Department of Orthopedic Dentistry
Samarkand, Uzbekistan
ABDULLAYEVA Malikabonu Umedjanovna
2nd year clinic resident of the Department of Orthopedic Dentistry
Samarkand State Medical University, Samarkand

IDENTIFICATION OF PARADONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE BASED ON DENTAL X-RAY IMAGES: PROSPECTS FOR A DIAGNOSTIC APPROACH AND CLINICAL APPLICATION

For citation: Kosimova D.M., Abdullayeva M.U. Identification of periodontal diseases in patients with type 2 diabetes mellitus using artificial intelligence based on dental X-ray images: prospects for a diagnostic approach and clinical application

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391256

ABSTRACT

The interrelationship between type 2 diabetes mellitus and periodontal diseases is a significant area of focus in modern dentistry and diabetology. For such patients, the timely detection of pathological changes in periodontal tissues and the objective assessment of disease severity are clinically important. Dental radiographic images allow for the evaluation of alveolar bone and other radiological markers; however, image interpretation can be subject to variations based on specialist experience and inter-observer differences. Artificial intelligence technologies are expanding the capabilities for the automated extraction and classification of diagnostic information from dental radiographs. This article analyzes the theoretical and methodological foundations of using artificial intelligence to detect periodontal diseases in patients with type 2 diabetes based on dental radiographs, the stages of developing a diagnostic model, criteria for comparison with expert assessments, and prospects for clinical application. As the research is ongoing, neither actual clinical results nor artificially generated statistical metrics are presented.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, periodontal diseases, dental radiography, artificial intelligence, diagnostics, diagnostic accuracy, machine learning, deep learning, ROC-AUC.

QOSIMOVA Dilafruz Mahmadamin qizi
Samarqand Davlat tibbiyot Universiteti
Ortopedik Stomatologiya kafedrasi assistenti
Samarqand, O‘zbekiston.
ABDULLAYEVA Malikabonu Umedjanovna
Ortopedik stomatologiya kafedrasining 2-kurs klinik ordinatori
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti, Samarqand

2-TIP QANDLI DIABET BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA PARADONTAL KASALLIKLARNI DENTAL RENTGEN TASVIRLARI ASOSIDA SUN’IY INTELLEKT YORDAMIDA ANIQLASH: DIAGNOSTIK YONDASHUV VA KLINIK QO‘LLASH ISTIQBOLLARI

ANNOTATSIYA

2-tip qandli diabet va paradontal kasalliklar o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik zamonaviy stomatologiya va diabetologiyaning muhim yo‘nalishlaridan biridir. Bunday bemorlarda paradontal to‘qimalardagi patologik o‘zgarishlarni o‘z vaqtida aniqlash va kasallik og‘irlik darajasini obyektiv baholash klinik jihatdan muhim. Dental rentgen tasvirlari alveolyar suyak va boshqa radiologik belgilarni baholash imkonini beradi, biroq tasvirlarni talqin qilishda mutaxassis tajribasi va baholashlararo farq mavjud bo‘lishi mumkin. Sun’iy intellekt texnologiyalari dental rentgen tasvirlaridan diagnostik axborotni avtomatlashtirilgan tarzda ajratish va tasniflash imkoniyatlarini kengaytirmoqda. Ushbu maqolada 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda paradontal kasalliklarni dental rentgen tasvirlari asosida sun’iy intellekt yordamida aniqlashning nazariy va metodologik asoslari, diagnostik modelni yaratish bosqichlari, ekspert bahosi bilan taqqoslash mezonlari hamda klinik qo‘llash istiqbollari tahlil qilinadi. Tadqiqot hali yakunlanmaganligi sababli real klinik natijalar yoki sun’iy ravishda yaratilgan statistik ko‘rsatkichlar keltirilmaydi.

Kalit so‘zlar: 2-tip qandli diabet, paradontal kasalliklar, dental rentgen, sun’iy intellekt, diagnostika, diagnostik aniqlik, mashinali o‘qitish, chuqur o‘qitish, ROC-AUC.

КОСИМОВА Дилафруз Махмадамин кизи
Самаркандский государственный медицинский университет
Ассистент кафедры ортопедической стоматологии
Самарканд, Узбекистан.
АБДУЛЛАЕВА Маликабону Умеджановна
Клиник ординатор 2 курса кафедры
ортопедической стоматологии
Самаркандский государственный медицинский университет

ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРАДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА НА ОСНОВЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕНТГЕНОВСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

АННОТАЦИЯ

Взаимосвязь между сахарным диабетом 2 типа и заболеваниями пародонта является одной из важных областей современной стоматологии и диабетологии. У таких пациентов своевременное выявление патологических изменений в тканях пародонта и объективная оценка тяжести заболевания имеют важное клиническое значение. Рентгеновские снимки зубов позволяют оценить альвеолярную кость и другие рентгенологические признаки, однако могут существовать различия в опыте специалистов и межэкспертные различия в интерпретации изображений. Технологии искусственного интеллекта расширяют возможности автоматизированного извлечения и классификации диагностической информации из рентгеновских снимков зубов. В данной статье анализируются теоретические и методологические основы обнаружения заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основе рентгеновских снимков зубов с использованием искусственного интеллекта, этапы создания диагностической модели, критерии сравнения с экспертной оценкой и перспективы клинического применения. Поскольку исследование еще не завершено, реальные клинические результаты или искусственно созданные статистические показатели не представлены.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, пародонтит, рентгенография зубов, искусственный интеллект, диагностика, точность диагностики, машинное обучение, глубокое обучение, ROC-AUC.

KIRISH

2-tip qandli diabet organizmning ko‘plab tizimlariga ta’sir ko‘rsatadigan surunkali metabolik kasallik bo‘lib, og‘iz bo‘shlig‘i salomatligi bilan ham uzviy bog‘liq. Diabetes va paradontal kasalliklar o‘rtasidagi munosabatlar bo‘yicha xalqaro konsensuslarda ikki holat o‘rtasida ikki tomonlama bog‘liqlik mavjudligi qayd etilgan[1].

Paradontal kasalliklarning og‘ir shakllari tishlarni ushlab turuvchi to‘qimalar va alveolyar suyakdagi patologik o‘zgarishlar bilan kechishi mumkin. Shu sababli kasallikni o‘z vaqtida aniqlash, og‘irlik darajasini baholash va dinamik kuzatuv stomatologik yordam sifatini oshirishda muhim[2].

Dental rentgenografiya paradontal to‘qimalarning holatini, ayniqsa alveolyar suyak darajasi va suyak rezorbsiyasi bilan bog‘liq o‘zgarishlarni baholashda muhim diagnostik vositadir. Shu bilan birga, rentgen tasvirlarini talqin qilish shifokor tajribasi va tasvir sifatiga bog‘liq bo‘lishi mumkin[2,3].

Sun’iy intellekt, xususan mashinali va chuqur o‘qitish algoritmlari, tibbiy tasvirlardan diagnostik belgilarni avtomatik ajratib olish va tasniflash imkonini beradi. Zamonaviy sistematik sharhlar radiografik SI modellarida istiqbolli natijalarni ko‘rsatgan bo‘lsa-da, reference standardlarning farqlanishi, tashqi validatsiyaning cheklanganligi va ma’lumotlar sifati umumlashtiriluvchanlikni cheklashi mumkinligini ko‘rsatmoqda [3,4].

STARD-SI tavsiyalari SI asosidagi diagnostik aniqlik tadqiqotlarida dataset, indeks test, reference standard, baholash, algoritmik bias va fairness kabi jihatlarni shaffof ko‘rsatishni tavsiya qiladi[5,6].

TADQIQOTNING MAQSADI

2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda dental rentgen tasvirlari asosida paradontal kasalliklarni aniqlash va ularning og‘irlik darajasini baholashda sun’iy intellektdan foydalanishning diagnostik imkoniyatlarini ilmiy-metodologik jihatdan asoslash.

TADQIQOT VAZIFALARI

1. 2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda paradontal kasalliklarning diagnostik xususiyatlarini o‘rganish.
2. Dental rentgen tasvirlarida paradontal kasallikka xos asosiy diagnostik belgilarni aniqlash.
3. Dental rentgen tasvirlari asosida sun’iy intellekt modeli uchun ma’lumotlar bazasini shakllantirish.
4. Tasvirlarni ekspert-stomatologlar tomonidan mustaqil baholash tizimini ishlab chiqish.
5. Ekspertlar xulosasini reference standard sifatida shakllantirish.
6. Sun’iy intellekt diagnostik xulosalarini ekspert baholari bilan taqqoslash.
7. SI diagnostik modelining sezgirligi, spetsifikligi, aniqligi, F1-mezoni, ROC-AUC va Cohen’s kappa ko‘rsatkichlarini baholash.
8. Modelning klinik qo‘llash imkoniyatlari va cheklovlarini aniqlash.

MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqot diagnostik aniqlikni baholashga yo‘naltirilgan bo‘lib, 2-tip qandli diabet tashxisi mavjud bemorlarning dental rentgen tasvirlarini tahlil qilishni nazarda tutadi.

Tadqiqot ma’lumotlari

Tadqiqot uchun belgilangan mezonlarga javob beruvchi bemorlarning dental rentgen tasvirlari tanlanadi. Tasvirlarning texnik sifati, diagnostik qiymati va zarur klinik ma’lumotlarning mavjudligi baholanadi. Ma’lumotlar bazasi shakllantirilganda bemorning shaxsiy identifikatsion ma’lumotlari olib tashlanadi. Tasvirlardan foydalanish tegishli bioetik talablar va maxfiylik tamoyillari asosida amalga oshiriladi.

Ekspert baholashi

Dental rentgen tasvirlari kamida ikki nafar malakali stomatolog yoki paradontolog tomonidan mustaqil ravishda baholanadi. Ekspertlar paradontal kasallik mavjudligi, kasallik mavjud emasligi,

patologik o‘zgarishlarning og‘irlik darajasi, alveolyar suyakdagi o‘zgarishlar va tasvirning diagnostik sifatini baholashi mumkin. Kelishmovchilik mavjud bo‘lganda oldindan belgilangan mezon asosida yakuniy reference standard shakllantiriladi.

Sun’iy intellekt modeli

Dental rentgen tasvirlarini avtomatlashtirilgan tahlil qilish uchun sun’iy intellekt modeli ishlab chiqilishi yoki mos diagnostik modeldan foydalanilishi rejalashtiriladi. Jarayon ma’lumotlarni tayyorlash, tasvirlarni belgilash, modelni o‘qitish, validatsiya, mustaqil test va ekspert xulosasi bilan taqqoslash bosqichlarini o‘z ichiga oladi.

1-rasm. Tadqiqotning rejalashtirilgan diagnostik ish jarayoni

Dental rentgen	**Ekspert bahosi**	**Reference standard**	**SI modeli**
Validatsiya	**Mustaqil test**	**SI–ekspert taqqoslash**	**Statistik tahlil**

DIAGNOSTIK SAMARADORLIKNI BAHOLASH

Sun’iy intellekt natijalari ekspertlar tomonidan shakllantirilgan reference standard bilan taqqoslanadi. Asosiy diagnostik ko‘rsatkichlar Sensitivity, Specificity, Accuracy, F1-score, ROC-AUC, Cohen’s kappa va 95% ishonch oralig‘ini o‘z ichiga oladi. Diagnostik aniqlik ko‘rsatkichlari klinik kontekst, target populyatsiya va reference standardga bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Ko‘rsatkich	Nimani baholaydi	Asosiy ma’lumot	Holati
Sensitivity	Kasallik mavjud holatlarni to‘g‘ri aniqlash	TP, FN	Rejalashtirilgan
Specificity	Kasallik mavjud bo‘lmagan holatlarni to‘g‘ri aniqlash	TN, FP	Rejalashtirilgan
Accuracy	Umumiy to‘g‘ri tasniflash	TP, TN, FP, FN	Rejalashtirilgan
F1-score	Precision va recall muvozanati	Precision, Recall	Rejalashtirilgan
ROC-AUC	Diskriminatsion qobiliyat	ROC egri chizig‘i	Rejalashtirilgan
Cohen’s kappa	SI va ekspert baholari mosligi	Kategorik baholash	Rejalashtirilgan
95% CI	Baholash noaniqligi	Statistik hisoblash	Rejalashtirilgan

2-rasm. Diagnostik tasniflashning 2×2 matritsasi

	Ekspert: kasallik bor	**Ekspert: kasallik yo‘q**
SI: kasallik bor	TP — to‘g‘ri musbat	FP — noto‘g‘ri musbat
SI: kasallik yo‘q	FN — noto‘g‘ri manfiy	TN — to‘g‘ri manfiy

KLINIK AHAMIYATI

Sun’iy intellektdan foydalanishning maqsadi shifokorni almashtirish emas, balki diagnostik jarayonda qo‘shimcha yordamchi vosita yaratishdan iborat. Dental rentgen tasvirlarining katta hajmini dastlabki skrining qilishda avtomatlashtirilgan tahlil klinik ish jarayonini optimallashtirish imkoniyatiga ega bo‘lishi mumkin.

2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda paradontal kasalliklar bilan diabet o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik sababli stomatologik nazorat muhim. Biroq SI xulosasi klinik tekshiruv, anamnez va boshqa diagnostik ma’lumotlardan ajratilgan holda yakuniy tashxis sifatida qaralmasligi kerak.

MUHOKAMA

Dental radiologik tasvirlarni sun’iy intellekt yordamida tahlil qilish stomatologik diagnostikaning istiqbolli yo‘nalishlaridan biridir. Paradontal kasalliklarni aniqlashda faqat yuqori aniqlik ko‘rsatkichining o‘zi yetarli emas. Model qanday ma’lumotlar asosida o‘qitilgani, bemorlar qanday tanlangani, tasvirlar qanday belgilanganligi, reference standard qanday shakllantirilgani va modelning mustaqil ma’lumotlar to‘plamida qanday ishlashi ham muhim.

Mavjud sistematik sharhlar radiografik AI modellarida diagnostik ko‘rsatkichlar istiqbolli bo‘lsa-da, metodologik heterojenlik, tashqi validatsiyaning kamligi va reference standardlarning farqlanishi umumlashtiriluvchanlikni cheklashi mumkinligini ko‘rsatadi.

Shu nuqtai nazardan, ushbu tadqiqotda ekspert bahosini reference standard sifatida qo‘llash va SI natijalarini Sensitivity, Specificity, Accuracy, F1-score, ROC-AUC hamda Cohen’s kappa orqali baholash diagnostik modelni kompleks tahlil qilish imkonini beradi.

XULOSA

2-tip qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda paradontal kasalliklarni dental rentgen tasvirlari asosida aniqlashda sun’iy intellektdan foydalanish zamonaviy diagnostikaning istiqbolli yo‘nalishlaridan biridir. SI tizimini klinik amaliyotga joriy etishdan oldin uning diagnostik aniqligi, ekspert bahosi bilan mosligi, mustaqil test ma’lumotlaridagi ishlash samaradorligi va klinik qo‘llash imkoniyatlarini kompleks baholash zarur.

Mazkur tadqiqot doirasida ekspert bahosi reference standard sifatida olinib, SI natijalari Sensitivity, Specificity, Accuracy, F1-score, ROC-AUC va Cohen’s kappa ko‘rsatkichlari orqali baholanadi. Tadqiqot yakunlangunga qadar real klinik natijalar, p-qiymatlar yoki sun’iy ravishda yaratilgan statistik ko‘rsatkichlar kiritilmaydi.

REFERENCES| СНОСКИ | IQTIBOSLAR:

1. Asrorovna, X. N., Baxriddinovich, T. A., Bustanovna, I. N., Valijon O’g’li, D. S., & Qizi, T. K. F. (2021). Clinical Application Of Dental Photography By A Dentist. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 3(09), 10-13.
2. Bustanovna, I. N. (2024). Hygienic Assessment of The Condition of The Oral Mucosa After Orthopedic Treatment. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 56-61.
3. Bustanovna, I. N. (2024). Complications Arising in the Oral Cavity after Polychemotherapy in Patients with Hemablastoses. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 62-66.
4. Bustanovna, P. I. N. (2024). Further Research the Features of the Use of Metal-Ceramic Structures in Anomalies of Development and Position of Teeth. International Journal of Scientific Trends, 3(3), 67-71.
5. Ghasemi Darestani, N., Gilmanova, A. I., Al-Gazally, M. E., Zekiy, A. O., Ansari, M. J., Zabibah, R. S., ... & Akhavan-Sigari, R. (2023). Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment. Cell Communication and Signaling, 21(1), 43.
6. Islamova N. B., Sh N. N. STUDY OF CHANGES IN PERIODONTAL DISEASES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN //Conferences. – 2023. – С. 15-17.
7. Islamova, N. B. (2022). CHANGES IN PERIODONTAL TISSUES IN THE POSTMENOPAUSAL PERIOD. In Стоматология-наука и практика, перспективы развития (pp. 240-241).
8. Pallathadka, H., Khaleel, A. Q., Zwamel, A. H., Malathi, H., Sharma, S., Rizaev, J. A., ... & Jawad, M. A. (2024). Multi-Drug Resistance and Breast Cancer Progression via Toll-Like Receptors (TLRs) Signaling. Cell Biochemistry and Biophysics, 1-16.
9. Fakhriddin, C. H. A. K. K. A. N. O. V., Shokhruh, S. A. M. A. D. O. V., & Nilufar, I. S. L. A. M. O. V. A. (2022). ENDOKANAL PIN-KONSTRUKSIYALARNI ISHLATISHDA ASORATLAR VA XATOLAR TAHLILI. JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE, 7(1).
10. Rizaev, J. A., Nazarova, N. S., & Vohidov, E. R. (2024). HOMILADOR AYOLLARDA PARODONT KASALLIKLARI RIVOJLANISHINING PATOGENETIK JIHATLARI. Журнал гуманитарных и естественных наук, (11 [2]), 104-107.
11. RIZAEV, J., & KUBAEV, A. (2020). Preoperative mistakes in the surgical treatment of upper retro micrognatia. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366), 12(1).
12. Kizi, J. O. A., & Bustanovna, I. N. (2024). FAMILIARIZATION WITH THE HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONDITION OF THE ORAL MUCOSA IN ORTHOPEDIC TREATMENT. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 89-96.

13. Ugli, A. A. A., & Bustanovna, I. N. (2024). STUDY OF THE CONDITION OF PARODONT IN PERIODONTITIS IN FETAL WOMEN. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 4(05), 149-156.
14. Chapple I.L.C., Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. Journal of Periodontology. 2013;84(4 Suppl):S106–S112. doi:10.1902/jop.2013.1340011.
15. Chapple I.L.C., et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. Journal of Clinical Periodontology. 2018.
16. Kosimova D. Conditioning of periodontal tissues in the context of periodontitis. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies. 2024;4(12):362–367. DOI: 10.71337/inlibrary.uz.eijmrms.60864.
17. Kosimova D. Comprehensive treatment generalized periodontitis and clinical and radiological evaluation of effectiveness. International Journal of Advanced Research in Education, Technology and Management. 2024;3(9):108–116.
18. Kosimova D. Modern aspects of dissection in dentistry. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies. 2024;4(12):324–330. DOI: 10.55640/eijmrms-04-12-56.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

ULASHEV Shuxrat Maxmudovich
Samarkand State Medical University
KHUSHVAKOVA Nilufar Djurakulovna
Samarkand State Medical University
KHAMRAKULOVA Nargiza Orzuevna
Samarkand State Medical University

ACUTE RHINOSINUSITIS AND ORBITAL COMPLICATIONS IN CHILDREN

For citation: Ulashev Shuxrat Maxmudovich, Khushvakova Nilufar Djurakulovna, Khamrakulova Nargiza Orzuevna. Acute rhinosinusitis and orbital complications in children.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391274

ABSTRACT

This study aimed to analyze clinical factors that predict the development of SPOAs and to identify the characteristics of patients who have a poor response to antibiotic treatment and require surgical treatment. Methods: In an observational retrospective study, we reviewed 78 children (<18 years) with a diagnosis of periorbital cellulitis and subperiosteal orbital abscess between 2005-2020 at regional multidisciplinary children medical centre. Results: The mean age of the patients in this study was 8.25 years and 44 (56.4%) with a sex ratio of 2:0. 41 patients (52.6%) had surgical drainage, and 36 (46.1%) received antibiotic therapy only. The factors associated on bivariate analysis with abscess formation were chemosis (p=0.04), diplopia (p = 0.01), proptosis (p < 0.01), fever (p=0.02). On multivariate analysis, younger age, fever and proptosis were independent factors that predicted abscess formation. Conclusions: The most important factor in predicting the failure of antibiotic treatment of sinusitis-related periorbital infections is abscess formation. Patients with younger age, fever and proptosis are prone to develop subperiosteal orbital abscesses.

Keywords: pediatrics, age, orbital cellulitis, subperiosteal abscess, rhinosinusitis.

ULASHEV Shuxrat Maxmudovich
Samarkand davlat tibbiyot universiteti
KHUSHVAKOVA Nilufar Djurakulovna
Samarkand davlat tibbiyot universiteti
KHAMRAKULOVA Nargiza Orzuevna
Samarkand davlat tibbiyot universiteti

BOLALARDA O`TKIR RINOSINUSIT VA ORBITAL ASORATLAR

ANNOTATSIYA

Tadqiqot maqsadi. Ushbu tadqiqot subperiostal orbital huppozlar (SPOH) rivojlanishini bashorat qiluvchi klinik omillarni tahlil qilish hamda antibiotiklar bilan davolashga yetarli javob bermaydigan va jarrohlik davolashni talab qiladigan bemorlarning xususiyatlarini aniqlashga qaratilgan. Usullar. Retrospektiv kuzatuv tadqiqotida 2005–2020-yillar davomida Samarqand viloyati ko‘p tarmoqli

bolalar tibbiyot markazida periorbital asorat va subperiostal orbital huppoz tashxisi bilan davolangan 18 yoshgacha bo‘lgan 78 nafar bolaning tibbiy hujjatlari ko‘rib chiqildi. Natijalar. Bemorlarning o‘rtacha yoshi 8,25 yilni tashkil etdi, 44 nafari (56,4%) o‘g‘il bolalar edi. 41 nafar (52,6%) bemorda jarrohlik drenajlash amalga oshirildi, 36 nafar (46,1%) bemor esa faqat antibiotikoterapiya oldi. Ikki omilli tahlilda huppoz shakllanishi bilan xemoz (p=0,04), diplopiya (p=0,01), proptoz (p<0,01) va isitma (p=0,02) o‘rtasida bog‘liqlik aniqlandi. Ko‘p omilli tahlilda kichik yosh, isitma va proptoz abssess shakllanishini mustaqil bashorat qiluvchi omillar bo‘ldi. Xulosa. Sinusit bilan bog‘liq periorbital infeksiyalarda antibiotikoterapiya samarasizligini bashorat qiluvchi eng muhim omil huppoz shakllanishidir. Kichik yoshdagi, isitmasi va proptozi mavjud bemorlarda subperiostal orbital huppoz rivojlanishiga moyillik yuqori.

Kalit so‘zlar: pediatriya, yosh, orbital sellulit, subperiostal abssess, rinosinusit.

УЛАШЕВ Шухрат Махмудович
Самаркандский государственный медицинский университет
ХУШВАКОВА Нилуфар Джуракуловна
Самаркандский государственный медицинский университет
ХАМРАКУЛОВА Наргиза Орзуевна
Самаркандский государственный медицинский университет

ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ И ОРБИТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ

АННОТАЦИЯ

Цель: проанализировать клинические факторы, прогнозирующие развитие субпериостальных орбитальных абсцессов, и определить особенности пациентов с недостаточным ответом на антибиотикотерапию, нуждающихся в хирургическом лечении. Материал и методы: в ретроспективном наблюдательном исследовании изучены медицинские документы 78 детей младше 18 лет с периорбитальными осложнениями и субпериостальным орбитальным абсцессом, лечившихся в Самаркандском областном многопрофильном детском медицинском центре в 2005–2020 годах. Результаты: средний возраст составил 8,25 года; 44 пациента (56,4%) были мальчиками. Хирургическое дренирование выполнено у 41 пациента (52,6%), только антибиотикотерапию получили 36 пациентов (46,1%). При двухфакторном анализе образование абсцесса было связано с хемозом (p = 0,04), диплопией (p = 0,01), проптозом (p < 0,01) и лихорадкой (p = 0,02). При многофакторном анализе младший возраст, лихорадка и проптоз были независимыми факторами, прогнозирующими формирование абсцесса. Заключение: образование абсцесса является наиболее важным фактором, прогнозирующим неэффективность антибиотикотерапии периорбитальных инфекций, связанных с синуситом. Дети младшего возраста с лихорадкой и проптозом более склонны к развитию субпериостального орбитального абсцесса.

Ключевые слова: педиатрия, возраст, орбитальный целлюлит, субпериостальный абсцесс, риносинусит.

KIRISH

Subperiostal orbital abssesslar (SPOA) bolalarda ko‘z qovog‘i va periorbital teri selluliti bilan kechishi sababli doimo shoshilinch jarrohlik holati sifatida qaralgan [1,2]. Bolalardagi SPOA va orbital sellulit infeksion jarayon bo‘lib, abssess bo‘shlig‘i periorbita bilan lamina papyracea oralig‘ida joylashadi deb hisoblanadi. Infeksiya ko‘pincha yuqori jag‘ sinusitidan tarqaladi, biroq ayrim mualliflar yondosh kranial, orbital va yuz tuzilmalari orqali tomir yo‘li bilan tarqalish ham mumkinligini ta’kidlaydilar [3–5].

Asoratlar xavfi tufayli SPOH o‘z vaqtida va samarali davolashni talab qiladi [3,4]. Eng ko‘p uchraydigan asoratlarga ko‘rishning yo‘qolishi, endoftalmit, intrakranial tarqalish (masalan, meningit, miya abssessi, serebrit), kavernoz sinus trombozi va o‘lim kiradi [5,6].

SPOH tashxisi odatda klinik tekshiruv va radiologik ma’lumotlar asosida qo‘yiladi. Tashxis tasdiqlangach, davolash usulini tanlash munozarali masala bo‘lishi mumkin. Jumladan, bolalardagi SPOAni dori vositalari bilan yoki jarrohlik yo‘li bilan davolash masalasi muhokama qilinadi [6,7]. Yana bir masala — jarrohlik kirish usulini tanlashdir.

Ushbu tadqiqotning maqsadi SPOH rivojlanishini bashorat qiluvchi klinik omillarni tahlil qilish hamda antibiotiklar bilan davolashga yomon javob beradigan va jarrohlik davolashni talab qiladigan bemorlarning xususiyatlarini aniqlashdan iborat.

MATERIALLAR VA USULLAR

Biz 2005–2020-yillarda hududiy ko‘p tarmoqli bolalar tibbiyot markazida orbital infeksiyalar sababli davolangan 18 yoshgacha bo‘lgan bemorlarning tibbiy hujjatlarini retrospektiv o‘rgandik. Barcha bemorlar dastlab orbital infeksiya sababli bolalar shoshilinch yordam bo‘limiga murojaat qilgan. Orbital infeksiya va unga hamroh sinusit tashxisini tasdiqlash uchun barcha bemorlarda orbita yoki burun yondosh bo‘shliqlarining kompyuter tomografiyasi (KT) bajarilgan.

Subperiostal huppos KTda suyuqlik zichligidagi o‘choq yoki halqasimon kontrastlanish mavjudligi, ya’ni avvalgi sellulitning suyuqlanishini ko‘rsatuvchi belgi sifatida ta’riflandi. Travma yoki jarrohlikdan keyin rivojlangan orbital sellulit holatlari, shuningdek ko‘zning anatomik anomaliyalari, immunosupressiv holatlar va xavfli o‘smalari bo‘lgan bemorlar tadqiqotdan chiqarildi.

Qabul vaqtida ko‘rish qobiliyati buzilgan, kavernoz sinus yoki intrakranial zararlanish belgilari mavjud bemorlarga shoshilinch jarrohlik drenajlash o‘tkazildi. Qolgan bemorlarda boshlang‘ich davolash sifatida antibiotiklar qo‘llanildi. Faqat dori vositalari bilan davolanayotgan bemorlarda davolash samara bermasa (jumladan, isitma yoki periorbital shish saqlanib qolsa), simptomlar kuchaysa yoki asoratlar (ko‘rishdagi o‘zgarishlar, kavernoz sinus trombozi, intrakranial zararlanishlar) rivojlansa, jarrohlik ko‘rsatmasi belgilandi.

Jarrohlik kirish usuli SPOA joylashuviga qarab tanlandi. Abssess orbitaning medial qismida joylashganda transnazal endoskopik usul qo‘llanildi. SPOH preseptal sohani qamrab olib, endoskopik drenajlash imkoniyati bo‘lmaganda tashqi kirish usuli tanlandi. Yuqori-lateral abssess sezilarli darajada kengaygan hollarda kombinatsiyalangan usul qo‘llanildi.

NATIJALAR

Orbital sellulitli 78 nafar bemorning tavsifi 1-jadvalda keltirilgan. Bolalarning yoshi 0,8 yoshdan 18 yoshgacha bo‘lib, o‘rtacha yosh 8,25 yilni tashkil etdi. Kasallik eng ko‘p 4–8 yosh oralig‘ida uchradi. 44 nafar bemor (56,4%) o‘g‘il bolalar bo‘lib, o‘g‘il va qiz bolalar nisbati 2,0:1 ni tashkil etdi. 62 nafarida (79,5%) murojaat vaqtida yoki undan keyin isitma kuzatildi. Proptoz 34 (43,6%), xemoz 26 (33,3%), ko‘rishning buzilishi 11 (14,1%) va diplopiya 29 (37,2%) bemorda qayd etildi. Subperiostal yoki boshqa orbital abssesslar 45 (57,7%) bemorda mavjud edi.

4. jadval.

Demografik tavsif

Ko‘rsatkich	Birlik	Jami (N=78)
Yosh (yil)	O‘rtacha ± SD	8,25 ± 5,93
Yosh diapazoni (yil)	Min–Max	0,8–18
Patologiya tomoni: ikki tomonlama	n (%)	6 (7,7%)
O‘ng tomon	n (%)	31 (39,7%)
Chap tomon	n (%)	41 (52,6%)
Jins: o‘g‘il	n (%)	44 (56,4%)
Qiz	n (%)	34 (43,6%)
Patologiya turi: subperiostal abssess	n (%)	49 (62,8%)

Ko‘rsatkich	Birlik	Jami (N=78)
Subperiostal sellulit	n (%)	29 (37,2%)
Jarrohlik davolash: bajarilmagan	n (%)	37 (48,4%)
Bajarilgan	n (%)	41 (52,6%)
Jarrohlik turi: endoskopik	n (%)	21 (51,2%)
Tashqi usul	n (%)	20 (48,7%)

Har bir bemorda zararlangan sinuslar KT tasvirlari bo‘yicha hisoblandi. Uchrash chastotasi kamayib borish tartibida yuqori jag‘, g‘alvirsimon, peshona va ponasimon sinuslar zararlangan. Intrakranial asoratlar 2 nafar (2,6%) bemorda aniqlandi: birida epidural abssess, ikkinchisida peshona bo‘lagi abssessi.

Jami 41 nafar (52,6%) bemorda jarrohlik amaliyoti bajarildi. Ko‘rish o‘tkirligining pasayishi, ko‘z harakatlarining cheklanishi yoki intrakranial asoratlar mavjudligi sababli 21 nafar (51,2%) bemor darhol operatsiyaga yo‘naltirildi. Qolgan 20 nafar (48,7%) bemorda antibiotikoterapiyadan o‘rtacha 5,87 kun o‘tgach jarrohlik bajarildi. Operatsiya qilingan 41 bemorning 21 nafarida (51,2%) transnazal endoskopik, 20 nafarida (48,7%) tashqi kirish usuli qo‘llanildi. Davolashdan so‘ng barcha bemorlar sog‘aydi. Uzoq muddatli jarrohlik asoratlari, qoldiq nuqsonlar yoki intrakranial asoratlar kuzatilmadi. 41 nafar bemorda antibiotikoterapiyaga javob yetarli bo‘lmagani sababli jarrohlik drenajlash talab qilindi. Jarrohlik zarurati bilan jins, proptoz, oftalmoplegiya, xemoz, isitma, diplopiya, ko‘rish holati, yosh (≤7 va ≥7 yosh) hamda abssess shakllanishi kabi klinik ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlik tahlil qilindi.

Jarrohlik zaruratini statistik jihatdan ahamiyatli bashorat qilgan yagona omil abssess shakllanishi bo‘ldi (Mann–Whitney testi, p<0,01; imkoniyatlar nisbati 3,4; 95% ishonch oralig‘i 1,27–7,46). Abssess shakllanishiga ta’sir qiluvchi klinik omillar qo‘shimcha tahlil qilindi (3-jadval). 7 yosh va undan kichik yosh, proptoz hamda isitma statistik ahamiyatli omillar bo‘ldi. Imkoniyatlar nisbati: isitma uchun 4,6 (95% IO 1,69–8,9), kichik yosh uchun 2,11 (95% IO 1,09–6,3), proptoz uchun 1,74 (95% IO 1,11–3,39). Jarrohlik va dori bilan davolash guruhlarida shifoxonada qolish muddati mos ravishda 13,9 va 7,86 kunni tashkil etdi (p=0,001). Binar logistik regressiyada 7 yosh va undan kichik yosh (OR=1,93; 95% IO 1,01–5,03), isitma (OR=4,34; 95% IO 1,53–7,82) va proptoz (OR=2,05; 95% IO 1,08–4,67) abssess shakllanishi bilan mustaqil bog‘liq omillar bo‘ldi (4-jadval).

5. jadval.

Bolalarda periorbital infeksiyada yosh va klinik ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlik

Ko‘rsatkich	≤7 yosh n	≤7 yosh %	≥7 yosh n	≥7 yosh %	p
Jami	43	100	35	100	
Jins					0,64
Qiz	32,6	50,00	12	34,3	
O‘g‘il	67,4	59,52	23	65,7	
Ko‘rish buzilgan					0,11
Ha	5	11,6	6	17,1	
Yo‘q	38	88,4	29	82,9	
Diplopiya					0,01*
Ha	11	25,6	18	51,4	

Ko‘rsatkich	≤7 yosh n	≤7 yosh %	≥7 yosh n	≥7 yosh %	p
Yo‘q	32	74,4	17	48,6	
Xemoz					0,04*
Ha	18	41,9	8	22,9	
Yo‘q	25	58,1	27	77,1	
Proptoz					<0,01*
Ha	26	60,5	8	22,9	
Yo‘q	17	39,5	27	77,1	
Yiringli rinoreya					0,58
Ha	15	34,8	12	34,3	
Yo‘q	28	65,2	14	65,7	
Isitma					0,02*
Ha	27	62,8	16	45,7	
Yo‘q	16	37,2	19	54,3	
Jarrohlik					0,81
Ha	21	48,8	17	48,6	
Yo‘q	22	51,2	18	51,4	
C-reaktiv oqsil (mg/L)	69,28 ± 16,71		55,42 ± 15,84		0,17

6. jadval.

Asoratlar va klinik ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlik

Ko‘rsatkich	Orbital sellulit n	%	Subperiostal huppoz n	%	p
Jins					1,000
Qiz	10	45,45	12	54,55	
O‘g‘il	18	42,86	24	57,14	
Yosh					0,023*
≤7 yosh	11	30,56	25	69,44	
≥7 yosh	17	60,71	11	39,29	
Proptoz					0,012*
Ha	8	26,67	99	73,33	
Yo‘q	20	58,82	14	41,18	
Isitma					<0,001*
Ha	17	32,69	35	67,31	
Yo‘q	11	91,67	1	8,33	

Izoh: 2- va 3-jadvallardagi sonli qiymatlar asl PDFda qanday berilgan bo‘lsa, tarjimada ham o‘zgartirilmasdan saqlandi.

Jarrohlik amaliyoti bajarilgan 41 nafar bolada abssess (orbital yoki subperiostal) va/yoki sinuslardan olingan material bakteriologik tekshirildi. Ko‘pchilik bolalar bakteriologik ekishdan oldin peroral yoki parenteral antibiotiklar olgan. 38 nafar bolada ekish natijasi musbat bo‘lib, bu 92,7% ni tashkil etdi. Umuman, 78 bolaning 38 nafarida (48,8%) polimikrob infeksiya belgilari aniqlandi. Eng ko‘p ajratilgan bakteriya Staphylococcus aureus bo‘ldi.

7. jadval.

Huppoz shakllanishiga ta’sir qiluvchi xususiyatlar tahlili

Omil	Nisbat	95% IO	p
Isitma	4,34	1,53–7,82	0,01*
Isitma yo‘q	Ref.		
Proptoz	2,05	1,08–4,67	0,03*
Proptoz yo‘q	Ref.		
Yosh ≤7	1,93	1,01–5,03	0,04*
Yosh ≥7	Ref.		

MUHOKAMA

Periorbital infeksiya, ayniqsa bolalarda, erta va samarali davolashni talab qiladi. Avvalgi tadqiqotlar orbital sellulit subperiostal yoki retrobulbar abssess bilan bog‘liq bo‘lishi mumkinligini va bunday holatlar ko‘pincha vena ichiga antimikrob terapiya yuborishga javob berib, jarrohlik davolashni talab qilmasligini ko‘rsatgan [8]. Orbital sellulit shakllanishi yoki jarrohlik aralashuvi zaruratini bashorat qiluvchi klinik ko‘rsatkichlar amaliyotchi shifokorlar uchun muhimdir.

Bizning tadqiqotimizda kasallanishning eng yuqori darajasi 4–8 yosh oralig‘ida kuzatildi. Shuningdek, orbital sellulit o‘g‘il bolalarda ko‘proq uchradi (nisbat 2,0:1), bu mazkur infeksiyada jinsga bog‘liq moyillik mavjudligi haqidagi ma’lumotlarni qo‘llab-quvvatlaydi [9,10].

Orbita KTsi orbital sellulit yoki huppoz tashxisini tasdiqlashning eng yaxshi usullaridan biridir. Biroq shifokor kasallik og‘irligini klinik simptomlar va belgilar asosida ham baholashi kerak. Orbital abssessga xos belgilarni aniqlash tekshiruvlarni o‘z vaqtida rejalashtirish va aniq tashxis qo‘yishga yordam beradi; ayniqsa kichik yoshdagi bolalarda keraksiz nurlanish ta’sirini kamaytirish mumkin. Orbital sellulitning ko‘plab klinik belgilari tavsiflangan bo‘lsa-da, kichik yoshdagi bolalarda faqat klinik kuzatuv asosida periorbital va orbital sellulitni farqlash qiyin bo‘lishi mumkin.

Tadqiqotimizda fizik tekshiruv va laborator tahlillardan olinadigan klinik omillarning SPOA rivojlanishini bashorat qilishdagi ahamiyati o‘rganildi. Isitmasi bo‘lgan bemorlarda antibiotikoterapiyadan keyin yaxshilanish kuzatilmasligi xavfi eng yuqori bo‘lib, natijada jarrohlik drenajlash talab qilingan.

XULOSA

O‘tkir rinosinusitda antibiotikoterapiya samarasizligini bashorat qiluvchi omillarni baholashda orbital shishning mavjudligi muhim ahamiyatga ega, chunki u shifokorga faqat antibiotiklar bilan davolash yoki jarrohlik amaliyotini tanlashda yordam beradi. Antibiotikoterapiya samarasizligini bashorat qiluvchi eng muhim omil abssess shakllanishidir. Kichik yosh, isitma va proptoz SPOH rivojlanish xavfining yuqoriligi bilan bog‘liq bo‘ldi. Bolalarda SPOHni davolashning eng maqbul usulini tanlashda ushbu omillar klinitsistlar tomonidan hisobga olinishi lozim.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Lahmini W, Oumou M, Bourrous M. Management of periorbital cellulitis at the Pediatric Emergency Department: A ten years study. Journal Français d'Ophtalmologie. 2022 Feb 1;45(2):166-72.

2. Eisenmenger LB, Anzai Y. Acute Sinusitis in Adults and Children: Evidence-Based Emergency Imaging. In Evidence-Based Emergency Imaging. 2018. pp. 183-203. Springer, Cham.
3. Appachi S, Bedwell JR. Predictors of surgical management for paediatric orbital subperiosteal abscesses. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2020 Dec 1;28(6):430-4.
4. Khushvakova NJ, Nurmukhammedov FA, Davronov UF. Optimization of treatment methods for chronic diseases of the nose and paranasal sinuses combined with chronic dacryocystitis. Proceedings of The ICECRS. 2019 Dec 24;3.
5. Isakova YN, Khushvakova NJ, Mahmudova SK. SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC PURULENT OTITIS MEDIA AND CLINICAL AND AUDIOLOGICAL FEATURES OF THE SUBSEQUENT PERIOD ARTICLE. In "ONLINE-CONFERENCES" PLATFORM. 2021 Jun 4. pp. 87-89.
6. Adil EA, Muir ME, Kawai K, Dombrowski ND, Cunningham MJ. Pediatric Subperiosteal Abscess Secondary to Acute Sinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. The Laryngoscope. 2020 Dec;130(12):2906-12.
7. McCoy JL, Dixit R, Dohar JE, Tobey AB. Pediatric subperiosteal orbital abscess characterization and prediction of size, location, and management. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2021 May 1;144:110693.
8. Sussman SM, Sharbel DD, Momin A, Prosser JD, Carroll WW. Cost comparison between surgical and conservative management for pediatric sinogenic subperiosteal abscesses. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2021 Jan 1;140:110542.
9. Khushvakova NZ, Nishanbaeva FM. DEVELOPMENT OF CONSERVATIVE TREATMENT IN CHRONIC TONZILLITIS. Theoretical & Applied Science. 2021(8):176-9.
10. Jabarin B, Marom T, Gavriel H, Eviatar E, Pitaro J. Orbital complications secondary to acute rhinosinusitis in toddlers: A unique age group. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2019 Jun 1;121:46-9.
11. Uyttebroek S, Poelmans M, Casteels I, De Vleeschouwer S, Vermeulen F, Jorissen M, Van Gerven L. How to approach complications of acute rhinosinusitis in children? International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2020 Sep 1;136:110155.
12. Coudert A, Ayari-Khalfallah S, Suy P, Truy E. Microbiology and antibiotic therapy of subperiosteal orbital abscess in children with acute ethmoiditis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2018 Mar 1;106:91-5.
13. Erkinova, K. F. Efficacicy of treatment of allergic rhinitis combined with adenoid vegetation in children / K. F. Erkinova // Science and Innovation. – 2023. – Vol. 2, no. 10. – P. 5–9. – DOI: 10.5281/zenodo.8417315.
14. Amonov, Sh. E. Effectiveness of treatment chronic sinusitis in children with the Parisinus 2 inhaler / Sh. E. Amonov, K. F. Erkinova // Оториноларингологія. – 2026. – № 1–2 (9). – P. 65–69. – DOI: 10.37219/29zbj828.
15. Шодиева, М. Н. Патогенез кардиоваскулярных нарушений, наблюдаемых у мужчин при метаболическом синдроме / М. Н. Шодиева, О. А. Кулиев, К. Ф. Эркинова // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2025. – Vol. 4, special issue (September). – С. 61–68.
16. Erkinova, K. F. Allergik rinitli bolalarda surunkali rinosinusitni davolashning qiyosiy tahlili / K. F. Erkinova // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2025. – Vol. 4, special issue (September). – P. 46–54.
17. Nasretdinova, M. T. Modern concepts of vasomotor rhinitis / M. T. Nasretdinova, D. A. Tadjibayev, K. F. Erkinova // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 445–450.

18. Rasulova, K. A. Studies of post-rotational nystagmus in adolescents / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 464–470.
19. Rasulova, K. A. Optimisation of diagnosis of various forms of vestibular dysfunction / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 471–474.
20. Fattayeva DR, Rizayev JA, Rakhimova DA IMPROVEMENT OF METHODS FOR CORRECTION OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN COMORBID STATE OF CHRONIC GAYMORITIS AFTER COVID-19 //Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. – 2021. – T. 1. – No. 1.
21. Amrulloevich GS, Alimjanovich RJ, Anvarovna FG Clinical-Functional and Biochemical Characteristics of Organs with Dental Anomalies in Children and Adolescents with Bronchial Asthma // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – S. 7200–7213-7200–7213.
22. Rizaev Zh. A., Nurmamatova K. Ch., Tukhtarov B. E. ORGANIZATION OF TREATMENT AND PREVENTIVE CARE FOR ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN //BBK: 51.1 l0ya43 S-56 A-95. – P. 113.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

ULASHEV Shuxrat Maxmudovich
Samarkand State Medical University

IMPROVEMENT OF DIAGNOSIS AND COMPREHENSIVE TREATMENT OF RHINOSINUSOGENIC ORBITAL COMPLICATIONS IN CHILDREN

For citation: Ulashev Shuxrat Maxmudovich. Improvement of diagnosis and comprehensive treatment of rhinosinusogenic orbital complications in children.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391314

ABSTRACT

Rhinosinusogenic orbital complications in children represent acute conditions that arise due to the anatomical and functional proximity of the paranasal sinuses and the orbital cavity in pediatric patients. Despite advancements in modern otorhinolaryngology and ophthalmology, the incidence of such complications remains significant, and the potential for irreversible consequences requires prompt diagnosis and comprehensive treatment. This review summarizes current data on the etiology, pathogenesis, clinical features, and modern diagnostic approaches to orbital complications of rhinosinusitis in children. Special attention is given to treatment strategies, including rational antibiotic therapy, indications for surgical intervention, and the importance of interdisciplinary management. Preventive measures, prognostic factors, and directions for future research are also discussed.

Keywords: rhinosinusitis, orbital complications, children, antibiotic therapy, endoscopic surgery, diagnosis, prevention, Chandler classification

---

ULASHEV Shuxrat Maxmudovich
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

BOLALARDA RINOSINUSOGEN ORBITAL ASORATLARNI TASHXISLASH VA KOMPLEKS DAVOLASHNI TAKOMILLASHTIRISH

ANNOTATSIYA

Bolalarda rinosinusogen orbital asoratlar bolalik davrida burun yondosh bo‘shliqlari va orbital sohaning anatomik-funksional xususiyatlari bilan bog‘liq o‘tkir patologik holatdir. Zamonaviy otorinolaringologiya va oftalmologiya yutuqlariga qaramay, ushbu asoratlarning uchrash chastotasi yuqoriligicha qolmoqda, qaytmas oqibatlar xavfi esa klinitsistlarning alohida e’tiborini talab qiladi. Maqolada bolalarda rinosinusogen orbital asoratlarning etiologiyasi, patogenezi, klinik ko‘rinishi va zamonaviy diagnostika usullari haqidagi dolzarb ma’lumotlar ko‘rib chiqilgan. Ratsional antibakterial terapiya, jarrohlik aralashuviga ko‘rsatmalar va fanlararo yondashuvni o‘z ichiga oluvchi davolash taktikasining bosqichlariga alohida e’tibor berilgan. Shuningdek, profilaktika choralari, kasallik prognozi va ushbu sohadagi keyingi tadqiqotlar istiqbollari muhokama qilingan.

Kalit so‘zlar: rinosinusit, orbital asoratlar, bolalar, antibakterial terapiya, endoskopik jarrohlik, diagnostika, profilaktika, Chandler tasnifi.

УЛАШЕВ Шухрат Махмудович
Самаркандский государственный медицинский университет

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РИНОСИНУСОГЕННЫХ ОРБИТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ

АННОТАЦИЯ

Риносинусогенные орбитальные осложнения у детей представляют собой острое патологическое состояние, связанное с анатомо-функциональными особенностями околоносовых пазух и орбитальной области в детском возрасте. Несмотря на достижения современной оториноларингологии и офтальмологии, частота этих осложнений остаётся высокой, а риск необратимых последствий требует особого внимания со стороны клиницистов. В статье рассматриваются актуальные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине и современных методах диагностики риносинусогенных орбитальных осложнений у детей. Особое внимание уделено этапам лечебной тактики, включающей рациональную антибактериальную терапию, показания к хирургическому вмешательству и междисциплинарный подход. Также обсуждаются меры профилактики, прогноз заболевания и перспективы дальнейших исследований в данной области.

Ключевые слова: риносинусит, орбитальные осложнения, дети, антибактериальная терапия, эндоскопическая хирургия, диагностика, профилактика, классификация Chandler.

ВВЕДЕНИЕ

Частота риносинусогенных осложнений, в особенности орбитальных, у детей остаётся предметом серьёзной клинической обеспокоенности в связи с высоким риском тяжёлых последствий, включая потерю зрения и развитие внутричерепных осложнений. Эти состояния обусловлены проникновением инфекции из околоносовых пазух в орбитальную область, что чаще наблюдается у детей ввиду анатомо-физиологических особенностей — таких как более тонкие костные стенки и наличие более широких сосудистых анастомозов.

С клинико-эпидемиологической точки зрения, актуальность проблемы подтверждается сравнительно высокой частотой орбитальных осложнений у детей с острым риносинуситом. Так, по данным различных исследований, подобные осложнения регистрируются у 5–7% педиатрических пациентов, при этом у мальчиков частота выше [2,15]. В исследовании, проведённом в округе Стокгольм, установлена частота орбитальных осложнений на уровне 36 случаев на 100 000 человек в год [30], что дополнительно подчёркивает значимость своевременного выявления и лечения.

Клинические проявления, как правило, включают периорбитальный отёк, боль, ограничение движений глазного яблока, а в тяжёлых случаях — снижение зрения. Диагностика основывается на клинической оценке и методах визуализации. Наиболее информативной является компьютерная томография, позволяющая оценить степень вовлечения орбиты, однако всё чаще применяется магнитно-резонансная томография как метод, исключающий радиационное воздействие на детский организм [11,25].

Выбор лечебной тактики определяется степенью тяжести осложнений. При неосложнённом течении возможно проведение консервативной терапии с использованием эмпирических антибиотиков — амоксициллина/клавуланата либо цефалоспоринов третьего поколения [2,11].

Тем не менее, при наличии абсцессов или отсутствии эффекта от медикаментозного лечения возникает необходимость в хирургическом вмешательстве, включая эндоскопическую санацию околоносовых пазух [29,39].

Отдельного внимания заслуживает влияние пандемии COVID-19 на частоту риносинусогенных орбитальных осложнений. Согласно последним данным, после пандемии отмечено увеличение числа подобных случаев, что, вероятно, обусловлено изменениями в

структуре оказания медицинской помощи и снижением частоты раннего обращения пациентов [37].

В целом, несмотря на очевидную клиническую значимость данной проблемы, остаётся актуальной необходимость разработки стандартизированных диагностико-лечебных алгоритмов. Комплексный подход, включающий современные методы визуализации, рациональную антибактериальную терапию и своевременное хирургическое вмешательство, способен существенно улучшить клинические исходы. Учитывая также влияние внешних факторов, в том числе пандемических, представляется целесообразным пересмотр стратегий здравоохранения, направленных на раннюю диагностику и предупреждение тяжёлых орбитальных осложнений у детей.

Целью настоящей статьи является комплексный анализ современных подходов к диагностике и лечению риносинусогенных орбитальных осложнений у детей с учётом последних достижений клинической оториноларингологии, офтальмологии и педиатрии.

Прямая анатомическая близость синусов к орбитальной области создаёт предпосылки для быстрого и зачастую агрессивного распространения инфекции, что делает своевременное понимание механизмов развития РСОО необходимым условием эффективной диагностики и лечения.

В связи с вышеуказанным, знание этиологических факторов, патогенетических механизмов и наиболее распространённых инфекционных агентов приобретает первостепенное значение. В последующих разделах последовательно рассматриваются ключевые аспекты анатомии околоносовых пазух у детей, пути инфицирования орбиты, а также характеристика наиболее часто выявляемых патогенов, вызывающих осложнения.

Придаточные пазухи носа у детей находятся в процессе постнатального развития, что значительно влияет на клиническую картину и тяжесть инфекционного процесса. В первую очередь формируются решетчатые пазухи, которые чаще всего становятся источником инфекции у новорождённых и детей раннего возраста. По мере роста ребёнка развиваются верхнечелюстные, а затем лобные пазухи, увеличивая потенциальные зоны риска [9].

Следует отметить, что костные стенки, отделяющие околоносовые пазухи от орбиты, у детей значительно тоньше по сравнению со взрослыми и часто представлены решетчатой пластинкой, подверженной быстрой деструкции. Это способствует проникновению инфекции в орбиту. Кроме того, анатомически выраженные венозные анастомозы между слизистой оболочкой пазух и глазничными венами создают альтернативный путь распространения инфекции, особенно при развитии тромбофлебита [32]

Наиболее частыми путями проникновения инфекции в орбитальную область при риносинусогенных осложнениях являются несколько анатомически и патогенетически обусловленных маршрутов. Во-первых, одним из ключевых механизмов служит прямое распространение инфекции через истончённые участки костной перегородки, разделяющей околоносовые пазухи и орбиту. Особенно подвержены этому участки решетчатой пластинки, структура которой у детей обладает выраженной тонкостью и проницаемостью. Это создает благоприятные условия для перехода воспалительного процесса из синусов в орбитальную клетчатку.

Во-вторых, инфекция может распространяться через естественные анатомические отверстия, включая нервно-сосудистые каналы, а также через патологически изменённые структуры, такие как остеомиелитические очаги, возникающие на фоне гнойного воспаления. Эти каналы представляют собой слабые участки в анатомической защите орбиты и служат естественными «коридорами» для инфицирования глазничного пространства.

Третьим значимым механизмом является гематогенное распространение инфекции по венозным анастомозам, соединяющим венозную сеть околоносовых пазух с орбитальными венами. Ввиду отсутствия клапанов в этих венах, инфекция может беспрепятственно перемещаться в орбиту, вызывая флебиты и флеботромбоз, что, в свою очередь, способствует развитию орбитального целлюлита и других гнойно-воспалительных осложнений [16].

Решетчатые пазухи, как уже упоминалось, играют ключевую роль в патогенезе орбитальных осложнений. Их непосредственная близость к медиальной стенке орбиты предопределяет высокую вероятность развития таких осложнений, как орбитальный целлюлит и субпериостальные абсцессы [6]. Помимо этого, венозный путь распространения (в частности, тромбофлебит решетчатых вен) может также стать причиной обширного воспаления глазничной клетчатки [10].

Основные патогены, вызывающие РСОО

Бактериальные агенты занимают ведущее место среди возбудителей РСОО. Наиболее часто выделяются:

- Staphylococcus aureus,
- Streptococcus pneumoniae,
- Haemophilus influenzae [2,10].

У детей с хроническим течением синусита или при наличии дентальных источников инфекции наблюдается преобладание анаэробной флоры: Prevotella spp., Porphyromonas spp., Fusobacterium spp. [10].

Вирусные и грибковые возбудители встречаются реже, однако они могут вызывать тяжёлые формы РСОО у пациентов с иммунодефицитом или на фоне длительной антибактериальной терапии [6].

Классификация орбитальных осложнений, предложенная Чендлером, остаётся одной из наиболее используемых в клинической практике благодаря своей логичной стадийности и практической применимости. Она включает пять последовательных стадий, отражающих прогрессирование воспалительного процесса от поверхностного до угрожающего жизни (табл.1).

Таблица 1. Классификация и клиническая характеристика стадий риносинусогенных орбитальных осложнений у детей (по Чендлеру).

Стадия	Название	Клинические проявления	Диагностика	Тактика лечения
I	Пресептальный (периорбитальный) целлюлит	Отёк век, гиперемия, болезненность; отсутствуют нарушения подвижности глазного яблока и вовлечение внутриглазных структур	Клиническое обследование	Антибактериальная терапия; обычно доброкачественное течение
II	Орбитальный целлюлит	Экзофтальм, болезненность и ограничение движений глазного яблока, возможное снижение зрения	КТ/МРТ орбиты	Срочная системная антибиотикотерапия; при неэффективности — хирургия

Стадия	Название	Клинические проявления	Диагностика	Тактика лечения
III	Поднадкостничный (субпериостальный) абсцесс	Асимметричный экзофтальм, резкое ограничение подвижности глазного яблока, выраженный болевой синдром	КТ орбиты	Хирургическое вскрытие и дренирование + антибиотики
IV	Орбитальный абсцесс	Выраженный экзофтальм, офтальмоплегия, резкое снижение зрения вплоть до слепоты	КТ/МРТ орбиты	Экстренное хирургическое вмешательство + интенсивная антибиотикотерапия
V	Тромбоз кавернозного синуса	Двустороннее поражение, отёк век, резкое снижение зрения, лихорадка, менингеальные симптомы	Нейровизуализация, лабораторные данные	Немедленная госпитализация; комплексное лечение с участием нейрохирургов и инфекционистов

Классификация орбитальных осложнений риносинусита, предложенная Чендлером, на протяжении десятилетий служила основой клинической оценки степени тяжести инфекционного процесса в орбитальной области. Однако в последние годы она подвергается критике в научной литературе в связи с рядом ограничений, обусловленных как анатомо-физиологическими особенностями орбиты, так и развитием современных диагностических методов [3,8].

Прежде всего, с анатомической точки зрения, классификация Чендлера не в полной мере учитывает сложную структуру орбитальной области, включающую тонкие костные перегородки, многочисленные сосудистые и нервные каналы, а также слоистое строение орбитальных тканей. Современные исследователи отмечают, что данная система классификации не отражает всего спектра возможных анатомических путей распространения инфекции и не дифференцирует степени вовлечения структур орбиты с должной точностью [14,27].

В условиях широкого внедрения в клиническую практику высокоразрешающей компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), ограничения классификации Чендлера стали особенно очевидны. Классификация слабо коррелирует с данными визуализации, так как не позволяет чётко разграничивать орбитальный целлюлит и наличие абсцедирующего процесса, что имеет принципиальное значение при выборе лечебной тактики [27]. Новые методы визуализации позволяют не только уточнять локализацию и

распространённость воспалительного процесса, но и выявлять ранее неописанные формы орбитальных осложнений.

Наконец, классификация Чендлера недостаточно охватывает атипичные клинические случаи, которые не сопровождаются классическими признаками орбитальной инвазии. Такие нетипичные формы, например, изолированные воспаления глубоких структур без выраженного периорбитального отёка, могут вызывать значительные диагностические затруднения [22].

Клиническая картина и диагностика заболеваний орбиты существенно варьируются в зависимости от стадии и характера осложнений. Комплексный подход, включающий клиническую оценку, методы визуализации и лабораторные исследования, имеет решающее значение для своевременного выявления патологии и назначения эффективного лечения. Инструментальные методы, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и орбитальное ультразвуковое исследование, обеспечивают высокую точность в определении локализации и характера патологического процесса, тогда как лабораторная и микробиологическая диагностика дополняют клиническую картину, позволяя провести этиологическую верификацию заболевания.

Клинические проявления заболеваний орбиты тесно связаны с их нозологической формой. Так, при метастатических опухолях орбиты (МОТ) наблюдаются такие симптомы, как экзофтальм, энофтальм, нарушение окуломоторной функции, птоз, отёк век и боль в орбитальной области. Эти проявления, как правило, зависят от размеров новообразования, его локализации, а также онкологического анамнеза пациента [1]. Воспалительные заболевания орбиты, несмотря на их доброкачественную природу, при визуализационном обследовании могут имитировать неопластические процессы. Основные симптомы включают болевой синдром, отёчность и гиперемию, что требует дифференциальной диагностики с опухолевыми образованиями [36]. Особое внимание следует уделить орбитальному целлюлиту, который характеризуется острым началом, выраженным болевым синдромом, отёком и риском утраты зрения. Это состояние требует немедленной диагностики и начала терапии с целью предотвращения жизнеугрожающих осложнений [12].

Среди инструментальных методов КТ является методом выбора для оценки костных структур орбиты и диагностики травматических и инфекционных поражений, включая целлюлит. Благодаря своей высокой скорости и разрешающей способности КТ эффективно выявляет изменения в костной стенке и инфильтративные процессы [13,35]. В свою очередь, МРТ обладает преимуществами в оценке мягкотканевых структур, что делает её незаменимой при диагностике орбитальных опухолей, воспалительных заболеваний и осложнений, таких как менингит и тиреоид-ассоциированная офтальмопатия (ТАО) [18,20]. Орбитальное ультразвуковое исследование, благодаря своей портативности и возможности динамического наблюдения, особенно полезно при оценке васкуляризации и состояния мягких тканей, часто применяясь как дополнение к КТ и МРТ [21].

Лабораторные методы диагностики играют ключевую роль при воспалительных и инфекционных процессах. Общеклинические анализы, включая общий анализ крови и биохимические показатели, позволяют определить системный воспалительный ответ, а микробиологическое исследование биологических образцов, в том числе крови и отделяемого, способствует идентификации возбудителя и определению его чувствительности к антибиотикам [36]. Это, в свою очередь, является основой для назначения рациональной антимикробной терапии.

Лечение осложнений синуса и орбиты, особенно возникающих вследствие одонтогенных или синоназальных процессов, требует комплексного и дифференцированного подхода, сочетающего как консервативные, так и хирургические методы терапии. В зависимости от клинической картины, степени тяжести и локализации патологического процесса, выбор лечебной тактики осуществляется индивидуально, с учётом потребности в междисциплинарном взаимодействии и соблюдении принципов мультимодальности.

Прежде всего, консервативная терапия остаётся важным этапом начального лечения. Она, как правило, включает антибактериальную и симптоматическую составляющие. Антибиотики широкого спектра действия применяются при инфекционных поражениях, особенно в случаях пресептального или лёгкого орбитального целлюлита, которые в большинстве случаев хорошо поддаются фармакологической коррекции [7,28]. Наряду с этим, использование противовоспалительных и противоотёчных средств направлено на облегчение симптомов и снижение выраженности воспаления, особенно при хроническом риносинусите и родственных ему состояниях [4,19]. В случаях неэффективности медикаментозной терапии, а также при наличии абсцессов или скоплений экссудата, может возникнуть необходимость в дренировании патологического очага [17].

Тем не менее, при определённых клинических сценариях хирургическое вмешательство становится обязательным компонентом лечения. Оно показано при тяжёлых формах патологии, включая субнадкостничные абсцессы значительных размеров, тромбоз кавернозного синуса и ситуации, сопровождающиеся риском утраты зрения [28]. Кроме того, отсутствие положительной динамики в течение 48–72 часов от начала антибактериальной терапии является основанием для проведения хирургического дренирования Особое внимание необходимо уделять пациентам с ослабленным иммунитетом, а также детям, у которых при наличии выраженных гнойных очагов требуется экстренное оперативное вмешательство [17,28].

Выбор между эндоскопическим и наружным хирургическим доступом обусловлен анатомо-топографическими особенностями поражения. Эндоскопическая хирургия, благодаря своей малоинвазивности, высокой точности и возможности непосредственного дренажа поражённых структур, в настоящее время рассматривается как предпочтительный метод [17]. Тем не менее, при ограниченной визуализации, наличии анатомических препятствий или осложнений, может потребоваться переход к наружным доступам, включая трансорбитальные и трансмаксиллярные вмешательства [28,31].

Ключевым элементом эффективного лечения является реализация принципов мультимодального и междисциплинарного подхода. Скоординированное участие специалистов различных профилей — отоларингологов, офтальмологов, нейрохирургов, радиологов — обеспечивает всестороннюю оценку клинической ситуации и выбор оптимальной тактики лечения [34]. Особенно в сложных случаях, таких как злокачественные новообразования синоназальной области, комбинирование хирургических и нехирургических методов, включая системную и лучевую терапию, может существенно повысить эффективность лечения [26].

В силу анатомо-физиологических особенностей детского организма, а также возрастной изменчивости иммунной реакции, подход к лечению данных осложнений должен быть строго индивидуализированным. Наиболее частой причиной орбитальных осложнений у детей является этмоидит, который может вызывать широкий спектр клинических проявлений — от ограниченного пресептального целлюлита до тяжёлых форм постсептальных поражений, таких как орбитальный целлюлит и абсцессы.

Прежде всего, необходимо учитывать возрастные особенности течения заболевания. Как показывают данные исследований, у детей старше пяти лет орбитальные осложнения чаще протекают в более тяжёлой форме, и несмотря на предшествующее догоспитальное антибактериальное лечение, им нередко требуется хирургическое вмешательство [5,33]. Напротив, у детей младшего возраста, особенно до двух лет, преобладают формы пресептального целлюлита, которые, как правило, характеризуются менее агрессивным течением и хорошо поддаются консервативной терапии [30]. Кроме того, при появлении симптомов острого риносинусита, особенно у детей старше семи лет, рекомендуется немедленное направление к отоларингологу для раннего диагностического уточнения и предупреждения осложнений [5].

При выборе терапевтической тактики важным аспектом является дифференциация подходов к лечению в зависимости от возраста. У детей младшего возраста, как правило,

эффективным оказывается консервативное лечение, включающее внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия [8,23]. Однако у пациентов старшего возраста, особенно при наличии постсептальных осложнений, повышается необходимость в хирургическом вмешательстве, включая эндоскопическую хирургию носовых пазух, с целью предотвращения угрожающих последствий, таких как потеря зрения [38,39]. Эмпирическая антибактериальная терапия в этих случаях должна охватывать как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы, а выбор препаратов определяется не только возрастом, но и тяжестью клинического течения [24].

Реабилитационный этап и мониторинг эффективности лечения играют не менее важную роль. Динамическое наблюдение за клиническими симптомами, включая оценку функции зрения и признаков внутричерепных осложнений, является необходимым условием своевременной коррекции терапии (Yang et al., 2023). В большинстве случаев, при своевременно начатом и адекватном лечении, прогноз благоприятный, однако возможны необратимые последствия, включая частичную или полную потерю зрения. В связи с этим рекомендуется регулярное офтальмологическое обследование даже после клинического выздоровления [23].

Несмотря на наличие чётких протоколов ведения риносинусогенных осложнений у детей, остаются нерешённые вопросы, касающиеся разграничения неосложнённых и потенциально опасных форм острых респираторных вирусных инфекций. Индивидуальные различия в ответе на терапию и склонность к осложнённому течению у детей разного возраста подчеркивают необходимость персонализированного подхода к лечению. Дополнительно заслуживает внимания профилактическое направление, в частности вакцинация против Streptococcus pneumoniae и других ключевых возбудителей, которая может существенно снизить частоту развития орбитальных осложнений при риносинуситах [30].

Заключение. Современное лечение орбитальных осложнений синуситов и одонтогенных инфекций требует комплексного, междисциплинарного подхода, основанного на актуальных клинических и диагностических принципах. Эти осложнения обусловлены анатомической близостью околоносовых пазух и орбиты, что способствует распространению инфекции через венозные анастомозы и истончённые костные перегородки. В связи с этим, даже лёгкие воспалительные процессы в околоносовых синусах могут прогрессировать до серьёзных орбитальных патологий, таких как целлюлит, абсцессы или тромбоз кавернозного синуса.

Консервативная терапия, включающая антибактериальные и симптоматические средства, остаётся эффективной на ранних стадиях заболевания. Однако при отсутствии клинического улучшения в течение 48–72 часов или при наличии тяжёлых форм инфекции (например, субпериостальных абсцессов, снижения зрения, офтальмоплегии) необходимо рассматривать вопрос о хирургическом вмешательстве. Эндоскопические методы дренирования и декомпрессии поражённых отделов орбиты и синусов предпочтительны ввиду их минимальной инвазивности и высокой эффективности.

Для клинической практики актуальны следующие рекомендации: при наличии признаков орбитального вовлечения (экзофтальм, офтальмоплегия, ухудшение зрения) необходимо срочно проводить КТ-исследование; при лёгких формах допустимо консервативное лечение, однако при его неэффективности следует переходить к хирургии; тяжёлые и атипичные случаи требуют стационарного наблюдения и участия мультидисциплинарной команды. Кроме того, при наличии абсцессов важно проводить микробиологическое исследование экссудата с целью назначения рациональной антибактериальной терапии.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Амирян А. Г., Саакян С. В. Метастатические опухоли орбиты: клинико-инструментальная диагностика //Российский офтальмологический журнал. – 2024. – Т. 17. – №. 3. – С. 13-22.
2. Вешкурцева И. М. и др. Орбитальные осложнения риногенной этиологии у детей: некоторые аспекты //Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22. – №. 3. – С. 37-45.

3. Ильина С. Н. и др. Орбитальные осложнения риносинуситов //ББК 56.8 я431 Ш 76. – 2022. – С. 26.
4. Карпищенко С. А. и др. Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин+ Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС //Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – №. 3. – С. 273-279.
5. Улашев Ш. М., Махмудова С., Хушвакова Н. Ж. Орбитальные осложнения острого риносинусита у педиатрических пациентов: наблюдательное исследование //Оториноларингология. Восточная Европа. – 2022. – №. 3 Часть 12. – С. 273-280.
6. Arjmand E. M., Lusk R. P., Muntz H. R. Pediatric sinusitis and subperiosteal orbital abscess formation: diagnosis and treatment //Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 1993. – Т. 109. – №. 5. – С. 886-894.
7. Bedwell J. R., Choi S. S. Medical versus surgical management of pediatric orbital subperiosteal abscesses //The Laryngoscope. – 2013. – Т. 123. – №. 10. – С. 2337-2338.
8. Boiko N. V. et al. Children's rhinosinusitis orbital complications //Vestnik otorinolaringologii. – 2023. – Т. 88. – №. 2. – С. 74-79.
9. Boivin L., Adenis J. P. Infections orbitaires de l'enfant: clinique, imagerie et traitement //Journal français d'ophtalmologie. – 2009. – Т. 32. – №. 5. – С. 368-373.
10. Brook I. Antimicrobial Resistance of Anaerobic Bacteria //Antimicrobial Drug Resistance: Clinical and Epidemiological Aspects, Volume 2. – 2017. – С. 1007-1040.
11. Calha M. et al. Complicações orbitárias de rinosinusite aguda em idade pediátrica: 10 anos da nossa experiência-Oportunidade para um protocolo terapêutico //Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia-Cirurgia de Cabeça e Pescoço. – 2018. – Т. 56. – №. 2. – С. 73-78.
12. Cellulitis P. 35 Something in Your Eye //Pediatric Imaging for the Emergency Provider E-Book. – 2021. – Т. 10. – С. 158.).
13. Cohen L. M., Yoon M. K. Update on current aspects of orbital imaging: CT, MRI, and ultrasonography //International ophthalmology clinics. – 2019. – Т. 59. – №. 4. – С. 69-79.
14. Cruz A. A. V. et al. Orbital complications of acute rhinosinusitis: a new classification //Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. – 2007. – Т. 73. – С. 684-688.
15. Giusan A. O., Kubanova A. A., RKh U. Rhinosinusogenic orbital complications: The prevalence and principles of treatment //Vestnik otorinolaringologii. – 2010. – №. 4. – С. 64-67.
16. Grundmann T., Weerda H. Orbitale und endokranielle Komplikationen akuter Sinusitiden im Kindesalter-Stand der endoskopischen NNH-Chirurgie anhand von Fallbeispielen //Laryngo-Rhino-Otologie. – 1997. – Т. 76. – №. 09. – С. 534-539.
17. Hatano A. et al. Surgical management of subperiosteal abscess of the orbit //Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. – 2006. – Т. 109. – №. 5. – С. 447-454.
18. Hughes D. C. et al. Role of imaging in the diagnosis of acute bacterial meningitis and its complications //Postgraduate medical journal. – 2010. – Т. 86. – №. 1018. – С. 478-485.
19. Ickrath P., Hackenberg S., Müller-Diesing F. Modernes Management der chronischen Rhinosinusitis //DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 2024. – Т. 149. – №. 13. – С. 757-763.
20. Karhanová M. et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the orbit in the diagnosis and treatment of thyroid-associated orbitopathy-experience from practice. A Review //Ceska a Slovenska Oftalmologie: Casopis Ceske Oftalmologicke Spolecnosti a Slovenske Oftalmologicke Spolecnosti. – 2023. – Т. 79. – №. 6. – С. 283-292.
21. Khazaei H. et al. Overview of Orbital Ultrasonography //Fundamentals of Orbital Inflammatory Disorders. – Springer, Cham, 2025. – С. 51-57.
22. Kim B. Y. et al. Characteristics of atypical orbital complications of sinusitis //Journal of Craniofacial Surgery. – 2020. – Т. 31. – №. 5. – С. e435-e439.
23. Kinis V. et al. Management of orbital complications of sinusitis in pediatric patients //Journal of Craniofacial Surgery. – 2013. – Т. 24. – №. 5. – С. 1706-1710.

24. Leonard C. G., Trimble K. G. Evidence-Based Management of Orbital Complications of Rhinosinusitis in Children //Current Otorhinolaryngology Reports. – 2018. – T. 6. – C. 42-47.
25. Lohnherr V., Baumann I. Orbital complications of sinusitis in children-Retrospective analysis of an 8-5 year experience //International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2024. – T. 177. – C. 111865.).
26. Mody M. D., Saba N. F. Multimodal therapy for sinonasal malignancies: updates and review of current treatment //Current treatment options in oncology. – 2020. – T. 21. – C. 1-14.
27. Mortimore S., Wormald P. J. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis //The Journal of Laryngology & Otology. – 1997. – T. 111. – №. 8. – C. 719-723.
28. Presutti L. et al. Surgical multidisciplinary approach of orbital complications of sinonasal inflammatory disorders //ACTA Otorhinolaryngologica Italica. – 2021. – T. 41. – №. 2 Suppl 1. – C. S108.;
29. Pucher B. et al. Orbital complications of acute rhinosinusitis in children: a retrospective review of 33 patients //Family Medicine & Primary Care Review. – 2018. – №. 3. – C. 259-262.
30. Schollin Ask L. et al. Most preschool children hospitalised for acute rhinosinusitis had orbital complications, more common in the youngest and among boys //Acta Paediatrica. – 2017. – T. 106. – №. 2. – C. 268-273.
31. Sekhar V. et al. Effectiveness of endoscopic versus external surgical approaches in the treatment of orbital complications of rhinosinusitis: a systematic review protocol //JBI Evidence Synthesis. – 2019. – T. 17. – №. 11. – C. 2378-2389.
32. Smith A. T., Spencer J. T. I Orbital Complications Resulting from Lesions of the Sinuses //Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 1948. – T. 57. – №. 1. – C. 5-27.
33. Trivić A. et al. Management of orbital complications of acute rhinosinusitis in pediatric patients: a 15-year single-center experience //The Pediatric infectious disease journal. – 2019. – T. 38. – №. 10. – C. 994-998.
34. Vahdani K., Paridaens D., Rose G. E. Surgical Approaches to the Orbit //Oculoplastic, Lacrimal and Orbital Surgery: The ESOPRS Textbook: Volume 2. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2024. – C. 389-399.
35. Vezzetti R., Carlson J., Pennington D. (ed.). Pediatric Imaging for the Emergency Provider E-Book. – Elsevier Health Sciences, 2021.
36. Vogler A., Lieb J. M., Ahlhelm F. J. Entzündliche Erkrankungen der Orbita //Die Radiologie. – 2024. – T. 64. – №. 3. – C. 204-214.
37. Voß N. et al. Increased rate of complications of pediatric acute otitis media and sinusitis in 2022/2023 //HNO. – 2023. – T. 72. – №. 2. – C. 83-89.
38. Welkoborsky H. J. et al. Orbital complications in children: differential diagnosis of a challenging disease //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2015. – T. 272. – C. 1157-1163.
39. Yang X. J. et al. Diagnosis and management of orbital and cranial complications of pediatric acute rhinosinusitis //Zhonghua er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi= Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. – 2023. – T. 58. – №. 2. – C. 133-138.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

UDK 616.28-008.55-08-039.35:616.28-008.14

KAMBAROVA Lobar Akhadovna
Independent researcher
NASRETDINOVA Makhzuna Takhsinovna
DSc, Professor
NORMURADOV Nodir Alisherovich
Independent researcher
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

CLINICAL AND ORGANIZATIONAL ASPECTS OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SUBJECTIVE TINNITUS IN SENSORINEURAL HEARING LOSS IN OUTPATIENT PRACTICE

For citation: Kambarova Lobar Akhadovna, Nasretdinova Makhzuna Takhsinovna, Normuradov Nodir Alisherovich. Clinical and organizational aspects of non-pharmacological treatment of subjective tinnitus in sensorineural hearing loss in outpatient practice.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391342

ABSTRACT

Aim. To assess the organizational feasibility and clinical implementability of differentiated non-pharmacological treatment of subjective tinnitus in sensorineural hearing loss in an outpatient setting. Materials and methods. 142 patients were allocated according to the developed criteria into 4 groups: transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS, n=36), low-level laser therapy (LLLT, n=34), sound/tinnitus retraining therapy (TRT, n=38) and control (n=34). Protocol organization, cluster composition of the groups, reasons for off-criterion assignment, adherence and adverse events were analyzed. Results. Course duration was 2–3 weeks for TENS, 2 weeks for LLLT and 6 months for TRT. The expected cluster accounted for 68–72% of patients in each group. Of 24 deviations from the criteria, 58.3% were due to temporary unavailability of the preferred method. Adherence (86.8–91.7%; p=0.81) and adverse event rate (2.9–10.5%; p=0.42) did not differ between groups. Conclusion. The differentiated approach is organizationally feasible in outpatient practice, with high adherence and a favorable safety profile.

Keywords: subjective tinnitus; sensorineural hearing loss; treatment organization; therapy adherence; outpatient practice.

KAMBAROVA Lobar Axadovna
mustaqil izlanuvchi
NASRETDINOVA Maxzuna Taxsinovna
t.f.d., professor
NORMURADOV Nodir Alisherovich
mustaqil izlanuvchi
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O‘zbekiston

NEYROSENSOR ESHITISH PASAYISHIDA SUBYEKTIV TINNITUSNI DORISIZ DAVOLASHNING AMBULATOR AMALIYOTDAGI KLINIK-TASHKILIY JIHATLARI

ANNOTATSIYA

Maqsad. Ambulator qabul sharoitida neyrosensor eshitish pasayishida subyektiv tinnitusni dorisiz differensial davolashning tashkiliy bajariluvchanligi va klinik amalga oshiriluvchanligini baholash. Material va usullar. 142 nafar bemor ishlab chiqilgan mezonlar bo‘yicha 4 guruhga taqsimlandi: teri orqali elektroneyrostimulyatsiya (TENS, n=36), past intensivli lazer terapiyasi (PILT, n=34), tovush/tinnitus-retrening terapiyasi (TRT, n=38) va nazorat (n=34). Protokollarning tashkiliy parametrlari, guruhlarning klaster tarkibi, mezonga muvofiq bo‘lmagan tayinlash sabablari, davolashga rioya qilish va nojo‘ya hodisalar tahlil qilindi. Natijalar. Kurs davomiyligi TENS uchun 2–3 hafta, PILT uchun 2 hafta, TRT uchun 6 oyni tashkil etdi. Har bir guruhda kutilgan klasterga mansub bemorlar ulushi 68–72% ni tashkil qildi. Mezonlardan 24 ta chetga chiqishning 58,3% i usulning vaqtincha mavjud emasligi bilan bog‘liq bo‘ldi. Davolashga rioya qilish (86,8–91,7%; p=0,81) va nojo‘ya hodisalar chastotasi (2,9–10,5%; p=0,42) guruhlar o‘rtasida farq qilmadi. Xulosa. Differensial yondashuv ambulator amaliyotda yuqori rioya qilish va qulay xavfsizlik profili bilan tashkiliy jihatdan bajariluvchandir.

Kalit so‘zlar: subyektiv tinnitus; neyrosensor eshitish pasayishi; davolashni tashkil etish; terapiyaga rioya qilish; ambulator amaliyot.

КАМБАРОВА Лобар Ахадовна
соискатель
НАСРЕТДИНОВА Махзуна Тахсиновна
д.м.н., профессор
НОРМУРАДОВ Нодир Алишерович
соискатель
Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд, Узбекистан

КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ СУБЪЕКТИВНОГО ТИННИТУСА ПРИ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить организационную выполнимость и клиническую реализуемость дифференцированного немедикаментозного лечения субъективного тиннитуса при нейросенсорной тугоухости в условиях амбулаторного приёма. Материал и методы. 142 пациента распределены по разработанным критериям на 4 группы: чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС, n=36), низкоинтенсивная лазеротерапия (НИЛТ, n=34), звуковая/тиннитус-ретренинг-терапия (ТРТ, n=38) и контроль (n=34). Анализировали организационные параметры протоколов, кластерный состав групп, причины назначения «не по критерию», приверженность лечению и нежелательные явления. Результаты. Продолжительность курса составила 2–3 нед. для ЧЭНС, 2 нед. для НИЛТ и 6 мес. для ТРТ. Доля пациентов ожидаемого кластера в группах составила 68–72%. Из 24 отклонений от критериев 58,3% были обусловлены временной недоступностью метода. Приверженность (86,8–91,7%; p=0,81) и частота нежелательных явлений (2,9–10,5%; p=0,42) между группами не различались. Заключение. Дифференцированный подход организационно выполним в амбулаторной практике при высокой приверженности и благоприятном профиле безопасности.

Ключевые слова: субъективный тиннитус; нейросенсорная тугоухость; организация лечения; приверженность терапии; амбулаторная практика.

Kirish. Subyektiv tinnitus kattalar aholisining 14,4% ida uchraydigan keng tarqalgan otologik simptom bo‘lib [5], uni davolashda dorisiz usullar yetakchi o‘rin tutadi [3, 8]. Tinnitus bo‘yicha

zamonaviy klinik qo‘llanmalar va ularning dalillar bazasi tahlilida ta’kidlanishicha, har qanday diagnostik yoki davolash strategiyasining klinik qimmati nafaqat uning nazariy asoslanganligi, balki real sog‘liqni saqlash sharoitida amaliy jihatdan amalga oshirilishi bilan ham belgilanadi [7, 8]. Tinnitusni dorisiz davolash usulini differensial tanlashga nisbatan bu jihat alohida ahamiyat kasb etadi: teri orqali elektroneyrostimulyatsiya va past intensivli lazer terapiyasi nisbatan qisqa muddatli kurs muolajalari hisoblanadi [1, 10], tovush terapiyasi/tinnitus-retrening terapiyasining klassik protokoli esa ko‘p oylik yoki ko‘p yillik kuzatuvni nazarda tutadi [2]. Bu holat tibbiy yordamni tashkil etishga ham, bemorning o‘ziga ham tubdan farq qiluvchi yuklama yaratadi.

Nazariy jihatdan asoslangan differensial tanlash mezonlari real ambulator qabulning muqarrar tashkiliy cheklovlari sharoitida amaliyotda qanchalik barqaror amalga oshirilishi, shuningdek, amaldagi tayinlashning tavsiya etilgan tayinlashdan chetga chiqish sabablari masalasi ham alohida tahlilni talab qiladi. Ushbu masala tashkiliy joriy etish jihatlariga emas, balki asosan samaradorlikka yo‘naltirilgan klinik tadqiqotlarda kam yoritiladi [3, 7]. Mazkur holatlar tadqiqotning ushbu bosqichi maqsadini belgilab berdi.

Tadqiqot maqsadi. real ambulator qabul sharoitida neyrosensor eshitish pasayishida subyektiv tinnitusni uchta dorisiz usul bilan differensial davolashning tashkiliy bajariluvchanligi va klinik amalga oshiriluvchanligini, jumladan, amaldagi tayinlashning ishlab chiqilgan mezonlardan chetga chiqish sabablarini baholash.

Material va usullar. Neyrosensor eshitish pasayishi fonida subyektiv tinnitus kuzatilgan 142 nafar bemor ishlab chiqilgan differensial tanlash mezonlariga muvofiq 4 guruhga taqsimlandi: teri orqali elektroneyrostimulyatsiya (TENS, n=36), past intensivli lazer terapiyasi (PILT, n=34), tovush terapiyasi/tinnitus-retrening terapiyasi (TRT, n=38) va nazorat guruhi – standart medikamentoz terapiya (n=34).

Har bir davolash usuli uchun protokolning tashkiliy parametrlari qayd etildi: muolajalar/tashriflar soni, ularning davriyligi va kursning umumiy davomiyligi. Har bir guruh ichida bemorlarning klaster mansubligi bo‘yicha amaldagi taqsimoti ishlab chiqilgan mezonlar asosida kutilgan taqsimot bilan solishtirildi [6]. Davolash mezonga muvofiq bo‘lmagan holda tayinlangan holatlar (n=24) uchun sabablarning tuzilmalashtirilgan tasnifi o‘tkazildi: mezon bo‘yicha afzal hisoblangan usulning vaqtincha mavjud emasligi, muolajalarga kelishdagi logistik qiyinchiliklar, usulning xususiyatlari tushuntirilgandan so‘ng bemorning shaxsiy tanlovi.

Davolash protokoliga rioya qilish (belgilangan muolajalar/tashriflarning kamida 80% ini bajarish) THI (Tinnitus Handicap Inventory) so‘rovnomasi bo‘yicha dinamik nazorat bilan [4, 9] hamda nojo‘ya hodisalar chastotasi har bir nazorat tashrifida baholandi; guruhlararo farqlar mos ravishda xi-kvadrat (χ^2) mezoni va Fisherning aniq mezoni yordamida tahlil qilindi. Statistik ishlov SPSS 26 dasturida bajarildi; ahamiyatlilikning kritik darajasi $p<0,05$ deb qabul qilindi. Tadqiqot mahalliy axloqiy qo‘mita tomonidan ma’qullangan, barcha bemorlar xabardor qilingan rozilik shaklini imzolagan.

Natijalar va muhokama. Taqqoslangan uchta dorisiz davolash usuli protokollarining tashkiliy parametrlari bir-biridan tubdan farq qildi (1-jadval).

1-jadval

Neyrosensor eshitish pasayishida subyektiv tinnitusni dorisiz davolash protokollarining qiyosiy tashkiliy tavsifi

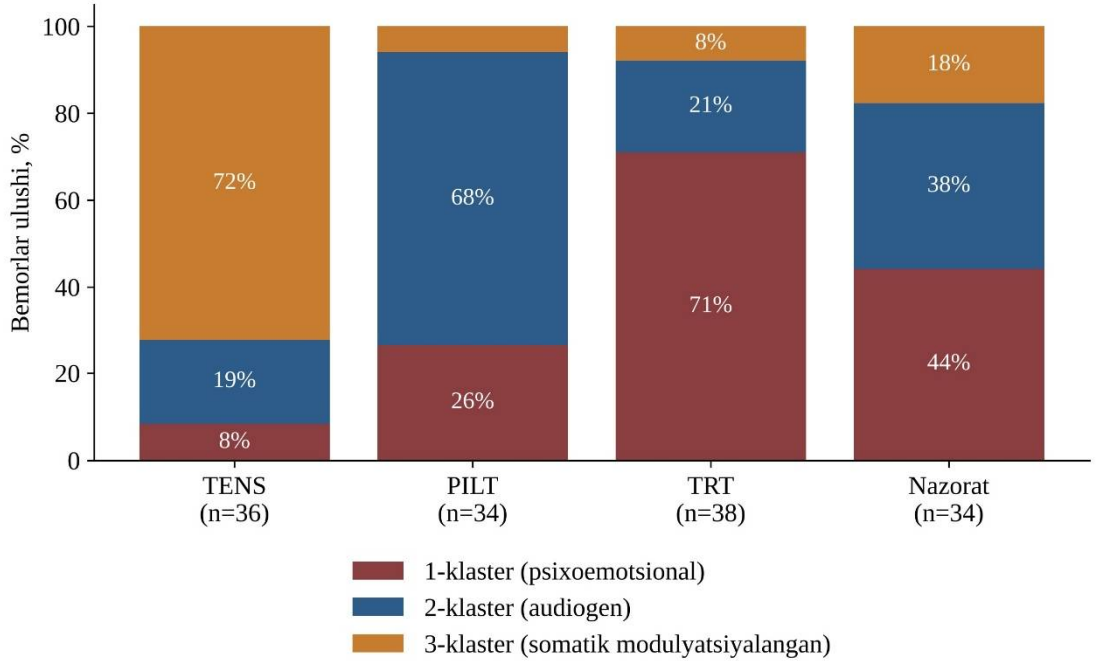
Parametr	TENS	PILT	Tovush terapiyasi/TRT
Muolajalar/tashriflar soni	10–15	10	1-, 3- va 6-oylarda tashriflar
Davriyligi	haftasiga 5 marta	haftasiga 5 marta	generatorni har kuni taqib yurish
Kurs davomiyligi	2–3 hafta	2 hafta	6 oy

Parametr	TENS	PILT	Tovush terapiyasi/TRT
Muolaja formati	apparatli, kursli	apparatli, kursli	maslahat berish + doimiy tovush stimulyatsiyasi

Izoh: TENS – teri orqali elektroneyrostimulyatsiya; PILT – past intensivli lazer terapiyasi; TRT – tinnitus-retrening terapiyasi.

Tashkiliy formatdagi sezilarli farqlarga qaramay, barcha to‘rt guruh faol kuzatuvning umumiy davomiyligi (tadqiqotga kiritilgandan yakuniy nazorat nuqtasigacha kamida 6 oy) bo‘yicha taqqoslanuvchan bo‘lib, bu davolashning uzoq muddatli natijalarini keyingi qiyosiy tahlil qilish to‘g‘riligini ta’minlaydi.

Har bir davolash guruhi ichida bemorlarning klaster mansubligi bo‘yicha amaldagi taqsimoti 1-rasmda keltirilgan.



1-rasm. Davolash guruhlarida bemorlarning klinik-psixometrik klasterlar bo‘yicha taqsimlanishi (%)

Izoh: 1-klaster – psixoemotsional, 2-klaster – audiogen, 3-klaster – somatik modulyatsiyalangan tinnitus; TENS – teri orqali elektroneyrostimulyatsiya; PILT – past intensivli lazer terapiyasi; TRT – tinnitus-retrening terapiyasi.

1-rasmdan ko‘rinib turibdiki, har bir guruhdagi bemorlarning ustun qismi ishlab chiqilgan mezonlar bo‘yicha kutilgan klasterga mos keladi (TENS guruhida 72%, PILT guruhida 68%, TRT guruhida 71%). Nazorat guruhida esa klasterlar taqsimoti butun tadqiq etilgan tanlanmadagi taqsimotga yaqin bo‘ldi; bu kutilgan holdir, chunki nazorat terapiyasini tayinlash klaster mansubligi bilan belgilanmagan.

Davolashni mezonga muvofiq bo‘lmagan holda tayinlash sabablarining tuzilmasi (n=24) 2-jadvalda keltirilgan.

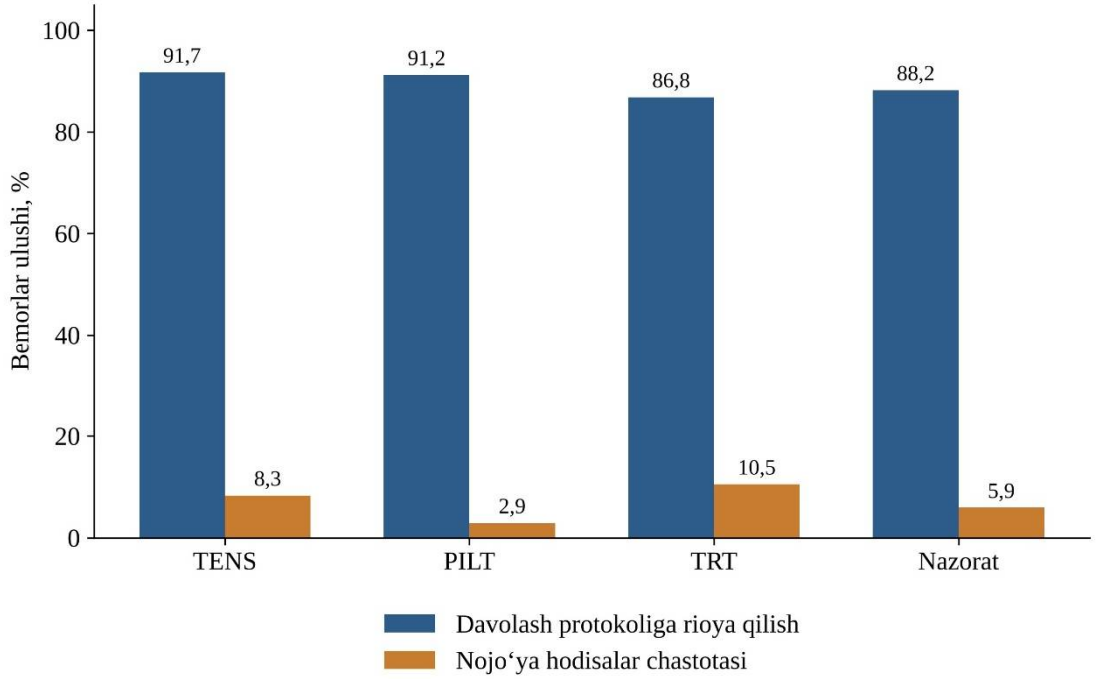
2-jadval

Differensial tanlash mezonlariga muvofiq bo‘lmagan holda davolash tayinlanishi sabablarining tuzilmasi (n=24)

Sabab	n	%
Afzal hisoblangan usulning vaqtincha mavjud emasligi	14	58,3
Muolajalarga kelishdagi logistik qiyinchiliklar	6	25,0

Sabab	n	%
Usul xususiyatlari tushuntirilgandan so‘ng bemorning shaxsiy tanlovi	4	16,7
Jami	24	100,0

Guruhlar bo‘yicha belgilangan davolash protokoliga rioya qilish va nojo‘ya hodisalar chastotasi 2-rasmda keltirilgan.



2-rasm. Davolash guruhlarida protokolga rioya qilish darajasi va nojo‘ya hodisalar uchrash chastotasining qiyosiy tavsifi (%)

Izoh: rioya qilish bo‘yicha guruhlararo farqlar – χ^2, p=0,81; nojo‘ya hodisalar bo‘yicha – Fisherning aniq mezoni, p=0,42.

Protokolga rioya qilish guruhlar o‘rtasida statistik ahamiyatli farq qilmadi (χ^2; p=0,81), nojo‘ya hodisalar chastotasi ham xuddi shunday (Fisherning aniq mezoni; p=0,42); birorta guruhda og‘ir nojo‘ya hodisalar qayd etilmadi.

Davolashni mezonga muvofiq bo‘lmagan holda tayinlash sabablarining aniqlangan tuzilmasi (2-jadval) bunday holatlarning mutlaq ko‘pchiligi (83,3%) klinik emas, balki tashkiliy sabablar – usulning vaqtincha mavjud emasligi yoki logistik qiyinchiliklar bilan bog‘liqligini ko‘rsatadi. Bu differensial tanlash mezonlarining mazmuniy asoslanganligini shubha ostiga qo‘ymaydi, biroq tavsiyalarga to‘liq muvofiq davolanayotgan bemorlar ulushini oshirishning aniq tashkiliy yo‘nalishlarini – klinik bazada barcha uchta usulning parallel mavjudligini ta’minlash va muolajalarning moslashuvchan jadvalini joriy etishni ko‘rsatib beradi.

Protokollarning tashkiliy formati tubdan farq qilishiga qaramay (1-jadval), guruhlar o‘rtasida davolashga rioya qilishning taqqoslanuvchanligi uzoq davom etadigan aralashuv protokollarida rioya qilishning pasayish xavfini hisobga olganda o‘z-o‘zidan ravshan bo‘lmagan natija hisoblanadi. Tovush terapiyasi/TRTga rioya qilishning (86,8%) kursli apparat usullariga (91,2–91,7%) taqqoslanuvchanligi, ehtimol, klassik ko‘p yillik variantga nisbatan qo‘llanilgan qisqartirilgan maslahat protokolining samaradorligini aks ettiradi [2].

Barcha uchta usulning qulay va taqqoslanuvchan xavfsizlik profili (2-rasm) og‘ir nojo‘ya hodisalar haqida ma’lumot bermaydigan TENS [3, 10] va PILT [1] bo‘yicha tizimli sharhlar natijalariga mos keladi. Bu ishlab chiqilgan algoritm doirasida aniq davolash usulini tanlash xavfsizlik mezoni bo‘yicha qo‘shimcha stratifikatsiyasiz, faqat bemorning klinik profiliga patogenetik muvofiqlikka asoslanishi mumkin, degan xulosaga kelish imkonini beradi.

XULOSALAR.

1. Tinnitusni davolashning taqqoslangan uchta dorisiz usuli protokolning tashkiliy formati (kurs davomiyligi 2 haftadan 6 oygacha) bo‘yicha tubdan farq qiladi, biroq faol kuzatuvning umumiy davomiyligi bo‘yicha taqqoslanuvchandir.

2. Davolash guruhlari ichida bemorlarning klaster mansubligi bo‘yicha amaldagi taqsimoti ishlab chiqilgan mezonlarga mos keladi (har bir guruh bemorlarining 68–72% i kutilgan klasterga mansub); mezonlardan chetga chiqish holatlarining ko‘pchiligi (83,3%) klinik emas, balki tashkiliy sabablar bilan bog‘liq.

3. Barcha uchta usul davolashga yuqori (86,8–91,7%) va statistik jihatdan farq qilmaydigan rioya qilish hamda qulay, taqqoslanuvchan xavfsizlik profili bilan tavsiflanadi, bu esa real ambulator qabul sharoitida differensial yondashuvning tashkiliy jihatdan bajariluvchanligini tasdiqlaydi.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Abdali HM, Almutairi LB, Alqesair MH, et al. Low-level laser therapy and photobiomodulation for tinnitus and sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. Cureus. 2025;17(11):e96234. https://doi.org/10.7759/cureus.96234
2. Alashram AR. Effects of tinnitus retraining therapy on patients with tinnitus: a systematic review of randomized controlled trials. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2025;282(2):571-587. https://doi.org/10.1007/s00405-024-08907-3
3. Bousema EJ, Koops EA, van Dijk P, et al. Effects of physical interventions on subjective tinnitus, a systematic review and meta-analysis. Brain Sci. 2023;13(2):226. https://doi.org/10.3390/brainsci13020226
4. Clarke NA, Hoare DJ, Trigg A. A critical review of established tinnitus patient-reported outcomes as measures of tinnitus severity and tinnitus distress and exemplar analysis of the Tinnitus Handicap Inventory as a formative or reflective measure. Front Audiol Otol. 2024;1:1325137. https://doi.org/10.3389/fauot.2023.1325137
5. Jarach CM, Lugo A, Scala M, et al. Global prevalence and incidence of tinnitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol. 2022;79(9):888-900. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2189
6. Kim SJ. Tinnitus subtyping and personalized treatment via audiometric and psychometric clustering. Yonsei Med J. 2025;66(10):685-694. https://doi.org/10.3349/ymj.2025.0088
7. Langguth B, Kleinjung T, Schlee W, et al. Tinnitus guidelines and their evidence base. J Clin Med. 2023;12(9):3087. https://doi.org/10.3390/jcm12093087
8. Mazurek B, Hesse G, Sattel H, et al. S3 Guideline: Chronic tinnitus. HNO. 2022;70(11):795-827. https://doi.org/10.1007/s00106-022-01207-4
9. Telischi J, Rossborough J, et al. A systematic review of psychometric validation for subjective tinnitus outcome measures assessing acute treatment effects. Otol Neurotol Open. 2025;5(1):e067. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11949293/
10. Yang T, Zhang J, Wang B, et al. Electrical stimulation to treat tinnitus: a meta-analysis and systemic review of randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:20406223211041069. https://doi.org/10.1177/20406223211041069
11. Erkinova, K. F. A Comparative Analysis of Treatment for Allergic Rhinitis Combined with Rhinosinusitis in Children / K. F. Erkinova, F. B. Nurmukhamedova // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. – Vol. 14, no. 1. – P. 163–167. – DOI: 10.5923/j.ajmms.20241401.35.
12. Erkinova, K. F. Efficacicy of treatment of allergic rhinitis combined with adenoid vegetation in children / K. F. Erkinova // Science and Innovation. – 2023. – Vol. 2, no. 10. – P. 5–9. – DOI: 10.5281/zenodo.8417315.
13. Amonov, Sh. E. Effectiveness of treatment chronic sinusitis in children with the Parisinus 2 inhaler / Sh. E. Amonov, K. F. Erkinova // Оториноларингологія. – 2026. – № 1–2 (9). – P. 65–69. – DOI: 10.37219/29zbj828.

14. Шодиева, М. Н. Патогенез кардиоваскулярных нарушений, наблюдаемых у мужчин при метаболическом синдроме / М. Н. Шодиева, О. А. Кулиев, К. Ф. Эркинова // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2025. – Vol. 4, special issue (September). – С. 61–68.

15. Erkinova, K. F. Allergik rinitli bolalarda surunkali rinosinusitni davolashning qiyosiy tahlili / K. F. Erkinova // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2025. – Vol. 4, special issue (September). – P. 46–54.

16. . Nasretdinova, M. T. Modern concepts of vasomotor rhinitis / M. T. Nasretdinova, D. A. Tadjibayev, K. F. Erkinova // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 445–450.

17. Rasulova, K. A. Studies of post-rotational nystagmus in adolescents / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 464–470.

18. Imamov O. S., Rizaev J. A., Toxtayev G. S. A SURVEY OF BULLOUS DISEASES CLINICOEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS //Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №. 2. – С. 65-70.

19. Alimdjanovich R. J., Ugli T. N. K. CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF NASAL DEFORMITY IN PATIENTS WITH UNILATERAL CLEFT LIP AND PALATE AFTER CHEILOPLASTY //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 08. – С. 13-22.

20. Фаттаева Д., Ризаев Ж., Рахимова Д. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАЙМОРИТА ПРИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ //SCIENTIFIC IDEAS OF YOUNG SCIENTISTS. – 2021. – С. 28.

21. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151

22. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

UDK 616.28-008.55-085-036.8:616.28-008.14

NASRETDINOVA Makhzuna Takhsinovna
DSc, Professor
KAMBAROVA Lobar Akhadovna
Independent researcher
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

IMMEDIATE AND LONG-TERM OUTCOMES OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SUBJECTIVE TINNITUS IN SENSORINEURAL HEARING LOSS

For citation: Nasretdinova Makhzuna Takhsinovna, Kambarova Lobar Akhadovna. Immediate and long-term outcomes of non-pharmacological treatment of subjective tinnitus in sensorineural hearing loss.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391359

ABSTRACT

Aim. To assess and compare the effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), low-level laser therapy (LLLT) and sound therapy/tinnitus retraining therapy (TRT) in patients with subjective tinnitus and sensorineural hearing loss based on psychoacoustic assessment, audiometry and THI questionnaire data over time. Materials and methods. 142 patients were distributed into 4 groups (TENS n=36, LLLT n=34, TRT n=38, control n=34). Assessment was performed at baseline, immediately after the treatment course, and at 3 and 6 months: THI questionnaire (total score and subscales), HADS scale, psychoacoustic assessment (minimum masking level) and control pure-tone audiometry. A clinically significant response was defined as a THI reduction of ≥7 points. Results. All three active methods statistically significantly outperformed the control at all follow-up points ($p<0.001$). A fundamentally different pattern of dynamics was established: a stable effect of TENS (THI decreased from 45 to 29 points by 6 months); a maximal immediate effect of LLLT with partial weakening by 6 months (from 44 to 30, then to 38 points); and a minimal immediate but increasing effect of TRT, maximal by 6 months (from 48 to 41, then to 26 points). The response rate at 6 months was 72.2% (TENS), 55.9% (LLLT) and 81.6% (TRT) versus 35.3% (control). The number needed to treat ranged from 2.2 to 4.9. The dynamics of the minimum masking level reproduced the direction of THI dynamics (rho=0.31; $p=0.002$). Conclusion. Non-pharmacological methods of tinnitus treatment are statistically significantly more effective than standard pharmacotherapy but differ fundamentally in the temporal trajectory of their effect, which should be taken into account when selecting treatment tactics and the timing of follow-up assessment.
Keywords: subjective tinnitus; THI; treatment dynamics; transcutaneous electrical nerve stimulation; laser therapy; tinnitus retraining therapy; psychoacoustic assessment.

NASRETDINOVA Maxzuna Taxsinovna
t.f.d., professor
KAMBAROVA Lobar Axadovna
mustaqil izlanuvchi
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O‘zbekiston

NEYROSENSOR ESHITISH PASAYISHIDA SUBYEKTIV TINNITUSNI DORISIZ DAVOLASHNING BEVOSITA VA UZOQ MUDDATLI NATIJALARI

ANNOTATSIYA

Maqsad. Neyrosensor eshitish pasayishi fonida subyektiv tinnitusi bo‘lgan bemorlarda teri orqali elektroneyrostimulyatsiya (TENS), past intensivli lazer terapiyasi (PILT) va tovush terapiyasi/tinnitus-retrening terapiyasi (TRT) samaradorligini shovqinometriya, audiometriya va THI so‘rovnomasi ma’lumotlari bo‘yicha dinamikada baholash va taqqoslash. Material va usullar. 142 nafar bemor 4 guruhga taqsimlandi (TENS n=36, PILT n=34, TRT n=38, nazorat n=34). Baholash dastlab, davolash kursi tugagach, 3 va 6 oydan so‘ng o‘tkazildi: THI so‘rovnomasi (umumiy ball va subshkalalar), HADS shkalasi, psixoakustik shovqinometriya (minimal maskirovka darajasi), nazorat tonal audiometriyasi. Klinik ahamiyatli javob deb THI ning kamida 7 ballga kamayishi qabul qilindi. Natijalar. Uchala faol usul barcha nazorat nuqtalarida nazoratdan statistik ahamiyatli ustun bo‘ldi ($p<0,001$). Dinamikaning tubdan farqli xarakteri aniqlandi: TENS ning barqaror samarasi (THI 45 dan 6-oyga kelib 29 ballgacha pasaydi); PILT ning 6-oyga kelib qisman susayuvchi maksimal bevosita samarasi (44 dan 30 gacha, so‘ngra 38 ballgacha); TRT ning minimal bevosita, biroq ortib boruvchi va 6-oyga kelib maksimal samarasi (48 dan 41 gacha, so‘ngra 26 ballgacha). 6-oyga kelib javob bergan bemorlar ulushi TENS da 72,2%, PILT da 55,9%, TRT da 81,6%, nazoratda 35,3% ni tashkil etdi. Davolash zarur bo‘lgan bemorlar soni 2,2–4,9 ni tashkil etdi. Minimal maskirovka darajasining dinamikasi THI dinamikasi yo‘nalishini takrorladi ($rho=0,31$; $p=0,002$). Xulosa. Tinnitusni dorisiz davolash usullari standart medikamentoz terapiyadan statistik ahamiyatli samaraliroq, biroq samaraning vaqt bo‘yicha traektoriyasi tubdan farq qiladi, bu esa davolash taktikasi va nazorat kuzatuvi muddatlarini tanlashda uni hisobga olishni talab etadi.

Kalit so‘zlar: subyektiv tinnitus; THI; davolash dinamikasi; teri orqali elektroneyrostimulyatsiya; lazer terapiyasi; tinnitus-retrening terapiyasi; shovqinometriya.

НАСРЕТДИНОВА Махзуна Тахсиновна
д.м.н., профессор
КАМБАРОВА Лобар Ахадовна
Соискатель
Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд, Узбекистан

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ СУБЪЕКТИВНОГО ТИННИТУСА ПРИ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить и сравнить эффективность чрескожной электронейростимуляции (ЧЭНС), низкоинтенсивной лазеротерапии (НИЛТ) и звуковой терапии/тиннитус-ретренинг-терапии (ТРТ) у больных субъективным тиннитусом при нейросенсорной тугоухости по данным шумометрии, аудиометрии и опросника THI в динамике наблюдения. Материал и методы. 142 пациента распределены по 4 группам (ЧЭНС n=36, НИЛТ n=34, ТРТ n=38, контроль n=34). Оценка проводилась исходно, по завершении курса лечения, через 3 и 6 месяцев: опросник THI (суммарный балл и субшкалы), шкала HADS, психоакустическая шумометрия (минимальный маскирующий уровень), контрольная тональная аудиометрия. Клинически значимым ответом считалось снижение THI ≥7 баллов. Результаты. Все три активных метода статистически значимо превзошли контроль на всех контрольных точках ($p<0,001$).

Установлен принципиально различный характер динамики: стабильный эффект ЧЭНС (снижение THI с 45 до 29 баллов к 6 мес.); максимальный непосредственный с частичным ослаблением к 6 мес. эффект НИЛТ (с 44 до 30, затем до 38 баллов); минимальный непосредственный, но нарастающий и максимальный к 6 мес. эффект ТРТ (с 48 до 41, затем до 26 баллов). Доля ответивших пациентов к 6 мес. составила 72,2% (ЧЭНС), 55,9% (НИЛТ), 81,6% (ТРТ) против 35,3% (контроль). Число больных, которых необходимо лечить, составило 2,2–4,9. Динамика минимального маскирующего уровня воспроизводила направление динамики THI (rho=0,31; p=0,002). Заключение. Немедикаментозные методы лечения тиннитуса статистически значимо эффективнее стандартной медикаментозной терапии, однако принципиально различаются по временной траектории эффекта, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения и сроков контрольного наблюдения.

Ключевые слова: субъективный тиннитус; THI; динамика лечения; чрескожная электронейростимуляция; лазеротерапия; тиннитус-ретренинг-терапия; шумометрия.

Kirish. Subyektiv tinnitusni davolashning har qanday usulining klinik qimmati nafaqat erishiladigan bevosita samaradorlik, balki ushbu samaraning vaqt davomida barqarorligi bilan ham belgilanadi. Teri orqali elektroneyrostimulyatsiya (TENS) bo‘yicha tizimli sharhlar va meta-tahlillar THI balli hamda tinnitus balandligi va bezovtaligining sezilarli kamayishini ko‘rsatadi [3, 10], past intensivli lazer terapiyasi (PILT) bo‘yicha tizimli sharh esa sezilarli bevosita samara va uning 3–6 oy davomida susayish tendensiyasini alohida qayd etadi [1]. Tovush terapiyasi/tinnitus-retrening terapiyasining (TRT) habituatsiya mexanizmiga asoslangan neyrofiziologik modeli, aksincha, shovqin idrokining barqaror shartli-reflektor qayta qurilishi shakllangan sari samaraning asta-sekin ortib borishini nazarda tutadi [2].

Mazkur qonuniyatlarning har biri alohida ishlarda hujjatlashtirilganiga qaramay, uchala usul samarasining vaqt dinamikasini yagona klinik material asosida, nazorat nuqtalarining yagona protokoli hamda yagona obyektiv va subyektiv baholash mezonlari bilan bevosita taqqoslash mavjud adabiyotlarda cheklangan holda yoritilgan [6, 7]. Holbuki, aynan har bir usul samarasining o‘ziga xos traektoriyasini bilish nazorat kuzatuvi muddatlarini asosli rejalashtirish va davolash taktikasini o‘z vaqtida tuzatish uchun zarurdir.

Tadqiqot maqsadi. Neyrosensor eshitish pasayishi fonida subyektiv tinnitusi bo‘lgan bemorlarda TENS, PILT va TRT samaradorligini shovqinometriya, audiometriya va THI so‘rovnomasi ma’lumotlari bo‘yicha dinamikada baholash va taqqoslash.

Material va usullar. Tadqiqotga neyrosensor eshitish pasayishi fonida subyektiv tinnitusi bo‘lgan 142 nafar bemor (83 nafar ayol, 59 nafar erkak; o‘rtacha yoshi 46,3±11,8 yil) kiritildi va ular ishlab chiqilgan differensial tanlash mezonlariga muvofiq 4 guruhga taqsimlandi: TENS (n=36), PILT (n=34), tovush terapiyasi/TRT (n=38) va nazorat guruhi – standart medikamentoz terapiya (n=34). Guruhlar dastlab barcha klinik-psixometrik ko‘rsatkichlar bo‘yicha taqqoslanuvchan edi (p>0,05).

Davolash samaradorligi to‘rtta nazorat nuqtasida baholandi: dastlab, davolash kursi tugashi bilanoq, 3 va 6 oydan so‘ng. Har bir nuqtada bemorlar funksional, emotsional va katastrofik subshkalalarni alohida tahlil qilgan holda Tinnitus Handicap Inventory (THI) so‘rovnomasini [4, 8], shuningdek, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) shkalasini [9] to‘ldirdilar. Psixoakustik shovqinometriya tinnitusning minimal maskirovka darajasini keng polosali maskirovka shovqini bilan solishtirish usulida takroran aniqlashni o‘z ichiga oldi. Shovqinning subyektiv idrokiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin bo‘lgan mustaqil omil sifatida eshitish pasayishining keyingi progressiyasini istisno qilish uchun barcha bemorlarga nazorat tonal bo‘sag‘a audiometriyasi o‘tkazildi.

Terapiyaga klinik ahamiyatli javob deb THI umumiy ballining dastlabki darajadan 7 va undan ortiq ballga kamayishi (minimal klinik ahamiyatli farq bo‘sag‘asi) [8], yaqqol javob deb esa 20 va undan ortiq ballga kamayishi qabul qilindi. Miqdoriy ko‘rsatkichlarni dinamikada taqqoslash uchun Uilkokson mezoni bo‘yicha aposterior juft taqqoslash bilan Fridman mezoni, har bir nazorat nuqtasida guruhlararo taqqoslash uchun ko‘p martalik taqqoslashlarga Benjamini–Xoxberg tuzatmasi kiritilgan Kraskel–Uollis mezoni qo‘llanildi. Konfaunderlarni (dastlabki og‘irlik, yosh, kasallik

davomiyligi, klaster mansubligi [5]) nazorat qilgan holda davolash guruhining mustaqil ta’sirini baholash uchun ranglangan ma’lumotlarda takroriy o‘lchovli dispersion tahlil modeli qo‘llanildi. Qo‘shimcha ravishda nazoratga nisbatan klinik javobning bitta qo‘shimcha holatiga erishish uchun davolash zarur bo‘lgan bemorlar soni (NNT – number needed to treat) hisoblandi. Statistik ishlov SPSS 26 dasturida bajarildi; ahamiyatlilikning kritik darajasi p<0,05 deb qabul qilindi.

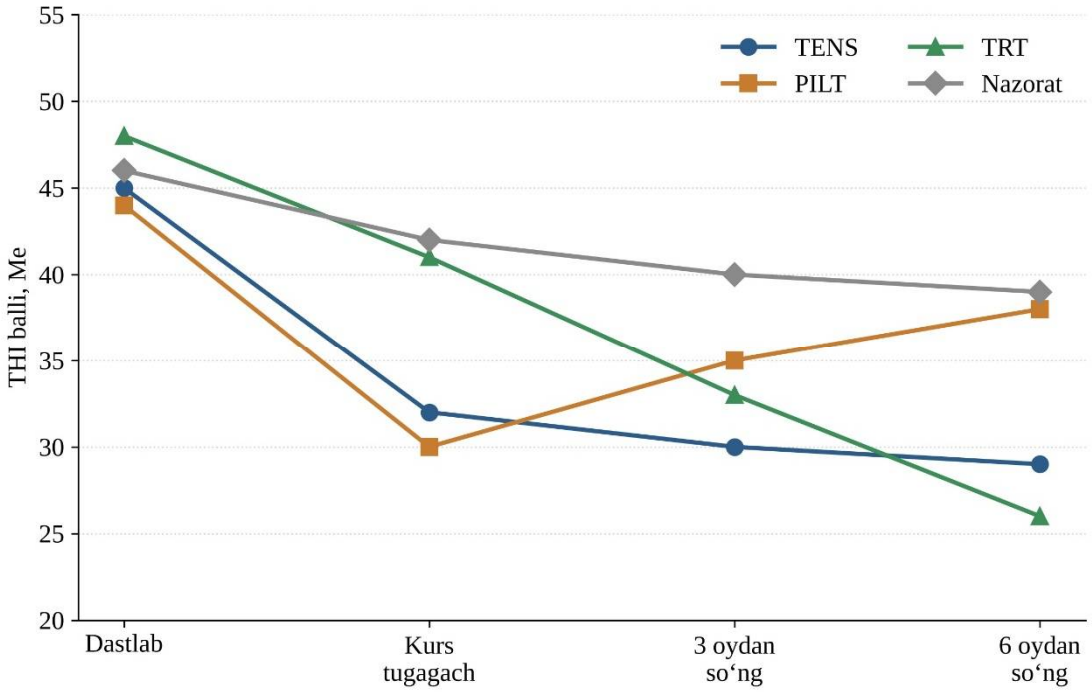
Natijalar va muhokama. To‘rtta nazorat nuqtasi davomida THI umumiy ballining dinamikasi davolash guruhlari o‘rtasida statistik ahamiyatli farq qildi (guruh ichidagi dinamika uchun Fridman mezoni – har bir guruhda p<0,001; guruhlararo taqqoslash uchun Kraskel–Uollis mezoni – «kurs tugagach» nuqtasidan boshlab p<0,001). Umumlashtirilgan ma’lumotlar 1-jadval va 1-rasmda keltirilgan.

1-jadval

Davolash guruhlarida kuzatuv davomida THI umumiy ballining dinamikasi, Me [Q1; Q3]

Nazorat nuqtasi	TENS (n=36)	PILT (n=34)	TRT (n=38)	Nazorat (n=34)
Dastlab	45 [33; 60]	44 [32; 58]	48 [36; 64]	46 [34; 61]
Kurs tugagach	32 [22; 44]	30 [20; 40]	41 [30; 54]	42 [31; 56]
3 oydan so‘ng	30 [20; 42]	35 [24; 46]	33 [22; 45]	40 [29; 54]
6 oydan so‘ng	29 [19; 41]	38 [27; 50]	26 [17; 37]	39 [28; 53]

Izoh: TENS – teri orqali elektroneyrostimulyatsiya; PILT – past intensivli lazer terapiyasi; TRT – tinnitus-retrening terapiyasi; Me – mediana; Q1; Q3 – kvartillar.



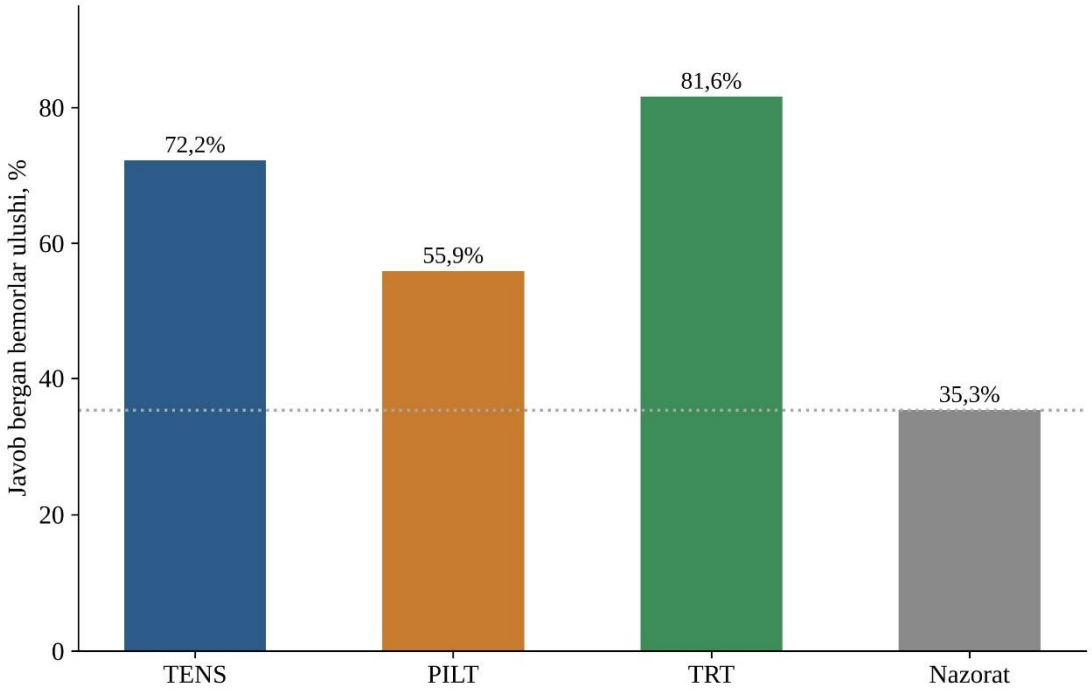
1-rasm. Kuzatuv davrida davolash guruhlarida THI mediana ballining dinamikasi

Izoh: guruh ichidagi dinamika – Fridman mezoni, har bir guruhda p<0,001; guruhlararo farqlar – Kraskel–Uollis mezoni, «kurs tugagach» nuqtasidan boshlab p<0,001.

1-jadval va 1-rasmdan ko‘rinib turibdiki, uchala faol guruh davolash kursi tugashi bilanoq THI ning sezilarli pasayishini ko‘rsatdi (har bir guruh uchun nazoratga nisbatan p<0,01), biroq keyingi dinamika xarakteri tubdan farq qildi. Eng yuqori bevosita samarani ko‘rsatgan PILT guruhida 6-oyga kelib ko‘rsatkichning dastlabki darajaga statistik ahamiyatli qisman qaytishi qayd etildi («kurs tugagach» nuqtasiga nisbatan p=0,008); TENS guruhida samara barqaror saqlandi; tovush

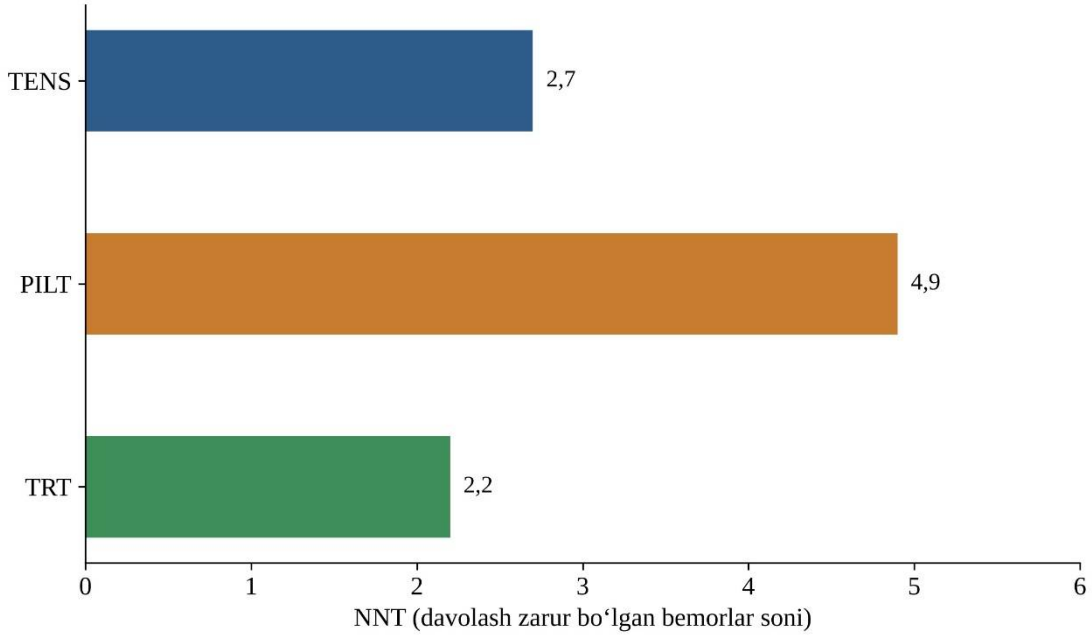
terapiyasi/TRT guruhida esa bevosita samara minimal bo‘lgani holda 6-oyga kelib ballning eng katta umumiy pasayishiga erishildi.

6 oydan so‘ng terapiyaga klinik ahamiyatli javob bergan bemorlar ulushi TENS guruhida 72,2%, PILT guruhida 55,9%, TRT guruhida 81,6% va nazorat guruhida 35,3% ni tashkil etdi (χ^2; $p<0,001$) (2-rasm). Nazoratga nisbatan klinik javobning bitta qo‘shimcha holatiga erishish uchun davolash zarur bo‘lgan bemorlar soni (NNT) TENS uchun 2,7, PILT uchun 4,9 va TRT uchun 2,2 ni tashkil etdi (3-rasm).



2-rasm. Davolash guruhlarida 6 oydan so‘ng terapiyaga klinik ahamiyatli javob (THI ning ≥7 ballga kamayishi) bergan bemorlar ulushi (%)

Izoh: punktir chiziq – nazorat guruhidagi javob darajasi; guruhlararo farqlar – χ^2, $p<0,001$.



3-rasm. Nazorat guruhiga nisbatan bitta qo‘shimcha klinik javobga erishish uchun davolash zarur bo‘lgan bemorlar soni (NNT)

Izoh: NNT qancha kichik bo‘lsa, usulning nazoratga nisbatan qo‘shimcha samarasi shuncha yuqori.

THI subshkalalarining alohida tahlili tovush terapiyasi/TRT ning asosan emotsional subshkalaga ta’sirini aniqladi (17 dan 6 ballgacha, ya’ni dastlabki qiymatdan 65% ga pasayish), TENS va PILT guruhlarida esa funksional subshkalaning pasayishi ustunlik qildi (mos ravishda 52% va 48% ga). Minimal maskirovka darajasining dinamikasi umuman THI uchun aniqlangan qonuniyatni takrorladi (TENS guruhida barqaror pasayish, PILT guruhida dastlabki qiymatlarga qisman qaytish, TRT guruhida eng yaqqol uzoq muddatli pasayish), biroq 6-oyga kelib THI ning nisbiy o‘zgarishi bilan minimal maskirovka darajasining nisbiy o‘zgarishi o‘rtasidagi korrelyatsiya o‘rtacha bo‘ldi (rho=0,31; p=0,002). Bu samaradorlikni baholashning subyektiv va obyektiv o‘qlarini bir-birini to‘ldiruvchi sifatida birgalikda qo‘llash maqsadga muvofiqligini tasdiqlaydi.

Konfaunderlarni (tinnitusning dastlabki og‘irligi, yosh, kasallik davomiyligi, klaster mansubligi) nazorat qilgan holda o‘tkazilgan ko‘p omilli tahlil davolash guruhining THI dinamikasiga mustaqil ta’sirining statistik ahamiyatliligini tasdiqladi (p<0,001). Bu aniqlangan guruhlararo farqlarni bemorlar klinik profilidagi dastlabki farqlar bilan to‘liq izohlab bo‘lmasligidan dalolat beradi.

PILT samarasining 6-oyga kelib susayish qonuniyati 2025-yilgi tizimli sharh ma’lumotlariga to‘liq mos keladi [1], bu o‘z klinik materialimizda olingan natijalarning ichki validligini tasdiqlaydi. Tovush terapiyasi/TRT guruhida erishilgan javob bergan bemorlar ulushi (6-oyga kelib 81,6%) qo‘llanilgan protokol (6 oy) bir yarim–ikki yillik kuzatuvni nazarda tutuvchi original modelga nisbatan ancha qisqa bo‘lishiga qaramay, randomizatsiyalangan tadqiqotlarning tizimli sharhida TRT uchun qayd etilgan ijobiy natijalarga mos keladi [2].

Samaraning aniqlangan turli yo‘nalishli dinamikasining amaliy ahamiyati nazorat kuzatuvining differensial muddatlarini asoslashdan iborat. PILT uchun samaraning boshlanayotgan susayishini o‘z vaqtida aniqlash maqsadida ertaroq (3 oygacha) nazorat tashrifi maqsadga muvofiq. Tovush terapiyasi/TRT uchun esa samaradorlikni muddatidan oldin baholash (masalan, maslahat berishning boshlang‘ich bosqichi tugashi bilanoq) usul samaradorligi yetarli emas degan noto‘g‘ri xulosaga olib kelishi mumkin, chunki maksimal samaraga faqat 6-oyga kelib erishiladi. Ushbu kuzatuv odatda turli davolash usullari uchun samaradorlikni oraliq baholashning optimal muddatlarini batafsil belgilamaydigan klinik tavsiyalarni to‘ldiradi [6, 7].

Subyektiv (THI) va obyektiv psixoakustik ko‘rsatkichlar dinamikasi o‘rtasidagi kuchli emas, balki o‘rtacha korrelyatsiya tinnitusning subyektiv og‘irligi va bezovtaligi uning o‘lchanadigan xususiyatlaridan nisbatan mustaqil ekanligi haqidagi tasavvurga mos keladi [4] hamda davolash samaradorligini baholashda alohida emas, balki kompleks yondashuvni saqlash zarurligini tasdiqlaydi.

XULOSALAR.

1. Taqqoslangan uchta dorisiz davolash usuli (TENS, PILT, tovush terapiyasi/TRT) butun kuzatuv davri mobaynida klinik ahamiyatli javob bergan bemorlar ulushi bo‘yicha standart medikamentoz terapiyadan statistik ahamiyatli ustun turadi (p<0,001).

2. Uchala usul samaraning vaqt traektoriyasi bo‘yicha tubdan farq qiladi: TENS uchun barqaror, PILT uchun keyinchalik qisman susayuvchi maksimal bevosita, tovush terapiyasi/TRT uchun esa minimal bevosita, biroq ortib boruvchi va 6-oyga kelib maksimal samara xos.

3. Psixoakustik ko‘rsatkichlar dinamikasi THI dinamikasi bilan o‘rtacha korrelyatsiyaga ega (rho=0,31), bu tinnitusni davolash samaradorligini subyektiv va obyektiv mezonlar bo‘yicha kompleks baholash zarurligini asoslaydi.

4. Samaraning aniqlangan turli yo‘nalishli dinamikasi turli davolash usullari uchun nazorat kuzatuvining differensial muddatlarini belgilash maqsadga muvofiqligini ko‘rsatadi.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Abdali HM, Almutairi LB, Alqesair MH, et al. Low-level laser therapy and photobiomodulation for tinnitus and sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. Cureus. 2025;17(11):e96234. https://doi.org/10.7759/cureus.96234

2. Alashram AR. Effects of tinnitus retraining therapy on patients with tinnitus: a systematic review of randomized controlled trials. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2025;282(2):571-587. https://doi.org/10.1007/s00405-024-08907-3
3. Bousema EJ, Koops EA, van Dijk P, et al. Effects of physical interventions on subjective tinnitus, a systematic review and meta-analysis. Brain Sci. 2023;13(2):226. https://doi.org/10.3390/brainsci13020226
4. Clarke NA, Hoare DJ, Trigg A. A critical review of established tinnitus patient-reported outcomes as measures of tinnitus severity and tinnitus distress and exemplar analysis of the Tinnitus Handicap Inventory as a formative or reflective measure. Front Audiol Otol. 2024;1:1325137. https://doi.org/10.3389/fauot.2023.1325137
5. Kim SJ. Tinnitus subtyping and personalized treatment via audiometric and psychometric clustering. Yonsei Med J. 2025;66(10):685-694. https://doi.org/10.3349/ymj.2025.0088
6. Langguth B, Kleinjung T, Schlee W, et al. Tinnitus guidelines and their evidence base. J Clin Med. 2023;12(9):3087. https://doi.org/10.3390/jcm12093087
7. Mazurek B, Hesse G, Sattel H, et al. S3 Guideline: Chronic tinnitus. HNO. 2022;70(11):795-827. https://doi.org/10.1007/s00106-022-01207-4
8. Telischi J, Rossborough J, et al. A systematic review of psychometric validation for subjective tinnitus outcome measures assessing acute treatment effects. Otol Neurotol Open. 2025;5(1):e067. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11949293/
9. Wu Y, Levis B, Sun Y, et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis. BMJ. 2021;373:n972. https://doi.org/10.1136/bmj.n972
10. Yang T, Zhang J, Wang B, et al. Electrical stimulation to treat tinnitus: a meta-analysis and systemic review of randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:20406223211041069. https://doi.org/10.1177/20406223211041069
11. Imamov O. S., Rizaev J. A., Toxtayev G. S. A SURVEY OF BULLOUS DISEASES CLINICOEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS //Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №. 2. – С. 65-70.
12. Alimdjanovich R. J., Ugli T. N. K. CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF NASAL DEFORMITY IN PATIENTS WITH UNILATERAL CLEFT LIP AND PALATE AFTER CHEILOPLASTY //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 08. – С. 13-22.
13. Фаттаева Д., Ризаев Ж., Рахимова Д. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАЙМОРИТА ПРИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ //SCIENTIFIC IDEAS OF YOUNG SCIENTISTS. – 2021. – С. 28.
14. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151
15. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.
16. . Nasretdinova, M. T. Modern concepts of vasomotor rhinitis / M. T. Nasretdinova, D. A. Tadjibayev, K. F. Erkinova // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 445–450.
17. Rasulova, K. A. Studies of post-rotational nystagmus in adolescents / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 464–470.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

UDK 616.281-008.1:613.644

RAUPOVA Kamola Mukhsinovna
PhD, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology No. 2
SHERALIYEV Aktam Sherali ugli
Independent researcher
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

DEPENDENCE OF VESTIBULAR AND AUDITORY DISORDERS ON WORK EXPERIENCE AND WORKING CONDITIONS CLASS IN WORKERS OF VIBRATION-HAZARDOUS OCCUPATIONS

For citation: Raupova Kamola Mukhsinovna, Sheraliyev Aktam Sherali ugli. Dependence of vestibular and auditory disorders on work experience and working conditions class in workers of vibration-hazardous occupations.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391376

ABSTRACT

Aim. To assess the dependence of vestibular and auditory disorders on work experience and the class of working conditions in workers exposed to occupational vibration and to determine whether vestibular dysfunction is independent of concomitant sensorineural hearing loss. Materials and methods. 145 workers aged 18–44 years exposed to local (n=85) and general (n=60) vibration and 78 controls were examined. The Dizziness Handicap Inventory (DHI), computerized stabilometry with the Romberg coefficient, pure-tone audiometry, tympanometry and videonystagmography were used. Results were analysed by work-experience subgroups (3–7, 8–14 and ≥15 years) and by the class of working conditions for the vibration factor (3.1–3.3). Results. The DHI total score increased from 29.4±1.8 in workers with 3–7 years of experience to 54.8±2.1 in those with ≥15 years ($p<0.001$); in multivariate analysis work experience ($\beta=1.62$; $p<0.001$), but not age ($\beta=0.21$; $p=0.31$), was an independent predictor. From class 3.1 to class 3.3 the DHI score rose from 31.6±2.0 to 56.1±2.4 and the Romberg coefficient from 152±7 to 231±12% ($p<0.001$ for trend). Sensorineural hearing loss with a maximum at 4000 Hz was found in 42.4% of group A and 36.7% of group B versus 7.7% of controls ($p<0.001$); the 4000 Hz threshold correlated with work experience ($r=0.44$ and $r=0.39$; $p<0.001$). Vestibular parameters did not differ between workers with and without hearing loss ($p>0.05$). Conclusion. Vibration-induced vestibular dysfunction shows a clear exposure–response relationship with work experience and the class of working conditions and develops independently of the cochlear lesion.

Keywords: occupational vibration; work experience; working conditions class; vestibular dysfunction; sensorineural hearing loss; stabilometry; exposure–response.

RAUPOVA Kamola Muxsinovna
PhD, 2-son otorinolaringologiya kafedrasi assistenti
SHERALIYEV Aktam Sherali o‘g‘li
Mustaqil izlanuvchi
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O‘zbekiston

VIBRATSIYA XAVFI BO‘LGAN KASB ISHCHILARIDA VESTIBULYAR VA ESHITISH BUZILISHLARINING ISH STAJI VA MEHNAT SHAROITLARI SINFIGA BOG‘LIQLIGI

ANNOTATSIYA

Maqsad. Vibratsiya xavfi bo‘lgan kasb ishchilarida vestibulyar va eshitish buzilishlarining ish staji va mehnat sharoitlari sinfiga bog‘liqligini baholash hamda vestibulyar disfunksiyaning hamroh neyrosensor eshitish pasayishiga bog‘liq emasligini aniqlash. Material va usullar. Lokal (n=85) va umumiy (n=60) vibratsiya ta’siridagi 18–44 yoshdagi 145 nafar ishchi va nazorat guruhidagi 78 nafar shaxs tekshirildi. DHI so‘rovnomasi, Romberg koeffitsiyentini hisoblagan holda kompyuter stabilometriyasi, tonal bo‘sag‘a audiometriyasi, timpanometriya va videonistagmografiya qo‘llanildi. Natijalar staj kichik guruhlari (3–7, 8–14 va ≥15 yil) hamda vibratsiya omili bo‘yicha mehnat sharoitlari sinfi (3.1–3.3) bo‘yicha tahlil qilindi. Natijalar. DHI umumiy balli staji 3–7 yil bo‘lgan ishchilardagi 29,4±1,8 dan staji ≥15 yil bo‘lganlarda 54,8±2,1 gacha oshdi (p<0,001); ko‘p omilli tahlilda yosh emas (β=0,21; p=0,31), balki ish staji (β=1,62; p<0,001) mustaqil prediktor bo‘ldi. 3.1-sinfdan 3.3-sinfga o‘tganda DHI balli 31,6±2,0 dan 56,1±2,4 gacha, Romberg koeffitsiyenti 152±7 dan 231±12% gacha oshdi (trend uchun p<0,001). 4000 Gs chastotada maksimumga ega neyrosensor eshitish pasayishi A guruh ishchilarining 42,4% ida va B guruhning 36,7% ida, nazoratda esa 7,7% ida aniqlandi (p<0,001); 4000 Gs dagi bo‘sag‘a ish staji bilan korrelyatsiyaga ega bo‘ldi (r=0,44 va r=0,39; p<0,001). Eshitish pasaygan va pasaymagan ishchilarda vestibulyar ko‘rsatkichlar farq qilmadi (p>0,05). Xulosa. Vibratsion vestibulyar disfunksiya ish staji va mehnat sharoitlari sinfiga aniq «doza – samara» bog‘liqligiga ega bo‘lib, koxlear shikastlanishdan mustaqil ravishda shakllanadi.

Kalit so‘zlar: kasbiy vibratsiya; ish staji; mehnat sharoitlari sinfi; vestibulyar disfunksiya; neyrosensor eshitish pasayishi; stabilometriya; doza – samara.

РАУПОВА Камола Мухсиновна
PhD, ассистент кафедры оториноларингологии №2
ШЕРАЛИЕВ Актам Шерали угли
Свободный соискатель
Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд, Узбекистан

ЗАВИСИМОСТЬ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ И СЛУХОВЫХ НАРУШЕНИЙ ОТ СТАЖА И КЛАССА УСЛОВИЙ ТРУДА У РАБОТНИКОВ ВИБРООПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить зависимость вестибулярных и слуховых нарушений от стажа работы и класса условий труда у работников виброопасных профессий и установить, является ли вестибулярная дисфункция независимой от сопутствующей нейросенсорной тугоухости. Материал и методы. Обследованы 145 работников 18–44 лет, подвергающихся локальной (n=85) и общей (n=60) вибрации, и 78 лиц контрольной группы. Применяли опросник DHI, компьютерную стабилометрию с расчётом коэффициента Ромберга, тональную пороговую аудиометрию, тимпанометрию и видеонистагмографию. Результаты анализировали по стажевым подгруппам (3–7, 8–14 и ≥15 лет) и по классу условий труда по вибрационному фактору (3.1–3.3). Результаты. Суммарный балл DHI возрастал с 29,4±1,8 у работников со стажем 3–7 лет до 54,8±2,1 при стаже ≥15 лет (p<0,001); в многофакторном анализе независимым предиктором являлся стаж (β=1,62; p<0,001), но не возраст (β=0,21; p=0,31). От

класса 3.1 к классу 3.3 балл DHI увеличивался с 31,6±2,0 до 56,1±2,4, коэффициент Ромберга – со 152±7 до 231±12% (p<0,001 для тренда). Нейросенсорная тугоухость с максимумом на 4000 Гц выявлена у 42,4% работников группы А и 36,7% группы Б против 7,7% в контроле (p<0,001); порог на 4000 Гц коррелировал со стажем (r=0,44 и r=0,39; p<0,001). Вестибулярные показатели у работников с тугоухостью и без неё не различались (p>0,05). Заключение. Вибрационная вестибулярная дисфункция имеет чёткую зависимость «доза – эффект» от стажа и класса условий труда и формируется независимо от кохлеарного поражения.

Ключевые слова: производственная вибрация; стаж работы; класс условий труда; вестибулярная дисфункция; нейросенсорная тугоухость; стабилометрия; доза – эффект.

Kirish. Kasbiy vibratsiyaning salbiy ta’siri ta’sir davomiyligi va jadalligiga bog‘liq: qo‘l-yelka vibratsiyasining ta’siri qo‘lning vibratsion sindromi rivojlanish xavfini ishonchli oshiradi [3], uzoq muddatli vibratsiya ta’siridagi ishchilarda esa nevrologik, tomir, suyak-bo‘g‘im-mushak sindromlari bilan bir qatorda eshitish-vestibulyar sindrom ham aniqlanadi [9]. Og‘ir texnika operatorlariga xos bo‘lgan umumiy vibratsiya dinamik postural nazoratni yomonlashtiradi [5], qo‘l orqali uzatiladigan vibratsiya va shovqinning birgalikdagi ta’siri esa eshitish va muvozanat buzilishlarida sinergik samara beradi [6]. Shovqin va vibratsiyaning birgalikdagi ta’sirida kasbiy eshitish pasayishi vibratsiya turiga qarab o‘ziga xos xususiyatlarga ega [10], shovqin ta’siridagi eshitish pasayishining 4000 Gs dagi «tishi» esa ta’sir davomiyligi oshgani sari chuqurlashadi [7].

Vestibulyar disfunksiya va eshitish pasayishining birgalikda uchrashi ularning o‘zaro munosabati haqidagi savolni tug‘diradi: vestibulyar o‘zgarishlar koxlear shikastlanishning ikkilamchi oqibatimi yoki mustaqil jarayonmi. Shovqin ta’siridagi kasbiy guruhlarda vestibulyar funksiyaning pasayishi eshitish buzilishidan qat’i nazar xizmat yillari ortishi bilan kuchayishi ko‘rsatilgan [8]. Biroq vibratsiya ta’siridagi ishchilarda vestibulyar va eshitish buzilishlarining staj va mehnat sharoitlari sinfiga bog‘liqligi yetarlicha o‘rganilmagan.

Tadqiqot maqsadi. Vibratsiya xavfi bo‘lgan kasb ishchilarida vestibulyar va eshitish buzilishlarining ish staji va mehnat sharoitlari sinfiga bog‘liqligini baholash hamda vestibulyar disfunksiyaning hamroh neyrosensor eshitish pasayishidan mustaqilligini aniqlash.

Material va usullar. Tadqiqot 2023–2026-yillarda Samarqand davlat tibbiyot universiteti otorinolaringologiya kafedrasi klinik bazasida bajarildi. Samarqand viloyati sanoat korxonalarining 18–44 yoshdagi 145 nafar ishchisi tekshirildi: A guruh (n=85) – asosan lokal vibratsiya ta’siridagi ishchilar (tosh kesuvchilar va sayqallovchilar, jilvirlovchilar, parchinlovchilar va chilangar-yig‘uvchilar), B guruh (n=60) – asosan umumiy vibratsiya ta’siridagi ishchilar (og‘ir yuk transporti haydovchilari, karyer texnikasi mashinistlari, yuklash-tushirish uskunalari operatorlari). Nazorat guruhini vibratsiya va shovqin bilan kasbiy aloqasi bo‘lmagan, yoshi va jinsi bo‘yicha taqqoslanuvchan 78 nafar shaxs tashkil etdi. Ish staji kamida 3 yil bo‘ldi (o‘rtacha 9,4±0,5 va 10,1±0,6 yil). Kalla-miya jarohati, miya qon aylanishining buzilishi, II–III bosqich arterial gipertenziya, polineyropatiya bilan kechuvchi endokrin kasalliklar, o‘rta va ichki quloqning surunkali kasalliklari, kasbiy bo‘lmagan vestibulyar kasalliklar va ototoksik dorilarni qabul qilish chiqarish mezonlari bo‘ldi. Tadqiqot SamDTU mahalliy axloqiy qo‘mitasi tomonidan ma’qullangan, barcha ishtirokchilardan xabardor qilingan rozilik olingan.

Asosiy guruhlar ishchilari ish staji bo‘yicha uchta kichik guruhga (3–7 yil, n=42; 8–14 yil, n=61; 15 yil va undan ortiq, n=42) hamda vibratsiya omili bo‘yicha mehnat sharoitlarining gigiyenik sinfiga ko‘ra zararli 3.1-sinf (n=41), 3.2-sinf (n=69) va 3.3-sinfga (n=35) ajratildi. Bosh aylanishining subyektiv og‘irligi DHI so‘rovnomasi [1], muvozanat funksiyasi kompyuter stabilometriyasi (Romberg koeffitsiyenti, me’yori 100–200%) [4], eshitish funksiyasi 125–8000 Gs diapazonida tonal bo‘sag‘a audiometriyasi, o‘rta quloq holati timpanometriya bilan, labirint funksiyasi kalorik sinamali videonistagmografiya bilan baholandi. Statistik tahlilda Kraskel–Uollis mezoni (trend uchun), Styudent mezoni, Pirsonning χ^2 mezoni, korrelyatsion va ko‘p omilli regression tahlil qo‘llanildi; natijalar M±m ko‘rinishida keltirildi, ahamiyatlilikning kritik darajasi p<0,05.

Natijalar va muhokama. DHI umumiy balli ish staji ortishi bilan izchil oshdi: staji 3–7 yil bo‘lgan ishchilardagi 29,4±1,8 balldan staji 15 yil va undan ortiq bo‘lganlarda 54,8±2,1 ballgacha

(trend uchun p<0,001). Yosh va staj o‘rtasida yuqori korrelyatsiya mavjudligi (r=0,74; p<0,001) sababli ikkala omil ko‘p omilli regression modelga bir vaqtda kiritildi: ish staji mustaqil ahamiyatini saqlab qoldi (β=1,62; p<0,001), yoshning mustaqil hissasi esa ahamiyatsiz bo‘ldi (β=0,21; p=0,31). Yosh tersillari o‘rtasida DHI balli statistik ahamiyatli farq qilmadi (p>0,05). Bu vestibulyar disfunksiya shakllanishida aynan vibratsiya ta’sirining kumulyativ davomiyligi yetakchi rol o‘ynashini ko‘rsatadi.

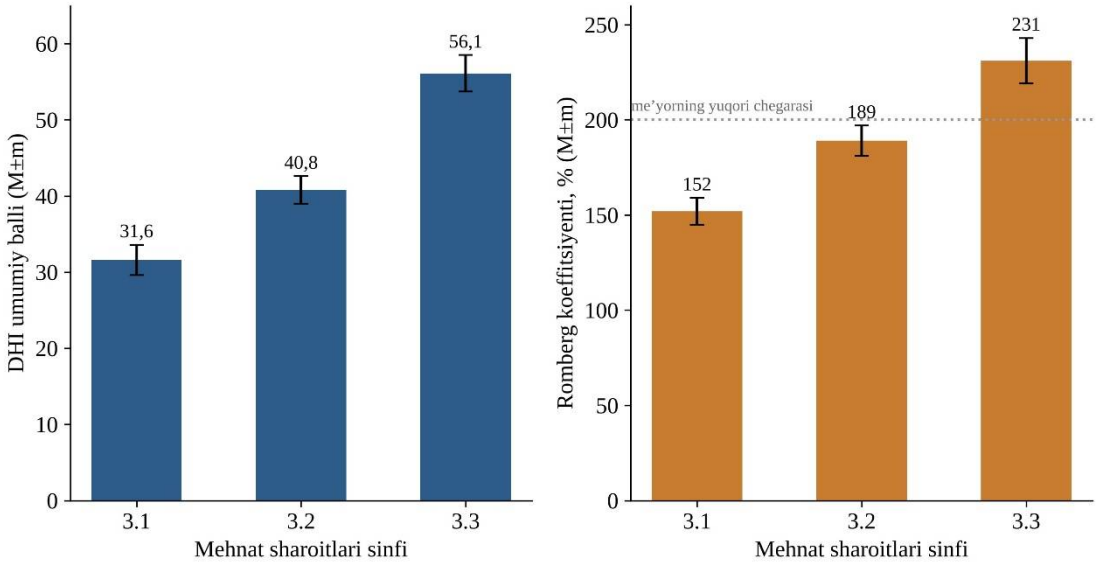
Vibratsiya omili bo‘yicha mehnat sharoitlari sinfi oshgani sari DHI balli ham, Romberg koeffitsiyenti ham ishonchli ravishda ortdi (1-jadval, 1-rasm). 3.3-sinf ishchilarida Romberg koeffitsiyentining o‘rtacha qiymati me’yorning yuqori chegarasidan (200%) oshib ketdi, DHI balli esa bosh aylanishining yaqqol cheklovchi ta’siriga mos keldi.

1-jadval

Vibratsiya omili bo‘yicha mehnat sharoitlari sinfiga qarab DHI umumiy balli va Romberg koeffitsiyenti (A va B guruhlar, n=145; M±m)

Mehnat sharoitlari sinfi	n	DHI umumiy balli	Romberg koeffitsiyenti, %
3.1 (zararli, 1-daraja)	41	31,6±2,0	152±7
3.2 (zararli, 2-daraja)	69	40,8±1,8	189±8
3.3 (zararli, 3-daraja)	35	56,1±2,4	231±12
p (trend)	–	<0,001	<0,001

Izoh: p – Kraskel–Uollis mezoni bo‘yicha trend.



1-rasm. Mehnat sharoitlari sinfiga qarab DHI umumiy balli va Romberg koeffitsiyenti (M±m)

Izoh: punktir chiziq – Romberg koeffitsiyenti me’yorining yuqori chegarasi (200%).

Kasbiy toifalar bo‘yicha tahlilda Romberg koeffitsiyentining eng yuqori qiymatlari karyer texnikasi mashinistlarida va tosh kesuvchi-sayqallovchilarda qayd etildi (2-jadval), biroq har bir asosiy guruh ichida kasbiy toifalar o‘rtasidagi farqlar statistik ahamiyatga erishmadi (A guruhda p=0,29, B guruhda p=0,50). Demak, vestibulyar buzilishlarning og‘irligini kasbning nomi emas, balki vibratsiya ta’sirining obyektiv jadalligi (mehnat sharoitlari sinfi) va davomiyligi (staj) belgilaydi.

2-jadval

Kasbiy toifalar bo‘yicha Romberg koeffitsiyenti (M±m)

Kasbiy toifa	n	Romberg koeffitsiyenti, %
Tosh kesuvchilar, sayqallovchilar (A guruh)	38	198±12

Kasbiy toifa	n	Romberg koeffitsiyenti, %
Jilvirlovchilar (A guruh)	24	178±13
Parchinlovchilar, chilangar-yig‘uvchilar (A guruh)	23	171±14
Og‘ir yuk transporti haydovchilari (B guruh)	28	196±14
Karyer texnikasi mashinistlari (B guruh)	19	221±16
Yuklash-tushirish uskunalari operatorlari (B guruh)	13	204±18

Izoh: guruh ichidagi farqlar (dispersion tahlil) – A guruhda p=0,29, B guruhda p=0,50.

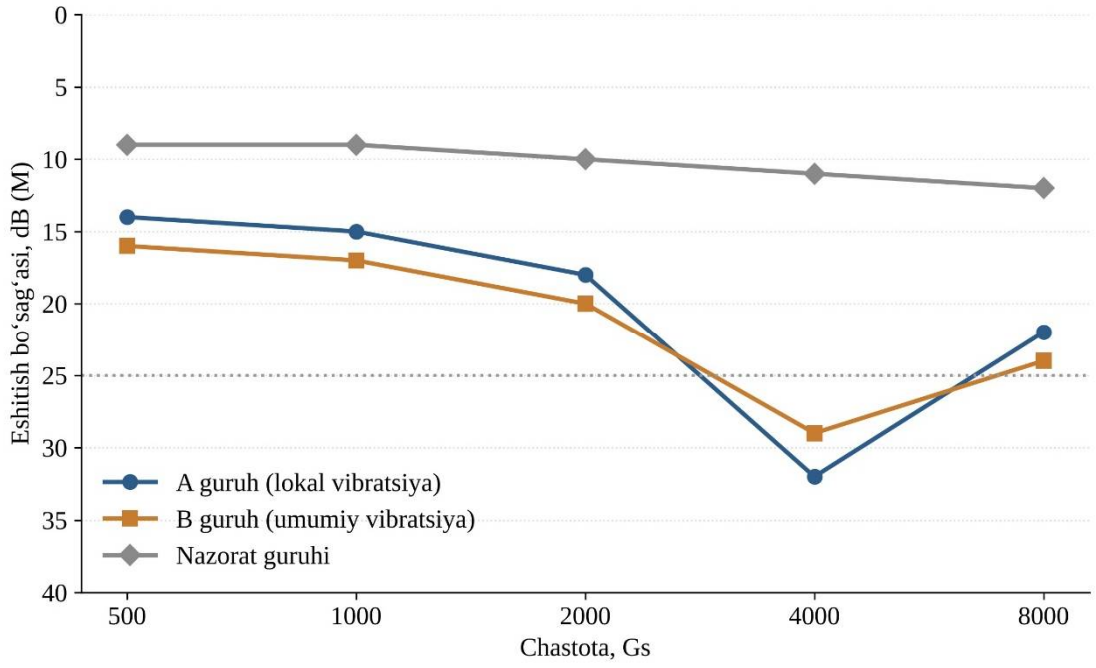
Tonal bo‘sag‘a audiometriyasi har ikki asosiy guruhda barcha chastotalarda eshitish bo‘sag‘alarining nazoratga nisbatan ishonchli oshishini aniqladi (p<0,001), eng katta o‘zgarishlar 4000 Gs chastotada qayd etildi (3-jadval, 2-rasm), bu kasbiy eshitish pasayishiga xos audiometrik «tish»ga mos keladi [7]. 4000 Gs dagi bo‘sag‘a A guruhda biroz yuqoriroq bo‘ldi (32±2 ga qarshi 29±2 dB), biroq farq statistik ahamiyatga ega emas (p=0,29). 4000 Gs dagi bo‘sag‘a ish staji bilan to‘g‘ri korrelyatsiyaga ega bo‘ldi (A guruhda r=0,44, B guruhda r=0,39; p<0,001).

3-jadval

Tekshirilgan guruhlarda tonal bo‘sag‘a audiometriyasi bo‘yicha o‘rtacha eshitish bo‘sag‘alari, dB (M±m)

Chastota, Gs	A guruh (n=85)	B guruh (n=60)	Nazorat (n=78)	p (A–B)
500	14±1	16±1	9±1	0,16
1000	15±1	17±1	9±1	0,16
2000	18±1	20±1	10±1	0,16
4000	32±2	29±2	11±1	0,29
8000	22±1	24±1	12±1	0,16

Izoh: barcha chastotalarda har bir asosiy guruh va nazorat o‘rtasidagi farqlar p<0,001.



2-rasm. Tekshirilgan guruhlarda tonal bo‘sag‘a audiometriyasi bo‘yicha o‘rtacha eshitish bo‘sag‘alari

Izoh: punktir chiziq – me’yorning yuqori chegarasi (25 dB).

Neyrosensor eshitish pasayishi A guruh ishchilarining 42,4% ida (36/85) va B guruhning 36,7% ida (22/60), nazoratda esa 7,7% ida (6/78) aniqlandi (har bir asosiy guruh va nazorat o‘rtasida $p<0,001$; A va B guruhlar o‘rtasida $p=0,49$). Ishchilarning aksariyatida I darajali eshitish pasayishi qayd etildi (4-jadval). Timpanometriyada B tipidagi timpanogrammalar uchramadi, C tipi yakka holatlarda (A guruhda 4,7%, B guruhda 5,0%, nazoratda 1,3%) aniqlandi, bu aniqlangan o‘zgarishlarning sensonevral (koxlear) xarakterini tasdiqlaydi.

4-jadval

Tekshirilgan guruhlarda neyrosensor eshitish pasayishining darajalar bo‘yicha taqsimlanishi, n (%)

Eshitish holati	A guruh (n=85)	B guruh (n=60)	Nazorat (n=78)
Me’yorda	49 (57,6)	38 (63,3)	72 (92,3)
I daraja	24 (28,2)	15 (25,0)	6 (7,7)
II daraja	10 (11,8)	6 (10,0)	0
III–IV daraja	2 (2,4)	1 (1,7)	0

Vestibulyar buzilishlar koxlear shikastlanishning ikkilamchi oqibati emasligini aniqlash maqsadida A guruhda eshitish pasaygan va pasaymagan ishchilarning vestibulyar ko‘rsatkichlari taqqoslandi (5-jadval). DHI balli, Romberg koeffitsiyenti va kanal arefleksiyasi koeffitsiyenti bo‘yicha farqlar aniqlanmadi ($p>0,05$); B guruhda ham shunga o‘xshash natija olindi.

5-jadval

Hamroh eshitish pasayishi mavjudligiga qarab A guruh ishchilarida vestibulyar funksiya ko‘rsatkichlari (M±m)

Ko‘rsatkich	Eshitish pasaygan (n=36)	Eshitish me’yorda (n=49)	p
DHI umumiy balli	41,8±2,1	39,4±2,0	0,41
Romberg koeffitsiyenti, %	191±12	182±11	0,58
Kanal arefleksiyasi koeffitsiyenti, %	14,9±1,5	13,7±1,4	0,56

Olingan natijalar vibratsion vestibulyar disfunksiyaning aniq «doza – samara» bog‘liqligiga ega ekanligini ko‘rsatadi: bosh aylanishining subyektiv og‘irligi ham, obyektiv statokinetik beqarorlik ham ta’sir davomiyligi va jadalligiga mutanosib ravishda ortadi. Bu qo‘l-yelka vibratsiyasining ta’siri bilan bog‘liq kasalliklar xavfining oshishi haqidagi meta-tahlil ma’lumotlariga [3] va vibratsion kasallikda ko‘p tizimli shikastlanish, jumladan endotelial disfunksiya haqidagi ma’lumotlarga [2] mos keladi. Yoshning mustaqil ta’siri yo‘qligi ham muhim, chunki stabilometrik ko‘rsatkichlar yoshga bog‘liq ravishda yomonlashadi [4]; tanlanmaning 18–44 yosh bilan cheklanishi va ko‘p omilli tahlil ushbu ta’sirni ajratib ko‘rsatish imkonini berdi.

Eshitish pasaygan va pasaymagan ishchilarda vestibulyar ko‘rsatkichlarning farq qilmasligi vestibulyar va koxlear komponentlarning patogenetik mustaqilligini ko‘rsatadi. Bu shovqin ta’siridagi ishchilarda vestibulyar funksiya pasayishining eshitish buzilishidan qat’i nazar xizmat yillari bilan ortishi haqidagi ma’lumotlarga [8] hamda vibratsiya va shovqinning muvozanat funksiyasiga birgalikdagi ta’siri haqidagi eksperimental ma’lumotlarga [6] mos keladi. Amaliy jihatdan bu vibratsiya xavfi bo‘lgan kasb ishchilarini davriy tibbiy ko‘rikdan o‘tkazishda faqat audiometriya bilan cheklanmasdan, DHI so‘rovnomasi va stabilometriya yordamida vestibulyar funksiyani mustaqil baholash zarurligini asoslaydi.

Tadqiqotning cheklovlari ko‘ndalang dizayni va vibratsiya bilan birga ta’sir qiluvchi ishlab chiqarish shovqinini to‘liq istisno qilishning imkoni yo‘qligi hisoblanadi.

XULOSALAR.

1. Vibratsiya ta’siridagi ishchilarda bosh aylanishining subyektiv og‘irligi ish staji ortishi bilan izchil oshadi (DHI 29,4±1,8 dan 54,8±2,1 ballgacha; $p<0,001$); ish staji yoshdan mustaqil prediktor hisoblanadi ($\beta=1,62$; $p<0,001$).

2. Vibratsiya omili bo‘yicha mehnat sharoitlari sinfi oshgani sari DHI balli (31,6±2,0 dan 56,1±2,4 gacha) va Romberg koeffitsiyenti (152±7 dan 231±12% gacha) ishonchli ortadi ($p<0,001$), kasbiy toifa esa mustaqil ahamiyatga ega emas.

3. Neyrosensor eshitish pasayishi lokal vibratsiya ta’siridagi ishchilarning 42,4% ida va umumiy vibratsiya ta’siridagilarning 36,7% ida aniqlanadi, 4000 Gs da maksimal ifodalanadi va ish staji bilan korrelyatsiyaga ega.

4. Vestibulyar disfunksiya hamroh eshitish pasayishidan mustaqil shakllanadi, bu davriy tibbiy ko‘riklarda vestibulyar funksiyani alohida baholash zarurligini asoslaydi.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Agger-Nielsen HE, Bønløkke SF, Owen H, et al. The Danish version of the Dizziness Handicap Inventory – translation and validation. Dan Med J. 2025;72(10):A12240910. https://doi.org/10.61409/A12240910
2. Babanov SA, Baraeva RA, Strizhakov LA, et al. The state of cytokine regulation and endothelial dysfunction in the combined course of vibration disease and arterial hypertension. Ter Arkh. 2021;93(6):693-698. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.06.200880
3. Gerger H, Sogaard K, Macri EM, et al. Exposure to hand-arm vibrations in the workplace and the occurrence of hand-arm vibration syndrome, Dupuytren's contracture, and hypothenar hammer syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Occup Environ Hyg. 2023;20(7):257-267. https://doi.org/10.1080/15459624.2023.2197634
4. Julienne A, Verbecque E, Besnard S. Normative data for instrumented posturography: a systematic review and meta-analysis. Front Hum Neurosci. 2024;18:1498107. https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1498107
5. Kia K, Park J, Chan A, et al. Vertical-dominant and multi-axial vibration associated with heavy vehicle operation: effects on dynamic postural control. Appl Ergon. 2025;122:104402. https://doi.org/10.1016/j.apergo.2024.104402
6. Mousavi Kordmiri SH, Aliabadi M, Golmohammadi R, et al. Effect of noise and hand-transmitted vibration exposure on hearing and equilibrium under a simulated work environment with building tools. Work. 2024;77(2):615-628. https://doi.org/10.3233/WOR-220662
7. Natarajan N, Batts S, Stankovic KM. Noise-induced hearing loss. J Clin Med. 2023;12(6):2347. https://doi.org/10.3390/jcm12062347
8. Snapp HA, Vanlooy L, Kuzbyt B, et al. Peripheral vestibular loss in noise-exposed firefighters. Front Integr Neurosci. 2023;17:1236661. https://doi.org/10.3389/fnint.2023.1236661
9. Stoilova I, Kostadinova P, Birdanova V, et al. Hand-arm vibration syndrome in workers exposed to prolonged vibration. J IMAB. 2024;30(3):5720-5723. https://doi.org/10.5272/jimab.2024303.5720
10. Sukhova AV, Preobrazhenskaya EA. Features of professional hearing loss with combined exposure to noise and vibration. Zdravookhr Ross Fed. 2023;67(6):570-576. https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-570-576
11. Erkinova, K. F. Allergik rinitli bolalarda surunkali rinosinusitni davolashning qiyosiy tahlili / K. F. Erkinova // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2025. – Vol. 4, special issue (September). – P. 46–54.
12. 8. Nasretdinova, M. T. Modern concepts of vasomotor rhinitis / M. T. Nasretdinova, D. A. Tadjibayev, K. F. Erkinova // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 445–450.

10. Rasulova, K. A. Studies of post-rotational nystagmus in adolescents / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 464–470.
11. Rasulova, K. A. Optimisation of diagnosis of various forms of vestibular dysfunction / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 471–474.
12. Эркинова, К. Ф. Клиническая характеристика, диагностика и профилактика профессиональных заболеваний носа у работников с воздействием химических факторов / К. Ф. Эркинова // Экономика и социум. – 2025. – № 11 (138). – 7 с. – URL: https://a78cf8ac-3ef5-4670-8fcd-a900ec94fdfb.filesusr.com/ugd/b06fdc_7f6cc7ff5b3f4b61a1348176da4f82e7.pdf
13. Imamov O. S., Rizaev J. A., Toxtayev G. S. A SURVEY OF BULLOUS DISEASES CLINICOEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS //Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №. 2. – С. 65-70.
14. Alimdjanovich R. J., Ugli T. N. K. CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF NASAL DEFORMITY IN PATIENTS WITH UNILATERAL CLEFT LIP AND PALATE AFTER CHEILOPLASTY //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 08. – С. 13-22.
15. Фаттаева Д., Ризаев Ж., Рахимова Д. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАЙМОРИТА ПРИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ //SCIENTIFIC IDEAS OF YOUNG SCIENTISTS. – 2021. – С. 28.
16. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151
17. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК: 616.321-002.2-057:666.94

SHADIYEV Anvar Erkinovich
PhD, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology No. 2
Samarkand State Medical University

CHRONIC ATROPHIC NASOPHARYNGITIS IN CEMENT INDUSTRY WORKERS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND PROSPECTS OF REGENERATIVE THERAPY (LITERATURE REVIEW)

For citation: Shadiyev Anvar Erkinovich. Chronic atrophic nasopharyngitis in cement industry workers: pathogenesis, diagnosis and prospects of regenerative therapy (literature review).

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391388

ABSTRACT

The review summarizes current national and international data on chronic atrophic nasopharyngitis in workers of the cement industry. Cement dust is a highly dispersed alkaline aerosol whose concentrations at workplaces repeatedly exceed hygienic limits, while the use of respiratory protection remains low. Nasal symptoms are reported by 46–85% of exposed workers, but the upper respiratory tract has been studied mainly at the level of complaints, and data specific to the nasopharynx are virtually lacking. The pathogenesis of atrophic damage includes impaired mucociliary transport, disruption of the epithelial barrier, oxidative stress, activation of the pro-inflammatory cytokine cascade and microcirculatory disorders, leading to epithelial metaplasia, gland atrophy and sclerosis. Endoscopic scoring, the saccharin test, laser Doppler flowmetry, nasal cytology, nasal secretion biomarkers and quality-of-life questionnaires allow objective assessment of the mucosa, yet no integrated algorithm for preclinical diagnosis exists. Conventional treatment is symptomatic and lacks randomized evidence, whereas platelet-rich plasma, a source of PDGF, TGF-β, VEGF and EGF, has shown promising but preliminary results in primary and occupational atrophic rhinitis; its effect may wane over time, and its influence on the restoration of ciliated epithelium has not been proven. Optimal treatment schemes, mechanisms of action and experimental morphological substantiation on a cement dust model remain to be established.

Keywords: atrophic nasopharyngitis, cement dust, occupational rhinitis, mucociliary clearance, laser Doppler flowmetry, nasal cytology, platelet-rich plasma, regenerative therapy, prevention.

SHADIYEV Anvar Erkinovich
PhD, 2-son otorinolaringologiya kafedrasi assistenti
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

SEMENT ISHLAB CHIQARISHI XODIMLARIDA SURUNKALI ATROFIK NAZOFARINGIT: PATOGENEZI, DIAGNOSTIKASI VA REGENERATIV DAVOLASH ISTIQBOLLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

ANNOTATSIYA

Sharhda sement sanoati xodimlarida surunkali atrofik nazofaringit bo‘yicha zamonaviy mahalliy va xorijiy ma’lumotlar umumlashtirilgan. Sement changi yuqori dispersli ishqoriy aerozol bo‘lib, ish joylaridagi konsentratsiyasi gigiyenik me’yorlardan ko‘p marta oshadi, nafas yo‘llarini himoya qilish vositalaridan foydalanish esa past darajada qolmoqda. Changga duchor bo‘lgan ishchilarning 46–85% ida burun simptomlari qayd etiladi, biroq yuqori nafas yo‘llari asosan shikoyatlar darajasida o‘rganilgan, burun-halqumga oid maxsus ma’lumotlar esa deyarli yo‘q. Atrofik shikastlanish patogenezi mukotsiliar transport buzilishi, epiteliy to‘sig‘ining shikastlanishi, oksidativ stress, yallig‘lanish oldi sitokin kaskadining faollashuvi va mikrosirkulyatsiya buzilishlarini o‘z ichiga olib, epiteliy metaplaziyasi, bezlar atrofiyasi va skleroz bilan yakunlanadi. Endoskopik ball tizimlari, saxarin testi, lazer dopplerografik floumetriya, rinotsitologiya, burun sekreti biomarkerlari va hayot sifati so‘rovnomalari shilliq qavatni obyektiv baholash imkonini beradi, ammo klinikagacha tashxislashning kompleks algoritmi mavjud emas. An’anaviy davolash simptomatik bo‘lib, randomizatsiyalangan dalillarga ega emas, PDGF, TGF-β, VEGF va EGF manbai bo‘lgan trombotsitlar bilan boyitilgan plazma esa birlamchi va kasbiy atrofik rinitda umidli, ammo dastlabki natijalar ko‘rsatmoqda; uning samarasi vaqt o‘tishi bilan susayishi mumkin, kiprikli epiteliy tiklanishiga ta’siri esa isbotlanmagan. Optimal davolash sxemalari, ta’sir mexanizmlari va sement changi modelida eksperimental morfologik asoslash hali o‘rganilishi lozim.

Kalit so‘zlar: atrofik nazofaringit, sement changi, kasbiy rinit, mukotsiliar klirens, lazer dopplerografik floumetriya, rinotsitologiya, trombotsitlar bilan boyitilgan plazma, regenerativ terapiya, profilaktika.

ШАДИЕВ Анвар Эркинович
PhD, ассистент кафедры оториноларингологии №2
Самаркандский государственный медицинский университет

ХРОНИЧЕСКИЙ АТРОФИЧЕСКИЙ НАЗОФАРИНГИТ У РАБОТНИКОВ ЦЕМЕНТНОГО ПРОИЗВОДСТВА: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены современные отечественные и зарубежные данные о хроническом атрофическом назофарингите у работников цементной промышленности. Цементная пыль представляет собой высокодисперсный щелочной аэрозоль, концентрации которого на рабочих местах многократно превышают гигиенические нормативы, а использование средств защиты органов дыхания остаётся низким. Носовые симптомы отмечаются у 46–85% экспонированных работников, однако поражение верхних дыхательных путей изучено преимущественно на уровне жалоб, а данные непосредственно о носоглотке практически отсутствуют. Патогенез атрофического поражения включает нарушение мукоцилиарного транспорта, повреждение эпителиального барьера, оксидативный стресс, активацию провоспалительного цитокинового каскада и нарушения микроциркуляции, завершающиеся метаплазией эпителия, атрофией желёз и склерозом. Эндоскопические балльные шкалы, сахариновый тест, лазерная допплеровская флоуметрия, риноцитология, биомаркёры назального секрета и опросники качества жизни позволяют объективно оценить состояние слизистой оболочки, однако комплексный алгоритм доклинической диагностики отсутствует. Традиционное лечение носит симптоматический характер и не имеет рандомизированной

доказательной базы, тогда как плазма, обогащённая тромбоцитами, — источник PDGF, TGF-β, VEGF и EGF — демонстрирует обнадёживающие, но предварительные результаты при первичном и профессиональном атрофическом рините; её эффект может ослабевать со временем, а влияние на восстановление реснитчатого эпителия не доказано. Оптимальные схемы лечения, механизмы действия и экспериментальное морфологическое обоснование на модели цементной пыли остаются неизученными.

Ключевые слова: атрофический назофарингит, цементная пыль, профессиональный ринит, мукоцилиарный клиренс, лазерная допплеровская флоуметрия, риноцитология, плазма, обогащённая тромбоцитами, регенеративная терапия, профилактика.

Kirish. Sement sanoati qurilish majmuasining asosiy tarmoqlaridan biri bo‘lib, ayni paytda ish zonasi havosining eng yuqori changlanish darajasiga ega ishlab chiqarishlar qatoriga kiradi. Xomashyoni maydalash, klinkerni kuydirish, uni qo‘shimchalar bilan tuyish, tayyor mahsulotni qadoqlash va jo‘natish bosqichlarida ishchilar uzoq vaqt davomida yuqori dispersli, ishqoriy chang ta’sirida bo‘ladi [27, 38]. Yuqori nafas yo‘llari, xususan burun bo‘shlig‘i va burun-halqum shilliq qavati chang zarralari yo‘lidagi birinchi to‘siq bo‘lib, aynan ular birinchi bo‘lib ushbu zararli ta’sirga uchraydi. Uzoq muddatli ta’sir natijasida shilliq qavatda chuqur destruktiv-distrofik o‘zgarishlar, mukotsiliar transportning buzilishi va to‘qimalarning turg‘un ishemiyasi rivojlanib, surunkali atrofik nazofaringit shakllanadi.

Kasbiy atrofik jarayonning muhim xususiyati uning uzoq vaqt kam simptomli (klinikagacha) kechishidir. Quruqlik, qaloq hosil bo‘lishi va burun-halqumda yot jism hissi kabi shikoyatlar, odatda, yaqqol morfologik o‘zgarishlar bosqichida paydo bo‘ladi, bu vaqtda esa epiteliyning tiklanish salohiyati sezilarli darajada pasaygan bo‘ladi. An’anaviy davolash usullari asosan simptomatik xarakterga ega bo‘lib, atrofiyaga uchragan epiteliyning morfofunksional salohiyatini tiklay olmaydi [31, 39]. Shu munosabat bilan erta tashxislash, patogenetik asoslangan regenerativ davolash va profilaktikaning yangi yondashuvlarini ishlab chiqish zamonaviy otorinolaringologiya va kasb patologiyasining dolzarb vazifasi hisoblanadi.

Ushbu sharhning maqsadi — sement ishlab chiqarishi xodimlarida surunkali atrofik nazofaringitning etiopatogenezi, zamonaviy diagnostika usullari, an’anaviy va regenerativ davolash hamda profilaktika bo‘yicha so‘nggi yillardagi mahalliy va xorijiy adabiyotlar ma’lumotlarini tahlil qilishdan iborat. Tahlil uchun PubMed, Crossref, eLibrary va jurnallarning rasmiy saytlarida chop etilgan, asosan 2005–2026-yillarga oid nashrlar, shuningdek mavzu uchun fundamental ahamiyatga ega bo‘lgan ayrim avvalgi ishlar tanlab olindi.

Sement changining fizik-kimyoviy xususiyatlari va kasbiy ta’sir darajasi. Portlandsement kalsiy silikatlari va alyuminatlarining aralashmasidan iborat. S.A. Meo o‘z sharhida sement changi ko‘p komponentli aerozol ekanligini, uning zararli ta’siri faqat nafas a’zolari bilan cheklanmasligini, uzoq muddatli ta’sirda o‘pka funksiyasining pasayishi va surunkali obstruktiv kasallik bilan bir qatorda yurak-qon tomir tizimi, jigar va taloqda ham o‘zgarishlar kuzatilishini ta’kidlaydi [38]. Qurilish ishlarida hosil bo‘ladigan sement va beton changini o‘rgangan elektron mikroskopiya ma’lumotlariga ko‘ra, zarralarning 90% dan ortig‘i 2,5 mkm dan kichik bo‘lib, kristall fazalarda kalsiy gidroksidi 35 massa % dan ortiqni tashkil etadi, kremniy esa asosan kalsiy silikatlari tarkibida bo‘ladi [29]. Kalsiy oksidi va gidroksidining yuqori miqdori changning ishqoriy xususiyatini belgilaydi: shilliq qavatning nam yuzasi bilan to‘qnashganda zarralar gidratlanib, epiteliyga bevosita ta’sirlantiruvchi va sitotoksik ta’sir ko‘rsatuvchi yuqori pH li eritmalar hosil qiladi.

Sement korxonalarida changlanishning haqiqiy darajasi gigiyenik me’yorlardan ko‘p marta yuqori. Efiopiyada maydalash bo‘limida umumiy changning o‘rtacha geometrik konsentratsiyasi 38,6 mg/m³, qadoqlash sexida 18,5 mg/m³ ni tashkil etgan [50]; bir yillik kuzatuvda tozalovchi ishchilarda umumiy changning o‘rtacha geometrik konsentratsiyasi 432 mg/m³ ni tashkil etgan, turli sexlarda esa namunalarning 84–97% i ruxsat etilgan darajadan (10 mg/m³) oshgan [51]. Qozog‘istonning Qarag‘anda viloyatidagi sement zavodida chang konsentratsiyasi 16,8–19,6 mg/m³ ni tashkil etib, Yo‘K dan 4–9 marta yuqori bo‘lgan, nafas a’zolari kasalliklarining tarqalishi esa 26,8% ga yetgan [10]. O‘zbekistonda Ekologiya va atrof-muhitni muhofaza qilish davlat qo‘mitasi tomonidan barcha

13 ta sement zavodida o‘tkazilgan monitoring ularning 5 tasida chang konsentratsiyasi ruxsat etilgan darajadan 1,4–6,1 marta yuqori ekanligini ko‘rsatgan [26]. E.N. Kryuchkova 234 nafar sement ishlab chiqarishi xodimini tekshirib, ularda lipidlarning perekisli oksidlanishi faollashishi (malon dialdegidi ortishi), katalaza va superoksiddismutaza faolligining guruhlarga qarab turlicha (oshish yoki pasayish) o‘zgarishi, TNF-α va IL-1β darajasining 2,0–3,5 marta oshishi hamda IL-8 darajasining ish staji bilan ortib borishini aniqlagan [3]. Bu ma’lumotlar sement changiga organizm javobining tizimli xarakterga ega ekanligini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, nafas a’zolarini himoya qilish vositalaridan foydalanuvchi ishchilar ulushi atigi 21% ni tashkil etgani, qolganlar esa og‘iz va burunni mato bilan to‘sish bilan cheklangani qayd etilgan [51].

Yuqori nafas yo‘llari shikastlanishining tarqalishi va klinik ko‘rinishlari. Sement sanoati xodimlari salomatligiga bag‘ishlangan epidemiologik tadqiqotlarning aksariyati pastki nafas yo‘llariga qaratilgan. Yevropaning 24 ta sement zavodidagi 4265 nafar ishchini qamrab olgan ko‘p markazli tadqiqotda eng yuqori ta’sir kvartilida nafas simptomlari va bronxial obstruksiya xavfi 1,2–2,6 marta oshgani, FEV_1 tanqisligi esa taxminan 270 ml ni tashkil etgani ko‘rsatilgan [43]. 26 ta nashrni o‘z ichiga olgan tizimli sharhda o‘pka funksiyasi pasayishi qayd etiladigan chegaraviy ta’sir darajalari aniqlangan (umumiy chang ≥4,5 mg/m³, respirabel chang 2,2 mg/m³) [27]. Tanzaniyada sement changi ta’siri surunkali yo‘tal (shanslar nisbati, OR 4,5) va surunkali balg‘am ajralishi (OR 10,8) bilan bog‘liq bo‘lgan, surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi esa 18,8% ga nisbatan nazoratda 4,8% holatda uchragan [42].

Shu bilan birga, bir qator tadqiqotlar yuqori nafas yo‘llarining ham yuqori chastotada shikastlanishini ko‘rsatadi. Changga yuqori darajada duchor bo‘lgan guruhda burun bitishi 85%, aksirish 45% ishchilarda qayd etilgan [50]; boshqa tadqiqotda burun bitishi yuqori ekspozitsiyali ishchilarning 52% ini bezovta qilgan [18], sement changi bilan ishlovchi yuklovchilarda rinit 46,3% holatda aniqlangan [35]. Biroq ushbu ishlarda burun simptomlari faqat shikoyatlar darajasida baholangan, endoskopik, funksional va morfologik tasdiq o‘tkazilmagan.

Mahalliy kasb patologiyasida sanoat aerozollari ta’sirida yuqori nafas yo‘llarining shikastlanishi alohida muammo sifatida ko‘rib chiqiladi. V.B. Pankova ma’lumotlariga ko‘ra, kvars, shisha tola, ko‘mir va organik chang ta’siridagi ishchilarning amalda 90% ida yuqori nafas yo‘llari shilliq qavatida kataral, subatrofik va atrofik o‘zgarishlar, og‘ir hollarda esa eroziya va perforatsiyalar aniqlanadi [11]. Sement changi ushbu kasalliklarni keltirib chiqaruvchi changlar qatorida, yuqori konsentratsiyalarda esa — kislota va ishqorlar bilan bir qatorda — burun shilliq qavatida yara-nekrotik shikastlanishlar keltirib chiqaruvchi moddalar qatorida keltirilgan [12]. G.V. Lavrenova va hammualliflar yuqori nafas yo‘llari kasbiy kasalliklarining kataral, subatrofik, atrofik va gipertrofik shakllarini ajratib, epiteliy metaplaziyasi va atrofiyasining erta paydo bo‘lishi prognostik jihatdan noxush belgi ekanligini ta’kidlaydi [5]. EAACI tasnifiga ko‘ra, bunday holatlar kasbiy rinitning noallergik — irritantlar ta’sirida yuzaga keladigan shakliga mos keladi, unda odatda neytrofil yallig‘lanish ustunlik qiladi; sensibilizatsiyalovchi agentlar bilan ishlovchilarda kasbiy rinit kasbiy astmaga nisbatan 2–4 marta ko‘p uchraydi [40]. Markaziy Osiyoning keskin kontinental iqlimi sharoitida sanoat ishchilarining 43,5% ida atrofik rinit rivojlanishida ekologik omillar rol o‘ynagani ma’lum [15], bu O‘zbekiston sharoiti uchun ham dolzarbdir. Respublikamizda un tegirmonlari ishchilarida surunkali yuqori nafas yo‘llari kasalliklari 58,3% hollarda aniqlangan, respiratordan foydalanmaydiganlar orasida esa nafas a’zolari surunkali simptomlarining chastotasi 81,8% ga yetgan [7]. Mahalliy otorinolaringologlar ham qurilish, sement, metallurgiya va to‘qimachilik kabi changli ishlab chiqarishlardagi kasbiy ta’sirni atrofik rinit rivojlanishining muhim xavf omili sifatida ko‘rsatadi [46].

Atrofik jarayon patogenezi. Atrofik rinit shilliq qavat va uning ostidagi suyak tuzilmalarining zo‘rayib boruvchi atrofiyasi, qaloq hosil bo‘lishi va quruqlik bilan tavsiflanadi. S.N. Dutt va M. Kameswaran birlamchi (idiopatik) va ikkilamchi — jarohat, keng hajmli jarrohlik aralashuvlari, granulematoz infeksiyalar va boshqa tashqi ta’sirlar natijasida rivojlanuvchi — atrofik rinitni farqlaydi; morfologik jihatdan ko‘p qatorli kiprikli epiteliyning ko‘p qavatli yassi epiteliy bilan almashinishi, kiprikchalar yo‘qolishi, bezlar atrofiyasi hamda obliteratsiyalovchi endarteriit yoki kapillyarlar kengayishi ko‘rinishidagi tomir o‘zgarishlari xosdir [24]. T. Hildenbrand va

hammualliflar quruq oldingi rinit, birlamchi va ikkilamchi atrofik rinit, ozena va «bo‘sh burun» sindromini shilliq qavat namlanishi va mukotsiliar funksiyasi buzilishi bilan birlashgan yagona spektr sifatida ko‘rib chiqishni taklif etgan [31]. 90 nafar bemorda o‘tkazilgan tadqiqotda mukotsiliar transport vaqti nazoratdagi 9,92±2,25 daqiqaga nisbatan 42,82±11,52 daqiqani tashkil etgan [21]. Surunkali atrofik rinit bilan og‘rigan 125 nafar bemorni tekshirgan mahalliy tadqiqotda mukotsiliar klirensning 73% ga pasayishi, sekretor IgA ishlab chiqarilishining 5,2 marta va lizotsim konsentratsiyasining 42% ga kamayishi, ya’ni mahalliy mukozal immunitetning chuqur buzilishi aniqlangan [9].

Burun-halqum patogenetik jihatdan alohida ahamiyatga ega. Burun bo‘shlig‘ida mukotsiliar transport asosan orqaga — xoanalar va burun-halqum tomon yo‘nalgan, shu sababli burun-halqum shilliq qavati havo oqimidan cho‘kayotgan zarralarning bevosita ta’siriga ham, butun burun bo‘shlig‘idan yig‘ilgan zarralarni tashuvchi sekret bilan doimiy aloqaga ham uchraydi. Bundan tashqari, burun-halqumda ko‘p qatorli kiprikli va ko‘p qavatli yassi epiteliy almashinadigan oraliq (o‘tish) zonalari mavjud bo‘lib, surunkali ta’sirlanishda yassi hujayrali metaplaziya aynan shu yerda oson rivojlanadi [17]. Shuni ta’kidlash lozimki, kasbiy changlarning aynan burun-halqum shilliq qavatiga ta’siri bo‘yicha maxsus tadqiqotlar deyarli mavjud emas: quyida keltirilgan ma’lumotlarning aksariyati burun bo‘shlig‘iga tegishli bo‘lib, burun-halqumga ekstrapolyatsiya qilinadi.

Mukotsiliar tizim nafas yo‘llarining birinchi himoya chizig‘idir. Har bir kiprikli hujayrada 100 dan ortiq kiprikcha bo‘lib, ular 10–20 Gs chastotada tebranadi va shilimshiqni daqiqasiga taxminan 5,5 mm tezlikda harakatlantiradi [22]. Kiprikchalar faoliyati sekretdagi kaliy va magniy ionlari miqdoriga hamda pH ga sezilarli darajada bog‘liq [2]. Kalsiy oksidi namlanganda kuchli ishqoriy kalsiy gidroksidi hosil bo‘lgani sababli sement changi shilliq qavat yuzasida pH ning keskin siljishiga va epiteliyning bevosita kimyoviy shikastlanishiga olib kelishi mumkin; bu uning alohida agressivligini tushuntiradi. K. Torén va hammualliflar sellyuloza kombinatida sementning asosiy komponenti bo‘lgan ohak (CaO) changi ta’siridagi 15 nafar ishchida saxarin transporti vaqti nazoratga nisbatan 3,5 daqiqaga uzaygani, chang konsentratsiyasi 1,2 dan 0,1 mg/m³ gacha kamaytirilgandan so‘ng esa farq yo‘qolganini ko‘rsatgan [47]. Yog‘och sanoati ishchilarida saxarin testi vaqti 16,72±2,71 daqiqani tashkil etib, staj bilan kuchli korrelyatsiyaga ega bo‘lgan (r=0,879) [44], kremniy changi ta’siridagi keramika ishchilarining 92,9% ida kiprikli hujayralar deyarli butunlay yo‘qolgan [20].

Hujayra darajasida mayda dispersli zarralar epiteliy to‘sig‘ini buzadi: ular transepitelial qarshilikni pasaytirib, zich birikmalar oqsillari — klaudin-1, okkludin va ZO-1 ifodasini kamaytiradi hamda IL-8 va TSLP ishlab chiqarilishini oshiradi; muhimi, budesonid bilan oldindan ishlov berish transepitelial qarshilik pasayishi va o‘tkazuvchanlik ortishining oldini olmagan [48]. Zarralar ta’sirida hosil bo‘lgan kislorodning faol shakllari MAPK va NF-κB signal yo‘llarini hamda NLRP3 inflammasomasini faollashtiradi, bu esa IL-1β, IL-6, IL-8 va TNF-α ajralishiga, mutsinlar giperproduksiyasiga va kiprikchalar tebranish chastotasining pasayishiga olib keladi [33]. Kalamushlarda 30 kun davomida mayda dispers zarralar ingalyatsiyasi burun shilliq qavatida dozaga bog‘liq oksidativ stress, yallig‘lanish oldi sitokinlarining oshishi va epiteliotsitlar mitoxondriyalarining shikastlanishini keltirib chiqargan [30]. Shunday qilib, kasbiy surunkali atrofik nazofaringit shakllanishini o‘zaro bog‘liq hodisalar ketma-ketligi sifatida tasavvur qilish mumkin: epiteliyning mexanik va kimyoviy (ishqoriy) shikastlanishi → mukotsiliar transport va to‘siq funksiyasining buzilishi → oksidativ stress va sitokin kaskadining faollashuvi → mikrosirkulyatsiya buzilishi va ishemiya → regeneratsiya salohiyatining tugashi, epiteliy metaplaziyasi, bezlar atrofiyasi va xususiy plastinka sklerozi.

Zamonaviy diagnostika usullari. Burun bo‘shlig‘i va burun-halqum endoskopiyasi shilliq qavat holatini vizual baholashning asosiy usuli hisoblanadi. Lund–Kennedy shkalasining modifikatsiyalangan varianti eng yuqori takrorlanuvchanlikka ega bo‘lib, SNOT-22 so‘rovnomasi ko‘rsatkichlari bilan korrelyatsiya qiladi [45]. Biroq modifikatsiya jarayonida aynan atrofik jarayon uchun xos bo‘lgan belgilar — qaloqlar va chandiqli o‘zgarishlar baholashdan chiqarilgan, bu esa burun-halqumdagi atrofik o‘zgarishlarni obyektivlashtirish uchun maxsus ball tizimini ishlab chiqish zarurligini ko‘rsatadi.

Saxarin testi mukotsiliar transportni integral baholashning eng qulay usuli bo‘lib qolmoqda. Uning me’yoriy ko‘rsatkichlari tadqiqotlarda sezilarli farq qilgani sababli, kasbiy kogortalarda nazorat guruhidan foydalanish majburiydir. Lazer dopplerografik floumetriya (LDF) to‘qimalarning mikrosirkulyator o‘zan orqali perfuziyasini invaziv bo‘lmagan usulda baholash imkonini beradi; A.A. Svistunov va hammualliflar LDF yordamida dekongestantlar burun shilliq qavatida yaqqol vazospazm va mukotsiliar klirensning ikki baravardan ko‘proq uzayishini keltirib chiqarishini ko‘rsatgan [14]. Shu bilan birga, bazal LDF ko‘rsatkichlarining yuqori individual o‘zgaruvchanligi (o‘rtacha qiymatdan ±35% va undan ko‘p) funksional sinamalar va qon oqimi tebranishlarining amplituda-chastota tahlilidan foydalanishni talab etadi [6].

Rinotsitologiya shilliq qavat yuza qatlamining hujayraviy tarkibini baholash imkonini beruvchi oddiy va informativ usuldir; M. Gelardi va hammualliflar surtma olish va bo‘yash usulini standartlashtirgan [28]. Kasbiy patologiyada sitologik tekshiruv skrining vositasi sifatida qo‘llanilmoqda: kremniy changi ta’siridagi ishchilarda kiprikli hujayralarning yo‘qolishi, qadahsimon hujayralar giperplaziyasi va metaplaziyasi, chang cho‘kmalari va neytrofil infiltratsiyasi aniqlangan [20]. Burun sekretidagi sitokinlar va o‘sish omillari (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, EGF, VEGF, TGF-β) mahalliy immunoyallig‘lanish jarayonlari va regeneratsiya salohiyatini aks ettiruvchi istiqbolli biomarkerlardir, biroq sement ishlab chiqarishi xodimlarida ular o‘rganilmagan. Hayot sifatini baholash uchun SNOT-22 so‘rovnomasidan foydalaniladi (Kronbax α koeffitsiyenti 0,91; minimal ahamiyatli klinik farq 8,9 ball) [32], uning rus tilidagi varianti ham validatsiyadan o‘tgan [4]. V.B. Pankova va hammualliflar changli ishlab chiqarish xodimlarida yuqori nafas yo‘llari patologiyasining erta markerlari sifatida sekretor IgA oshishi, burun sekreti pH ning ishqoriy tomonga siljishi va mukotsiliar klirens sekinlashuvini taklif qilib, xavfni ballar asosida baholashni ishlab chiqqan [13]. Biroq sement ishlab chiqarishi xodimlarida surunkali atrofik nazofaringitni klinikagacha bosqichda aniqlashning ushbu usullarni birlashtiruvchi kompleks algoritmi hozirgacha ishlab chiqilmagan.

An’anaviy davolash usullari. Konservativ davolash ishqoriy yuvishlar, yumshatuvchi tomchilar, antibakterial vositalar, vitaminlar va qon tomirlarni kengaytiruvchi preparatlarni o‘z ichiga oladi; jarrohlik usullari burun bo‘shlig‘ini implantlar yordamida toraytirish, burun teshigini vaqtincha yopish (Yang operatsiyasi va uning modifikatsiyalari), namlash va qon ta’minotini yaxshilash tamoyillariga asoslanadi [16, 24]. Biroq Kokreyn hamkorligining tizimli sharhida kiritish mezonlariga javob beruvchi birorta ham randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqot topilmagan va atrofik rinitni davolashning birorta usulining uzoq muddatli foydasi va xavfsizligi isbotlanmagan degan xulosaga kelingan [39]. Mahalliy ma’lumotlarga ko‘ra, olifrin bilan ultratovush terapiyasi 25 nafar bemorning 22 tasida mukotsiliar klirensni me’yorlashtirgan, biroq 3–6 oydan so‘ng bir qism bemorlarda kasallik retsidivi kuzatilgan [8]. Aksariyat vositalar quruqlik va qaloq hosil bo‘lishini kamaytiradi, ammo yo‘qolgan kiprikli epiteliy, bez apparati va mikrosirkulyator o‘zanni tiklay olmaydi.

Regenerativ terapiya: trombotsitlar bilan boyitilgan plazma. Trombotsitlar bilan boyitilgan plazma (PRP) kichik hajmdagi plazmadagi autolog trombotsitlar konsentratidir. R.E. Marx trombotsitlar yettita asosiy o‘sish omilini — trombotsitar o‘sish omilining uchta izomeri (PDGF), transformatsiyalovchi o‘sish omilining ikki izoformasi (TGF-β1, β2), qon tomir endoteliysi o‘sish omili (VEGF) va epidermal o‘sish omili (EGF) — faol ajratishini ko‘rsatgan [37]. D.M. Dohan Ehrenfest va hammualliflar leykotsitlar miqdori va fibrin to‘rining tuzilishiga qarab trombotsit konsentratlarining to‘rt oilasini ajratgan [23]. Trombotsit o‘sish omillari bitishning barcha uch fazasida — yallig‘lanish, proliferatsiya va remodellanishda ishtirok etadi [25]. Shunday qilib, nazariy jihatdan PRP ta’sirining spektri atrofik jarayon patogenezining asosiy bo‘g‘inlariga mos keladi: epiteliy regeneratsiyasi tanqisligiga EGF va PDGF ta’siri, ishemiyaga VEGF ning angiogen ta’siri, surunkali yallig‘lanish va sklerozga TGF-β ning modullovchi ta’siri qarshi qo‘yiladi.

H.S. Mostafa va E.E. Ayad randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqotida (platsebo sifatida trombotsitlarga kambag‘al plazma qo‘llanilgan) birlamchi atrofik rinit bilan og‘rigan 78 nafar bemorda PRP pastki va o‘rta burun chig‘anoqlari, burun tubi va to‘sig‘iga yuborilgandan so‘ng 6 oy o‘tib SNOT-25 bali 40 dan 9 gacha kamaygan, saxarin transporti vaqti 1980 dan 920 soniyagacha

qisqargan, qaloq hosil bo‘lishi chastotasi 92,3% dan 23,1% gacha pasaygan, platsebo guruhida esa ko‘rsatkichlar o‘zgarmagan [41]. Mavzumiz uchun eng muhim ish — A. Lupyr va O. Poliakov tadqiqoti bo‘lib, unda zararli ishlab chiqarish sharoitlari keltirib chiqargan surunkali atrofik rinit bilan og‘rigan 141 nafar bemorda PRP inyeksiyalari va ularning yog‘li irrigatsiyalar bilan birgalikdagi qo‘llanilishi hayot sifati, sitologik manzara, sekret pH va saxarin testi ko‘rsatkichlarini ishonchli yaxshilagan [36]. Shu bilan birga, natijalar bir xil emas: «bo‘sh burun» sindromini davolashga bag‘ishlangan tizimli sharhda PRP ni o‘z ichiga olgan inyeksion vositalar samarasining 3–6 oydan so‘ng susayishi qayd etilgan [34]. Klinik ma’lumotlar asosan birlamchi atrofik rinitda va kichik tanlanmalarda olingan; optimal yuborish sxemalari, bemorlarni tanlash mezonlari ishlab chiqilmagan, sement ishlab chiqarishi xodimlarida burun-halqum atrofiyasida esa tadqiqotlar umuman mavjud emas.

Eksperimental modellar. Yangi davolash usullarini patogenetik asoslashda eksperimental modellashtirish zarur bosqich hisoblanadi. I.E. Berest va hammualliflar Vistar kalamushlarida eksperimental rinit modelini ishlab chiqqan, biroq ushbu model o‘tkir yallig‘lanish jarayonini aks ettiradi [1]. U. Yildirim va hammualliflar quyonlarda pastki burun chig‘anog‘i shilliq qavatining yara nuqsoni modelida PRP ning shilliq osti yuborilishi inyeksiya qilinmagan nazoratga nisbatan neytrofillar va qadahsimon hujayralar sonini, barcha guruhlarga nisbatan esa kollagen to‘planishi va gidroksiprolin miqdorini kamaytirganini ($p<0,05$), ya’ni yallig‘lanish va fibrozni susaytirganini ko‘rsatgan; shu bilan birga, kiprikli hujayralar soni fiziologik eritma guruhidagidan kam bo‘lgan [49]. Demak, PRP ning aynan kiprikli epiteliy tiklanishiga ta’siri surunkali shikastlanish sharoitida miqdoriy morfometrik usullar yordamida qo‘shimcha o‘rganishni talab etadi. Sement changi keltirib chiqargan surunkali atrofik yallig‘lanish modelida PRP samaradorligini kiprikli epiteliy regeneratsiyasi, angiogenez va bez apparati bo‘yicha baholagan tadqiqotlar adabiyotlarda topilmadi.

Profilaktika va kasbiy tanlov. 133 ta tadqiqot tizimli sharhiga ko‘ra, texnik choralar umumiy chang konsentratsiyasini suv purkash bilan 30–93% ga, nam aspiratsiya bilan 37–99% ga kamaytiradi; ishchilarni o‘qitish himoya vositalaridan foydalanishni oshirgan, biroq bu samara vaqt o‘tishi bilan susaygan [19]. Ishqoriy chang ta’sirini kamaytirish mukotsiliar klirensning me’yorlashuvi bilan kechgani [47] erta funksional buzilishlarning qaytar ekanligini ko‘rsatadi va profilaktikaning ahamiyatini asoslaydi. Biroq mavjud davriy tibbiy ko‘riklar tizimi shakllangan kasalliklarni aniqlashga yo‘naltirilgan bo‘lib, shilliq qavatning klinikagacha o‘zgarishlarining obyektiv mezonlarini nazarda tutmaydi; sement ishlab chiqarishi xodimlari uchun ikkilamchi profilaktika va kasbiy tanlovning ilmiy asoslangan tizimi ishlab chiqilmagan.

Xulosa. Adabiyotlar tahlili sement changi me’yoridan ko‘p marta yuqori konsentratsiyalarda ta’sir etuvchi ishqoriy yuqori dispersli aerozol ekanligini va u yuqori nafas yo‘llari shilliq qavatida mukotsiliar transport buzilishi, epiteliy to‘sig‘ining shikastlanishi, oksidativ stress, sitokin disbalansi va mikrosirkulyatsiya buzilishlari orqali surunkali atrofik jarayonni shakllantirishini ko‘rsatadi. Zamonaviy endoskopik, funksional, sitologik va immunologik usullar shilliq qavat holatini obyektiv baholash imkonini beradi, biroq kasbiy surunkali atrofik nazofaringitni klinikagacha bosqichda aniqlashning kompleks algoritmi mavjud emas, burun-halqum shilliq qavatidagi kasbiy o‘zgarishlar esa deyarli o‘rganilmagan. An’anaviy davolash simptomatik bo‘lib, yetarli dalillar bazasiga ega emas, trombotsitlar bilan boyitilgan plazma bo‘yicha birlamchi va kasbiy atrofik rinitda olingan dastlabki natijalar umidli, biroq ular cheklangan miqdordagi tadqiqotlarga asoslangan, samara vaqt o‘tishi bilan susayishi mumkin, kiprikli epiteliy tiklanishiga ta’siri esa tasdiqlanmagan; uning optimal sxemalari, ta’sir mexanizmlari va sement changi modelida morfologik asoslanishi o‘rganilmagan. Ushbu masalalar erta tashxislash, maqsadli regenerativ terapiya va profilaktikaning yangi usullarini ishlab chiqishga qaratilgan kompleks eksperimental-klinik tadqiqotlar o‘tkazish zarurligini asoslaydi.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Берест И.Е., Тананакина Т.П., Телешова О.В., Бургело Е.В., Паринов Р.А., Корецкий А.В. Оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторных крыс: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование //Кубанский

научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30. – №. 1. – С. 78–87. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87.
2. Гуров А.В., Юшкина М.А. Возможности терапии атрофического ринита различной этиологии //Медицинский совет. – 2018. – №. 20. – С. 100–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-20-100-106.
3. Крючкова Е.Н. Особенности изменений в организме при интенсивном воздействии факторов цементного производства //Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101. – №. 12. – С. 1528–1533. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1528-1533.
4. Кулякин Е.В., Криштопова М.А., Затолока П.А., Семёнов С.А. Лингвистическая адаптация и подтверждение достоверности применения опросника SNOT-22 РУС по оценке качества жизни пациентов с постназальным синдромом при вазомоторном рините //Медицинский журнал (Минск). – 2021. – №. 1. – С. 132–137.
5. Лавренова Г.В., Панкова В.Б., Мильчакова А.С. Лекарственные средства в лечении и профилактике профессиональных заболеваний верхних дыхательных путей //Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. – №. 5. – С. 109–113. DOI: 10.17116/otorino202186051109.
6. Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы //Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – №. 2. – С. 249–259. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259.
7. Манасова И.С. Характеристика свойств мучной пыли и её влияние на здоровье работников мукомольного производства //Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2025. – №. 2 (159). – С. 93–95.
8. Насретдинова М.Т., Шадиев А.Э. К вопросу о лечении больных с хроническим атрофическим ринитом //Вестник врача. – 2020. – Т. 1. – №. 4. – С. 56–59. DOI: 10.38095/2181-466X-2020974-55-58.
9. Насретдинова М.Т., Шадиев А.Э., Хайитов А.А. Оптимизация диагностики больных хроническим атрофическим ринитом //Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022. – №. 6 (140). – С. 143–149.
10. Отаров Е.Ж., Мухалиева Ж.Ж., Жумабекова Г.С. Гигиеническая оценка условий труда рабочих цементного производства //Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №. 9. – С. 145.
11. Панкова В.Б. Современные проблемы диагностики и экспертизы профессиональных заболеваний верхних дыхательных путей //Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80. – №. 5. – С. 14–18. DOI: 10.17116/otorino201580514-18.
12. Панкова В.Б., Федина И.Н., Накатис Я.А., Лавренова Г.В. Заболевания верхних дыхательных путей, вызванные воздействием промышленных аэрозолей //Российская ринология. – 2016. – Т. 24. – №. 4. – С. 30–36. DOI: 10.17116/rosrino201624430-36.
13. Панкова В.Б., Федина И.Н., Серебряков П.В., Преображенская Е.А., Гришин О.Н. Методические подходы к оценке риска формирования патологии верхних дыхательных путей у работников пылеопасных производств //Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80. – №. 6. – С. 28–31. DOI: 10.17116/otorino201580628-31.
14. Свистунов А.А., Мареев О.В., Мареев Г.О., Букреев И.С. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке влияния интраназальных лекарственных средств на микроциркуляцию слизистой оболочки полости носа //Вестник оториноларингологии. – 2012. – Т. 77. – №. 3. – С. 34–38.
15. Тулебаев Р.К., Капышева А.Ж., Махамбетова Э.А., Аженов Т.М. Особенности клиники и патогенеза атрофического ринита в условиях резко континентального климата: обзор литературы //Оториноларингология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14. – №. 1. – С. 101–108. DOI: 10.34883/PI.2024.14.1.035.

16. Юнусов А.С., Сайдулаев В.А., Шпотин В.П., Ширшов С.А. Атрофический ринит в практике оториноларинголога: обзор литературы //Евразийская оториноларингология и аудиология. – 2026. – Т. 16. – №. 2. – С. 264–271. DOI: 10.34883/PI.2026.16.2.048.
17. Ali M.Y. Histology of the human nasopharyngeal mucosa //Journal of Anatomy. – 1965. – Т. 99. – №. 3. – С. 657–672.
18. Aminian O., Aslani M., Sadeghniiat Haghighi K. Cross-shift study of acute respiratory effects in cement production workers //Acta Medica Iranica. – 2014. – Т. 52. – №. 2. – С. 146–152.
19. Anlimah F., Gopaldasani V., MacPhail C., Davies B. A systematic review of the effectiveness of dust control measures adopted to reduce workplace exposure //Environmental Science and Pollution Research. – 2023. – Т. 30. – №. 19. – С. 54407–54428. DOI: 10.1007/s11356-023-26321-w.
20. Begvarfaj E., Greco E., Armone Caruso A., Masieri S., Ciofalo A., Velardita C. et al. Effects of the silica dust on the nasal mucosa of ceramic workers //Sustainability. – 2022. – Т. 14. – №. 19. – С. 12556. DOI: 10.3390/su141912556.
21. Bist S.S., Bisht M., Purohit J.P. Primary atrophic rhinitis: a clinical profile, microbiological and radiological study //ISRN Otolaryngology. – 2012. – Т. 2012. – С. 404075. DOI: 10.5402/2012/404075.
22. Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and mucociliary clearance //Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. a028241. DOI: 10.1101/cshperspect.a028241.
23. Dohan Ehrenfest D.M., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) //Trends in Biotechnology. – 2009. – Т. 27. – №. 3. – С. 158–167. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
24. Dutt S.N., Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis //The Journal of Laryngology & Otology. – 2005. – Т. 119. – №. 11. – С. 843–852. DOI: 10.1258/002221505774783377.
25. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J.F., Mautner K. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020 //International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 20. – С. 7794. DOI: 10.3390/ijms21207794.
26. Excess dust concentration recorded at five cement plants in Uzbekistan //Цемент и его применение. – 2020. – 20 января. URL: https://en.jcement.ru/content/news/excess-dust-concentration-recorded-at-five-cement-plants-in-uzbekistan/
27. Fell A.K.M., Nordby K.C. Association between exposure in the cement production industry and non-malignant respiratory effects: a systematic review //BMJ Open. – 2017. – Т. 7. – №. 4. – С. e012381. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012381.
28. Gelardi M., Iannuzzi L., Quaranta N., Landi M., Passalacqua G. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance //Clinical & Experimental Allergy. – 2016. – Т. 46. – №. 6. – С. 785–792. DOI: 10.1111/cea.12730.
29. Gharpure A., Heim J.W. 2nd, Vander Wal R.L. Characterization and hazard identification of respirable cement and concrete dust from construction activities //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Т. 18. – №. 19. – С. 10126. DOI: 10.3390/ijerph181910126.
30. Guo Z., Hong Z., Dong W., Deng C., Zhao R., Xu J. et al. PM2.5-induced oxidative stress and mitochondrial damage in the nasal mucosa of rats //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2017. – Т. 14. – №. 2. – С. 134. DOI: 10.3390/ijerph14020134.
31. Hildenbrand T., Weber R.K., Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2011. – Т. 268. – №. 1. – С. 17–26. DOI: 10.1007/s00405-010-1391-z.
32. Hopkins C., Gillett S., Slack R., Lund V.J., Browne J.P. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test //Clinical Otolaryngology. – 2009. – Т. 34. – №. 5. – С. 447–454. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.

33. Kayalar Ö., Rajabi H., Konyalilar N., Mortazavi D., Aksoy G.T., Wang J. et al. Impact of particulate air pollution on airway injury and epithelial plasticity; underlying mechanisms //Frontiers in Immunology. – 2024. – T. 15. – C. 1324552. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1324552.
34. Kim D.H., Basurrah M.A., Kim S.W., Kim S.W. Surgical and regenerative treatment options for empty nose syndrome: a systematic review //Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. – 2024. – T. 17. – №. 3. – C. 241–252. DOI: 10.21053/ceo.2023.00038.
35. Krishna L., Pandarikkal J.R., Sreedharan R., Sampson U., Annamala P.T., Unni K.M. Assessment of respiratory morbidity among loading and unloading workers exposed to cement dust //International Journal of Research in Medical Sciences. – 2019. – T. 7. – №. 6. – C. 2422–2427. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20192541.
36. Lupyr A., Poliakov O. The influence of treatment tactics on the level of quality of life and the condition of the nasal cavity in patients with chronic atrophic rhinitis provoked by harmful production conditions //Klinichna ta profilaktychna medytsyna. – 2024. – №. 2. – C. 14–20. DOI: 10.31612/2616-4868.2.2024.02.
37. Marx R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use //Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2004. – T. 62. – №. 4. – C. 489–496. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003.
38. Meo S.A. Health hazards of cement dust //Saudi Medical Journal. – 2004. – T. 25. – №. 9. – C. 1153–1159.
39. Mishra A., Kawatra R., Gola M. Interventions for atrophic rhinitis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – №. 2. – CD008280. DOI: 10.1002/14651858.CD008280.pub2.
40. Moscato G., Vandenplas O., Gerth van Wijk R., Malo J.L., Perfetti L., Quirce S. et al. EAACI position paper on occupational rhinitis //Respiratory Research. – 2009. – T. 10. – C. 16. DOI: 10.1186/1465-9921-10-16.
41. Mostafa H.S., Ayad E.E. Platelet-rich plasma (PRP) a biogenic stimulator in treatment of primary atrophic rhinitis //The Egyptian Journal of Otolaryngology. – 2020. – T. 36. – №. 1. – C. 25. DOI: 10.1186/s43163-020-00026-0.
42. Mwaiselage J., Bråtveit M., Moen B.E., Mashalla Y. Respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease among cement factory workers //Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. – 2005. – T. 31. – №. 4. – C. 316–323. DOI: 10.5271/sjweh.888.
43. Nordby K.C., Fell A.K.M., Notø H. et al. Exposure to thoracic dust, airway symptoms and lung function in cement production workers //European Respiratory Journal. – 2011. – T. 38. – №. 6. – C. 1278–1286. DOI: 10.1183/09031936.00007711.
44. Özler G.S., Akoğlu E. Impairment of nasal mucociliary clearance time in wood industry workers //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2020. – T. 277. – №. 2. – C. 493–496. DOI: 10.1007/s00405-019-05729-6.
45. Psaltis A.J., Li G., Vaezeafshar R., Cho K.S., Hwang P.H. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures //The Laryngoscope. – 2014. – T. 124. – №. 10. – C. 2216–2223. DOI: 10.1002/lary.24654.
46. Rajabov A.Kh., Makhmudov Sh.M. Новый подход к лечению атрофического ринита //Universum: медицина и фармакология. – 2026. – №. 5 (134). DOI: 10.32743/UniMed.2026.134.5.22675.
47. Torén K., Brisman J., Hagberg S., Karlsson G. Improved nasal clearance among pulp mill workers after reduction of lime dust levels //Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. – 1996. – T. 22. – №. 2. – C. 102–107. DOI: 10.5271/sjweh.117.
48. Xian M., Ma S., Wang K., Lou H., Wang Y., Zhang L. et al. Particulate matter 2.5 causes deficiency in barrier integrity in human nasal epithelial cells //Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2020. – T. 12. – №. 1. – C. 56–71. DOI: 10.4168/aair.2020.12.1.56.
49. Yildirim U., Kemal Ö., Aksoy A., Karaca E., Terzi Ö., Atmaca S. Effects of submucosal PRP injection on wound healing in endonasal surgeries: an experimental study //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2020. – T. 277. – №. 6. – C. 1681–1689. DOI: 10.1007/s00405-020-05884-1.

50. Zeleke Z.K., Moen B.E., Bråtveit M. Cement dust exposure and acute lung function: a cross shift study //BMC Pulmonary Medicine. – 2010. – T. 10. – C. 19. DOI: 10.1186/1471-2466-10-19.
51. Zeleke Z.K., Moen B.E., Bråtveit M. Lung function reduction and chronic respiratory symptoms among workers in the cement industry: a follow up study //BMC Pulmonary Medicine. – 2011. – T. 11. – C. 50. DOI: 10.1186/1471-2466-11-50.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

UDK 616.321-002.2-08:615.372

SHADIYEV Anvar Erkinovich
Samarkand State Medical University. PhD
KHODJIEVA Kamilla Feruzovna
Samarkand State Medical University

CLINICAL EFFICACY OF USING LYSOZYME IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF VARIOUS CLINICAL FORMS OF CHRONIC PHARYNGITIS

For citation: Shadiyev Anvar Erkinovich, Khodjieva Kamilla Feruzovna. Clinical efficacy of using lysozyme in the comprehensive treatment of various clinical forms of chronic pharyngitis.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391409

ABSTRACT

Background. Chronic pharyngitis remains one of the most common diseases of the upper respiratory tract, with a prevalence of up to 4.9 cases per 100 adults, while conventional treatment (alkaline-oil inhalations, rinsing, physiotherapy) provides only short-term, largely symptomatic relief. Aim. To evaluate the clinical and immunological efficacy of different methods of lysozyme administration (inhalation, submucosal injection, electrophoresis) in the catarrhal, hypertrophic, subatrophic, atrophic and combined forms of chronic pharyngitis compared with conventional therapy. Material and methods. The study included 244 patients with different clinical forms of chronic pharyngitis and 30 healthy controls. Pharyngoscopy and micropharyngoscopy, radioisotope assessment of mucosal microcirculation, determination of secretory immunoglobulins slgA1 and slgA2, lysozyme and complement in pharyngeal washings, and bacteriological examination were performed. Results. Lysozyme therapy resulted in disappearance or marked reduction of complaints in 64-90% of patients by the end of the treatment course and normalisation of local immunity parameters, whereas conventional therapy produced a stable effect in fewer than one-third of patients. Submucosal administration was the most effective method for the catarrhal, hypertrophic and combined forms, while inhalation was preferable for the subatrophic and atrophic forms. Conclusion. Deficient lysozyme secretion is one of the leading pathogenetic mechanisms of chronic pharyngitis; a differentiated, form-specific use of lysozyme substantially improves treatment outcomes and can be recommended as part of combined therapy.

Keywords: chronic pharyngitis, lysozyme, local immunity, secretory immunoglobulins, microcirculation, treatment.

SHADIYEV Anvar Erkinovich
Samarqand davlat tibbiyot universiteti. PhD
XODJIEVA Kamilla Feruzovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

SURUNKALI FARINGITNING TURLI KLINIK SHAKLLARINI KOMPLEKS DAVOLASHDA LIZOTSIMNI QO'LLASHNING KLINIK SAMARADORLIGI

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi. Surunkali faringit yuqori nafas yo'llari kasalliklari orasida eng keng tarqalganlaridan biri bo'lib qolmoqda — katta yoshdagilar orasida uning chastotasi 100 kishiga 4,9 holatni tashkil etadi, an'anaviy davolash usullari (ishqoriy-moyli ingalyatsiyalar, chayish, fizioterapiya) esa faqat qisqa muddatli va asosan simptomatik samara beradi. Maqsad. Surunkali faringitning katarral, gipertrofik, subatrofik, atrofik va aralash shakllarida lizotsimni qo'llashning turli usullari (ingalyatsiya, shilliq parda ostiga yuborish, elektroforez) klinik-immunologik samaradorligini an'anaviy terapiya bilan taqqoslab baholash. Material va usullar. Surunkali faringitning turli klinik shakllariga chalingan 244 bemor va 30 nafar amaliy sog'lom shaxs (nazorat guruhi) kuzatuvda bo'ldi. Faringoskopiya va mikrofaringoskopiya, halqum shilliq pardasining mikrotsirkulyatsiyasini radioizotop usulida baholash, halqum yuvindisi tarkibidagi slgA1 va slgA2 sekretor immunoglobulinlar, lizotsim va komplement miqdorini aniqlash, bakteriologik tekshiruv o'tkazildi. Natijalar. Lizotsim qo'llash davolash kursi yakunigacha bemorlarning 64-90 foizida shikoyatlarning yo'qolishi yoki sezilarli kamayishi va mahalliy immunitet ko'rsatkichlarining me'yorlashuviga olib keldi, an'anaviy terapiya esa bemorlarning uchdan bir qismidan kamida barqaror samara berdi. Katarral, gipertrofik va aralash shakllarda preparatni shilliq parda ostiga yuborish, subatrofik va atrofik shakllarda esa ingalyatsiya usuli eng samarali bo'ldi. Xulosa. Lizotsim sekretsiyasi yetishmovchiligi surunkali faringitning yetakchi patogenetik bo'g'inlaridan biri hisoblanadi; kasallikning klinik shaklini hisobga olgan holda lizotsimni differensial qo'llash davolash samaradorligini sezilarli oshiradi va kompleks terapiya tarkibiga kiritish uchun tavsiya etilishi mumkin.

Kalit so‘zlar: surunkali faringit, lizotsim, mahalliy immunitet, sekretor immunoglobulinlar, mikrotsirkulyatsiya, davolash.

ШАДИЕВ Анвар Еркинович
Самаркандский государственный медицинский университет. PhD
ХОДЖИЕВА Камилла Ферузовна
Самаркандский государственный медицинский университет

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИЗОЦИМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Хронический фарингит остаётся одним из наиболее распространённых заболеваний верхних дыхательных путей, частота которого среди взрослого населения достигает 4,9 случая на 100 человек, а традиционные схемы лечения (щёлочно-масляные ингаляции, полоскания, физиотерапия) обеспечивают лишь кратковременный и преимущественно симптоматический эффект. Цель. Оценить клинико-иммунологическую эффективность различных способов применения лизоцима (ингаляционного, подслизистого и электрофоретического) при катаральной, гипертрофической, субатрофической, атрофической и комбинированной формах хронического фарингита в сравнении с традиционной терапией. Материал и методы. Под наблюдением находилось 244 больных хроническим фарингитом различных клинических форм и 30 практически здоровых лиц контрольной группы. Проводили фарингоскопию и микрофарингоскопию, радиоизотопную оценку микроциркуляции слизистой оболочки глотки, определение секреторных иммуноглобулинов slgA1 и slgA2, лизоцима и комплемента в глоточных смывах, бактериологическое исследование. Результаты. Применение лизоцима сопровождалось исчезновением или существенным уменьшением жалоб у 64-90% больных уже к концу курса лечения и нормализацией показателей местного иммунитета, тогда как традиционная терапия давала

стойкий эффект менее чем у трети пациентов. При катаральной, гипертрофической и комбинированной формах наиболее результативным оказалось подслизистое введение препарата, при субатрофической и атрофической — ингаляционный способ. Заключение. Дефицит секреции лизоцима является одним из ведущих патогенетических звеньев хронического фарингита; дифференцированное, с учётом клинической формы заболевания, применение лизоцима значительно повышает эффективность лечения и может быть рекомендовано для включения в комплексную терапию.

Ключевые слова: хронический фарингит, лизоцим, местный иммунитет, секреторные иммуноглобулины, микроциркуляция, лечение.

DOLZARBLIGI

Halqum shilliq pardasining surunkali yallig'lanishi otorinolaringologga murojaat qilishning eng keng tarqalgan sabablaridan biri bo'lib qolmoqda: zamonaviy sharhlar ma'lumotlariga ko'ra, halqumning yallig'lanish patologiyasi bo'yicha barcha murojaatlarning 70 foizigacha qismi surunkali faringit hissasiga to'g'ri keladi, Rossiya va boshqa mamlakatlarda kattalar aholisi orasida kasallik tarqalishi 7 foizga yetadi [1]. Jarayonning surunkalilashuvida gastroezofageal reflyuks kasalligi, endokrin buzilishlar, tashqi muhitning noqulay omillariga uzoq muddat ta'sirlanish, shuningdek shilliq parda mahalliy immunitetining buzilishi muhim rol o'ynaydi [1, 2, 8]. Terapevtik yondashuvlar arsenalining kengayishiga qaramay — topik antiseptiklar, probiotiklar, fizioterapevtik va ozonoterapevtik usullar — ularning aksariyati shilliq pardaning trofika va immun himoyasidagi buzilishlarni tuzatmasdan, asosan mahalliy va qisqa muddatli effekt beradi [1]. Shu munosabat bilan zamonaviy otorinolaringologiyada davolashning biotsenozni saqlovchi va immunoregulyator strategiyalariga qiziqish saqlanib qolmoqda, ular orasida halqum shilliq pardasiga antiseptik, yallig'lanishga qarshi va immunoregulyator ta'sir ko'rsatuvchi tabiiy antimikrob peptid — lizotsim asosidagi preparatlar alohida o'rin egallaydi [3, 4]. Lizotsim nafaqat antibakterial, balki antifungal, antiviral va antibioplyonka ta'sirga ega ekanligi, shuningdek mukozal immunitetning asosiy omili bo'lgan sekretor IgA ishlab chiqarilishini normallashtirishga yordam berishi ko'rsatilgan [4]. Lizotsim saqlovchi preparatlarning klinik samaradorligi o'tkir va surunkali tonzillofaringitda ham monoterapiya, ham boshqa mahalliy ta'sir qiluvchi vositalar bilan kombinatsiyada tasdiqlangan [5, 6]. Shunday qilib, surunkali faringitning turli klinik shakllari patogenezida lizotsim sekretsiyasi yetishmovchiligining rolini o'rganish va uni kasallikning klinik shakliga qarab differensial tarzda maqsadli qo'llash samaradorligini baholash hozirgi kunda ham mustaqil amaliy ahamiyatga ega [7].

TADQIQOTNING MAQSADI

Lizotsimni turli usullarda qo'llashda klinik, mikrotsirkulyator va immunologik ko'rsatkichlar dinamikasini o'rganish hamda uning surunkali faringitning katarral, gipertrofik, subatrofik, atrofik va aralash shakllarini kompleks davolashda qo'llanilishi samaradorligini an'anaviy terapiya bilan taqqoslab baholash.

TADQIQOT MATERIALI VA USULLARI

Kuzatuvda turli yosh guruhlariga mansub surunkali faringitli 244 bemor va nazorat guruhini tashkil etgan 18 dan 45 yoshgacha bo'lgan 30 nafar amaliy sog'lom shaxs bo'ldi. Bemorlarni kasallikning klinik shakllariga ko'ra taqsimlash I.G. Kozlova (1959) tasnifi asosida amalga oshirildi. Hamroh patologiyalardan surunkali kompensatsiyalangan tonzillit (bemorlarning 8,2%) va ikki tomonlama tonzillektomiyadan keyingi holat (bemorlarning 9%) hisobga olindi; boshqa hamroh patologiya ta'sirini istisno etish uchun barcha bemorlarga umurtqa pog'onasining bo'yin qismi rentgenografiyasi, fibrogastroduodenoskopiya va kolonoskopiya o'tkazildi.

Tekshiruv kompleksiga operatsion mikroskop yordamida faringoskopiya va mikrofaringoskopiya, halqumning orqa devori shilliq pardasining rN-metriyasi va termometriyasi, shilliq parda tomir tarmog'ining topografiyasi va tuzilishini radioizotop usulida baholash, halqum yuvindisidagi slgA1 va slgA2 sekretor immunoglobulinlar subtiplari, lizotsim va komplement miqdorini radial immunodiffuziya va turbidimetriya usullarida aniqlash, umumiy immunitetning hujayraviy va gumoral bo'g'inlarini, sirkulyatsiya qiluvchi immun komplekslar darajasini tekshirish, shuningdek halqum mikroflorasining bakteriologik tekshiruvi kirdi.

Lizotsim uch usulda qo'llanildi: 10 kunlik kurs davomida har kunlik ingalyatsiyalar shaklida; halqumning yon valiklari shilliq pardasi ostiga preparat eritmasini har kuni 10 kun davomida yuborish yo'li bilan; o'zgaruvchan tok bilan galvanizatsiya apparati yordamida elektroforez usulida. Lizotsimoterapiya natijalari an'anaviy davolash — tarkibiga dorixona romashkasi yoki salviya qaynatmasi qo'shilgan ishqoriy-moyli ingalyatsiyalar — bilan olib borilgan 30 bemordan iborat taqqoslash guruhi (katarral, gipertrofik va subatrofik-atrofik shakllarga oid har birida 10 nafardan bemor) natijalari bilan solishtirildi. Samaradorlik davolash kursi tugagandan so'ng darhol, 1 oydan keyin va 1 yildan keyin shikoyatlar dinamikasi, faringoskopik manzara, mikrotsirkulyatsiya holati va mahalliy immunitet ko'rsatkichlari bo'yicha baholandi. Natijalarning statistik ishlovi variatsion statistika usullari bilan o'rtacha qiymat (M), o'rtacha kvadratik chetlanishni hisoblash va farqlarning ishonchliligini baholash orqali amalga oshirildi.

1-jadval — Surunkali faringitli bemorlarning kasallik klinik shakllari va davolash turi bo'yicha taqsimoti (n)

Klinik shakl	Ingalyatsiya	Shilliq parda ostiga	Elektroforez	Lizotsim, jami	An'anaviy terapiya
Katarral	20	15	20	55	10
Gipertrofik	16	10	10	36	10
Subatrofik va atrofik*	—	—	—	90	10
Aralash	—	—	—	24	—
Nazorat guruhi (sog'lomlar)	—	—	—	—	30

* Subatrofik (n=50) va atrofik (n=40) shakllar bitta qatorga birlashtirildi, chunki an'anaviy terapiya olgan taqqoslash guruhi ushbu shakllar uchun birgalikda shakllantirilgan edi (n=10); lizotsim qabul qilgan bemorlarning kiritish usuliga ko'ra taqsimoti ushbu shakllar uchun manba matnida uchta metodga bo'linmagan holda keltirilgan. Jami surunkali faringitli 244 bemor kuzatuvda bo'lgan; bemorlarning bir qismi faqat immunologik va mikrotsirkulyator tekshiruvda ishtirok etgan va davolashning klinik samaradorligini baholash guruhlariga kirmagan.

TADQIQOT NATIJALARI VA ULARNING MUHOKAMASI

An'anaviy terapiyaning samaradorligi

Tarkibida o'simlik komponentlari bo'lgan ishqoriy-moyli ingalyatsiyalar asosan katarral shakldagi bemorlarda shikoyatlar spektri va chastotasining kamayishiga olib keldi. Gipertrofik va, ayniqsa, atrofik shakllarda katamnez kamroq qulay bo'ldi: davolashdan 1 oy o'tgach bemorlarning yarmida simptomlar saqlanib qoldi, 15%ida esa qayta davolashni talab qiluvchi retsidiv kuzatildi; atrofik shaklda faqat kuchsiz va qisqa muddatli effekt qayd etildi. An'anaviy terapiya mikrotsirkulyator o'zan holati va mahalliy immunitet ko'rsatkichlariga sezilarli ta'sir ko'rsatmadi — statistik jihatdan ishonchli dinamika faqat katarral shaklda qayd etildi. Shunday qilib, an'anaviy davolash asosan qisqa muddatli simptomatik natija beradi, bu esa patogenetik jihatdan asoslangan alternativani o'rganish maqsadga muvofiqligini belgilab berdi.

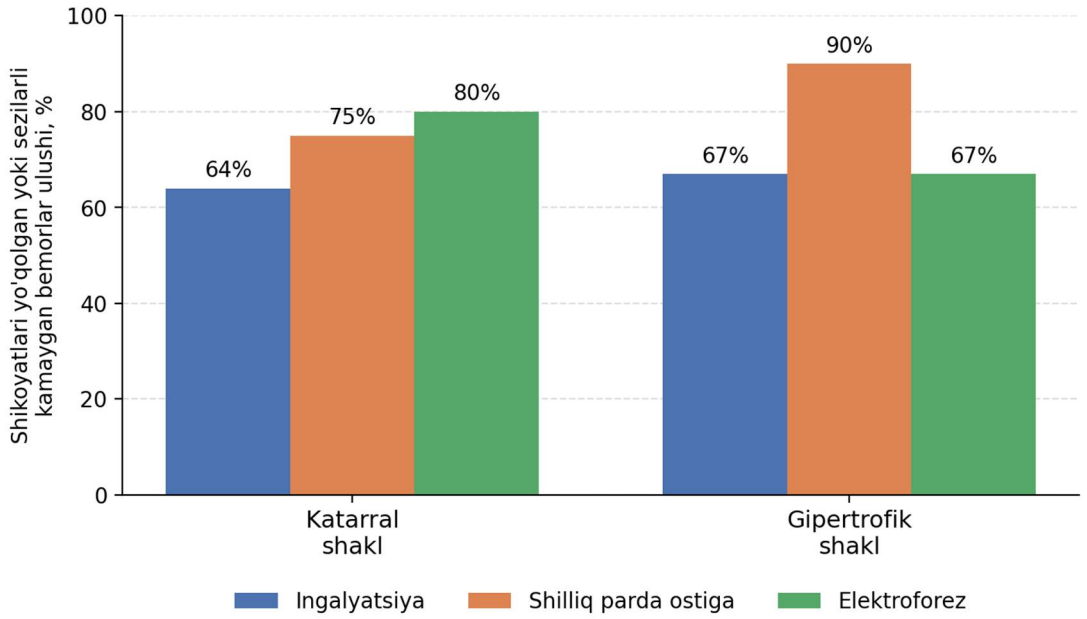
Katarral shaklda lizotsimning samaradorligi

Kuzatuvda surunkali faringitning katarral shakliga chalingan 55 bemor bo'ldi (20 nafari ingalyatsiyada, 15 nafari shilliq parda ostiga yuborish yo'li bilan, 20 nafari esa elektroforez usulida lizotsim oldi). Davolash kursi yakuniga kelib shikoyatlarning to'liq yo'qolishi yoki sezilarli kamayishi ingalyatsiya usulida 64%, shilliq parda ostiga yuborishda 75% va elektroforezda 80% holatlarda qayd etildi; eng katta effekt preparatni halqumning orqa devori shilliq pardasi ostiga in'yeksiya qilib yuborishda kuzatildi, bunda har ikkinchi bemor shikoyatlarning to'liq yo'qolganini qayd etdi. 1 oydan so'ng sezilarli yaxshilanish qayd etgan bemorlar ulushi 75%gacha (ingalyatsiya) oshdi va invaziv kiritish usullarida yanada yuqori bo'ldi. Faringoskopik jihatdan bemorlarning aksariyatida shilliq parda patologik o'zgarishlar belgilarisiz normal, nam ko'rinishga ega bo'ldi. Mahalliy immunitet

tomonidan slgA kontsentratsiyasining normallashuvi va halqum yuvindisida lizotsim darajasining sezilarli oshishi qayd etildi, bu eng ko'p in'yeksion va elektroforetik kiritish usullarida namoyon bo'ldi. 1 yildan keyingi nazoratda ijobiy effekt saqlanib qoldi va an'anaviy terapiya natijalaridan sezilarli darajada ustun bo'ldi.

Gipertrofik shaklda lizotsimning samaradorligi

Kuzatilgan 36 bemordan 16 nafari ingalyatsiyada, 10 nafari shilliq parda ostiga yuborish yo'li bilan, 10 nafari esa elektroforez usulida lizotsim oldi. Ingalyatsion qo'llash bemorlarning 67%ida sezilarli yaxshilanish bilan kechdi, biroq eng yuqori effekt preparatni shilliq parda ostiga yuborishda qayd etildi: bemorlarning 90%ida yaxshilanish qayd etilib, 60% holatda shikoyatlar to'liq yo'qoldi. Elektroforez samaradorligi ingalyatsion usul bilan taqqoslanadigan darajada bo'ldi. Shu bilan birga, shilliq parda ostiga va elektroforetik kiritishda tomir tarmog'i tuzilishining aniq yaxshilanishi hamda mahalliy immunitetga nisbatan eng yuqori normallashtiruvchi effekt kuzatildi: slgA1 miqdori va lizotsim darajasi davolashdan 1 oy o'tgach nazorat guruhi ko'rsatkichlariga ishonchli tarzda yaqinlashdi. Olingan ma'lumotlar lizotsimni shilliq parda ostiga yuborishni surunkali faringitning gipertrofik shaklida tanlov usuli sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi.



1-rasm — Surunkali faringitning katarral va gipertrofik shakllarida lizotsimni ingalyatsion, shilliq parda ostiga va elektroforetik kiritish usullarining qiyosiy samaradorligi (davolash kursi yakuniga kelib shikoyatlari yo'qolgan yoki sezilarli kamaygan bemorlar ulushi, %)

Subatrofik va atrofik shakllarda lizotsimning samaradorligi

Subatrofik shaklda (50 bemor) lizotsim qo'llash shikoyatlar sonining 74-83% holatlarda kamayishi bilan kechdi, bunda shikoyatlarning to'liq yo'qolishining eng yuqori chastotasi (66%) ingalyatsion kiritish usulida erishildi — bu in'yeksion va elektroforetik usullarga qaraganda deyarli 1,7 barobar ko'p. 1 oydan so'ng lizotsimni ingalyatsion qo'llash shilliq parda mikrotsirkulyatsiyasining o'rtacha statistik me'yorgacha tiklanishiga eng katta darajada yordam berdi. Atrofik shaklda (40 bemor) davolashdan darhol keyin shikoyatlarning yo'qolishi ingalyatsion usulda 70% holatlarda qayd etildi, an'anaviy terapiyada esa bu ko'rsatkich 10%ni tashkil etdi; lizotsimoterapiyaning klinik effekti kamida 1 oy davomida saqlanib qoldi, ishqoriy-moyli ingalyatsiyalar effekti esa shu muddatga kelib to'liq yo'qolardi. Har ikkala shaklda ham mikrotsirkulyatsiya va mahalliy immunitet ko'rsatkichlariga nisbatan eng yuqori effekt yana ingalyatsion qo'llash usulida olindi, bu esa shilliq pardaning atrofik o'zgarishlari xususiyatlariga mos keladi — bunda preparatni chuqur invaziv kiritish sirtki, ammo uzoq davom etadigan applikatsiyaga qaraganda kamroq samarali bo'ladi.

Aralash shaklda lizotsimning samaradorligi

Surunkali faringitning aralash shakliga chalingan 24 bemorda eng bir xil va barqaror effekt lizotsimni shilliq parda ostiga va elektroforetik kiritishda olindi: 1 yildan keyingi nazorat tekshiruvida

bu guruhlarda birorta ham asoratlanish yoki holat yomonlashuvi holati aniqlanmadi. Mahalliy immunitetga nisbatan eng sezilarli dinamika qayd etildi — halqum yuvindisidagi lizotsim miqdori asosan in'yeksion va elektroforetik kiritish usullarida normallashdi, bu esa ushbu shaklda shilliq pardaning hujayra tuzilmalari atrofik shaklga qaraganda ko'proq saqlanib qolganini tasdiqlaydi.

2-jadval — Lizotsimni turli usullarda qo'llashning an'anaviy terapiya bilan solishtirilgan klinik samaradorligi (shikoyatlari yo'qolgan yoki sezilarli kamaygan bemorlar ulushi, %)

Klinik shakl	Ingalyatsiya	Shilliq parda ostiga	Elektroforez	An'anaviy terapiya
Katarral (kurs yakunida)	64	75	80	—
Gipertrofik (kurs yakunida)	67	90	≈67[1]	—
Subatrofik (to'liq yo'qolishi)	66	≈39[2]	≈39[2]	—
Atrofik (kursdan darhol keyin)	70	—	—	10[3]
Aralash (1 yildan keyin)	retsidivsiz[4]	retsidivsiz[4]	retsidivsiz[4]	—

[1] Manbada elektroforez samaradorligi ingalyatsion usul bilan «taqqoslanadigan» ekanligi ko'rsatilgan; aniq foiz ko'rsatkichi keltirilmagan, shuning uchun qiymat taxminiy tarzda berilgan. [2] Matnda ko'rsatilgan nisbat asosida hisoblangan — in'yeksion va elektroforetik usullarda shikoyatlarning to'liq yo'qolishi ingalyatsion usulga (66%) qaraganda taxminan 1,7 barobar kamroq kuzatilgan; subatrofik shaklda barcha usullar bo'yicha shikoyatlarning umumiy kamayishi 74-83% holatlarni tashkil etgan. [3] An'anaviy terapiyadan 1 oy o'tgach «sezilarli yaxshilanish» bahosini olgan bemorlar ulushi (solishtirish uchun: lizotsimoterapiyadan keyin — 80-90%). [4] 1 yildan keyingi nazorat tekshiruvida lizotsimni shilliq parda ostiga yoki elektroforetik yo'l bilan olgan birorta ham bemorda asoratlanish yoki holat yomonlashuvi aniqlanmagan; davolash kursidan darhol keyingi raqamli ko'rsatkichlar manba matnida keltirilmagan.

MUHOKAMA

Olingan natijalar surunkali faringit patogenezining asosida, uning klinik shaklidan qat'i nazar, lizotsim sekretsiyasi yetishmovchiligi yotishini tasdiqlaydi; uning ifodalanish darajasi katarral shakldan gipertrofik va atrofik shakllarga qarab kuchayadi va slgA izoformlari nisbatining qonuniy o'zgarishlari bilan kechadi. Ushbu yetishmovchilikni ekzogen lizotsim bilan maqsadli qoplash patogenezning ikkala taxmin qilingan bo'g'iniga samarali ta'sir ko'rsatadi — ham fermentning bevosita antibakterial va yallig'lanishga qarshi ta'siri hisobiga, ham endogen muramidaza sintezini rag'batlantirish hisobiga. Muhimi, preparatni kiritishning optimal usulini tanlash zararlangan shilliq pardaning morfologik xususiyatlari bilan belgilanadi: saqlanib qolgan, ammo yallig'langan yoki gipertrofiyalangan shilliq pardada (katarral, gipertrofik, aralash shakllar) preparatni invaziv kiritish (shilliq parda ostiga in'yeksiya, elektroforez) ko'proq samarali bo'lib, uni to'qimaning chuqur qatlamlariga yetkazib beradi; distrofik jihatdan o'zgargan, yupqalashgan shilliq pardada (subatrofik va atrofik shakllar) esa yuza tuzilmalarga nisbatan yumshoqroq, ammo yetarlicha terapevtik ta'sir ko'rsatadigan ingalyatsion usul afzal bo'lib chiqadi. Bu surunkali faringitning klinik shakliga qarab lizotsimoterapiya usulini tanlashga differensial yondashuvni shakllantirishga imkon beradi, bu esa taklif etilayotgan davolash sxemasini an'anaviy simptomatik terapiyadan tubdan farqlantiradi.

XULOSA

O'tkazilgan tadqiqot lizotsim sekretsiyasi yetishmovchiligi surunkali faringitning yetakchi patogenetik mexanizmlaridan biri ekanligini, uni ekzogen ravishda maqsadli qoplash esa an'anaviy terapiyaga nisbatan sezilarli darajada yuqori va barqaror klinik hamda immunologik samaradorlikni ta'minlashini ko'rsatdi. Kasallikning katarral, gipertrofik va aralash shakllarida lizotsimni shilliq parda ostiga yuborish tanlov usuli hisoblanishi lozim; subatrofik va atrofik shakllarda esa uni ingalyatsion tarzda qo'llashga ustunlik berish maqsadga muvofiqdir. Olingan ma'lumotlar surunkali faringitda diagnostik tadbirlar kompleksiga halqum yuvindisidagi sekretor immunoglobulinlar va

lizotsimni tekshirishni, davolashning kompleks sxemasiga esa differensial lizotsimoterapiyani statsionar va ambulator sharoitlarning ikkalasida ham kiritishni tavsiya etish imkonini beradi.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Товмасян А.С., Филина Е.В., Голубева Л.И., Головатюк А.А., Рамазанов С.Р., Поляева М.Ю., Кишиневский А.Е., Шведов Н.В., Мосин В.В. Хронический фарингит. Современные подходы к диагностике и лечению // Вестник оториноларингологии. 2023;88(3):56-62. https://doi.org/10.17116/otorino20228803156
2. Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А., Снимщикова И.А., Осипов Г.А., Агафонов Б.В., Егоров В.И. и др. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы к оценке этиопатогенеза // Архивъ внутренней медицины. 2019;9(1):32-43. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43
3. Гуров А.В., Юшкина М.А., Мужичкова А.В. Микробиоценоз-регулирующая терапия воспалительной патологии ротоглотки // Вестник оториноларингологии. 2021;86(6):51-56. https://doi.org/10.17116/otorino20218606151
4. Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2018;(1):69-72.
5. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Биданова Д.Б., Волкова К.Б. Эффективность применения комплексных топических препаратов у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки // Медицинский совет. 2017;(8):24-28.
6. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Егиян С.С., Акопян Л.В. Возможности пробиотической терапии при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки // Эффективная фармакотерапия. 2022;18(4):24-28. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-4-24-28
7. Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Исамов А.Н. Неинфекционные причины хронического фарингита // Медицинский совет. 2018;(20):112-115.
8. Пирогов Н.Н. Совершенствование диагностики и лечения больных хроническим фаринготонзиллитом на фоне персистирующей инфекции ротоглотки: дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2020.
9. Erkinova, K. F. Allergik rinitli bolalarda surunkali rinosinusitni davolashning qiyosiy tahlili / K. F. Erkinova // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2025. – Vol. 4, special issue (September). – P. 46–54.
10. Nasretdinova, M. T. Modern concepts of vasomotor rhinitis / M. T. Nasretdinova, D. A. Tadjibayev, K. F. Erkinova // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 445–450.
11. Rasulova, K. A. Studies of post-rotational nystagmus in adolescents / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 464–470.
12. Rasulova, K. A. Optimisation of diagnosis of various forms of vestibular dysfunction / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 471–474.
13. Эркинова, К. Ф. Клиническая характеристика, диагностика и профилактика профессиональных заболеваний носа у работников с воздействием химических факторов / К. Ф. Эркинова // Экономика и социум. – 2025. – № 11 (138). – 7 с. – URL: https://a78cf8ac-3ef5-4670-8fcd-a900ec94fdfb.filesusr.com/ugd/b06fdc_7f6cc7ff5b3f4b61a1348176da4f82e7.pdf
14. Imamov O. S., Rizaev J. A., Toxtayev G. S. A SURVEY OF BULLOUS DISEASES CLINICOEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS //Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №. 2. – С. 65-70.

15. Alimdjanovich R. J., Ugli T. N. K. CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF NASAL DEFORMITY IN PATIENTS WITH UNILATERAL CLEFT LIP AND PALATE AFTER CHEILOPLASTY //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 08. – С. 13-22.
16. Фаттаева Д., Ризаев Ж., Рахимова Д. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАЙМОРИТА ПРИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ //SCIENTIFIC IDEAS OF YOUNG SCIENTISTS. – 2021. – С. 28.
17. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151
18. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.321-002-007.61-053.2-07

SHADIYEV Anvar Erkinovich
Samarkand State Medical University. PhD
KHODJIEVA Kamilla Feruzovna
Samarkand State Medical University

CLINICAL-ENDOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL CRITERIA FOR DIAGNOSING HYPERTROPHIC PHARYNGITIS IN CHILDREN

For citation: Shadiyev Anvar Erkinovich, Khodjieva Kamilla Feruzovna. Clinical-endoscopic and morphological criteria for diagnosing hypertrophic pharyngitis in children.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391425

ABSTRACT

Aim. To develop and validate a set of clinical-endoscopic, morphological, and laboratory diagnostic criteria for hypertrophic pharyngitis in children that distinguish it from simple lymphoid hyperplasia of the posterior pharyngeal wall. Material and methods. 389 children aged 2–14 years in three observation groups (admitted for adenoidectomy, admitted for adenotonsillectomy, and previously undergoing adenotonsillectomy) were examined to assess prevalence. In 94 children aged 3–14 years with verified hypertrophic pharyngitis (3 clinical subgroups), complaints, pharyngoscopic findings graded by granule size, pharyngeal microflora (in 77), serum immunoglobulins A, M, G (in 31), cytochemical acid phosphatase activity of emigrated polymorphonuclear leukocytes (in 31), and histological structure of pharyngeal granules (in 40, including 28 primary and 12 secondary granules) were studied in detail. Results. Hypertrophic pharyngitis was identified in 6.4% of children admitted for adenoidectomy, 9.3% for adenotonsillectomy, and 13.5% of children who had previously undergone adenotonsillectomy (twice as common), whereas simple lymphoid hyperplasia without clinical manifestations was considerably more frequent (27.1%, 18.6%, and 42.3%, respectively). A pharyngoscopic classification was developed, distinguishing granular, lateral, and granular-lateral forms, with granules graded by size (small, <3 mm; medium, 3–5 mm; large, >5 mm). A morphological grading of epithelial reticulation of pharyngeal granules (grades 1–4) was proposed as an objective histological criterion of process activity. Serum IgA was reduced by 15.2% in children with concomitant tonsillitis and by 35.7% in children who had previously undergone adenotonsillectomy ($p<0.05$), while the cytochemical coefficient of acid phosphatase activity rose to 1.03 ± 0.05 versus 0.96 ± 0.04 in healthy children, reflecting local inflammatory activity. Conclusion. The combination of pharyngoscopic classification of granule form and size, histological grading of epithelial reticulation, and laboratory markers of local and systemic immunity objectifies the diagnosis of hypertrophic pharyngitis in children and differentiates it from asymptomatic lymphoid hyperplasia of the posterior pharyngeal wall, which is particularly important when examining children after surgery on the lymphadenoid pharyngeal ring.

Keywords: hypertrophic pharyngitis, children, pharyngeal granules, diagnosis, pharyngoscopy, histological grading, epithelial reticulation, immunoglobulins.

SHADIYEV Anvar Erkinovich
Samarqand davlat tibbiyot universiteti. PhD
XODJIEVA Kamilla Feruzovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

BOLALARDA GIPERTROFIK FARINGITNI TASHXISLASHNING KLINIK-ENDOSKOPIK VA MORFOLOGIK MEZONLARI

ANNOTATSIYA

Maqsad. Bolalarda gipertrofik faringitni yutqin orqa devori limfoid to'qimasining oddiy gipertrofiyasidan farqlashga imkon beradigan klinik-endoskopik, morfologik va laborator diagnostika mezonlari majmuasini ishlab chiqish va asoslash. Material va usullar. Patologiya tarqalganligini baholash uchun 2–14 yoshli 389 bola uch kuzatuv guruhida (adenotomiyaga kelgan, adenotonzillektomiyaga kelgan va ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan) tekshirildi. Tasdiqlangan gipertrofik faringiti bo'lgan 3–14 yoshli 94 bolada (3 klinik kichik guruh) shikoyatlar, faringeal granulalar o'lchami bo'yicha gradatsiyali faringoskopik manzara, yutqin mikroflorasi (77 nafarida), A, M, G sinf zardob immunoglobulinlari miqdori (31 nafarida), emigratsiyalangan polimorfonuklear leykotsitlarning kislotali fosfataza sitokimyoviy faolligi (31 nafarida) va faringeal granulalarning gistologik tuzilishi (40 nafarida, shu jumladan 28 birlamchi va 12 ikkilamchi granula) batafsil o'rganildi. Natijalar. Gipertrofik faringit adenotomiyaga kelgan bolalarda 6,4%, adenotonzillektomiyaga kelganlarda 9,3%, ilgari adenotonzillektomiya o'tkazganlarda esa 13,5% hollarda aniqlandi (2 baravar ko'p), klinik belgilarsiz oddiy limfoid to'qima gipertrofiyasi esa ancha ko'p uchradi (mos ravishda 27,1%; 18,6% va 42,3%). Granulyoz, yon va granulyoz-yon shakllarini ajratgan holda, granulalarni o'lchami bo'yicha gradatsiyalagan (mayda — 3 mm gacha, o'rta — 3–5 mm, yirik — 5 mm dan katta) faringoskopik tasnifi ishlab chiqildi. Faringeal granulalar qoplama epiteliysining retikulyatsiya darajasini (1–4 daraja) jarayon faolligining ob'ektiv gistologik mezoni sifatida baholash taklif etildi. Zardobdagi Ig A darajasi tonzillit bilan birga kechganda 15,2% ga, ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan bolalarda esa 35,7% ga pasaygan ($r<0,05$), kislotali fosfatazaning sitokimyoviy koeffitsienti esa sog'lom bolalardagi 0,96±0,04 ga nisbatan 1,03±0,05 gacha oshgan, bu mahalliy yallig'lanish faolligini aks ettiradi. Xulosa. Granulalar shakli va o'lchami bo'yicha faringoskopik tasnifi, epiteliy retikulyatsiyasining gistologik gradatsiyasi hamda mahalliy va tizimli immunitet laborator markerlari majmui bolalarda gipertrofik faringit diagnostikasini ob'ektivlashtirish va uni yutqin orqa devori limfoid to'qimasining simptomsiz gipertrofiyasidan farqlashga imkon beradi, bu esa limfadenoid yutqin halqasida operatsiya o'tkazgan bolalarni tekshirishda alohida ahamiyatga ega.

Kalit so‘zlar: gipertrofik faringit, bolalar, faringeal granulalar, diagnostika, faringoskopiya, gistologik gradatsiya, epiteliy retikulyatsiyasi, immunoglobulinlar.

ШАДИЕВ Анвар Еркинович
Самаркандский государственный медицинский университет. PhD
ХОДЖИЕВА Камилла Ферузовна
Самаркандский государственный медицинский университет

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА У ДЕТЕЙ

АННОТАЦИЯ

Цель. Разработать и обосновать комплекс клинико-эндоскопических, морфологических и лабораторных диагностических критериев, позволяющих дифференцировать гипертрофический фарингит у детей и простую гипертрофию лимфоидной ткани задней стенки глотки. Материалы и методы. Для оценки распространенности патологии было обследовано 389 детей в возрасте от 2 до 14 лет, разделенных на три группы: пациенты, направленные на аденотомию; пациенты, направленные на аденотонзиллэктомию; и дети,

перенесшие аденотонзиллэктомию ранее. Углубленное обследование прошли 94 ребенка (в возрасте 3–14 лет) с подтвержденным гипертрофическим фарингитом (разделенных на 3 клинические подгруппы); анализировались жалобы, фарингоскопическая картина (с классификацией гранул по размеру), микрофлора глотки (у 77 человек), уровни сывороточных иммуноглобулинов классов A, M и G (у 31 человека), цитохимическая активность кислой фосфатазы в эмигрировавших полиморфноядерных лейкоцитах (у 31 человека) и гистологическое строение гранул глотки (у 40 человек, включая 28 первичных и 12 вторичных гранул). Результаты. Гипертрофический фарингит был выявлен у 6,4% детей, направленных на аденотомию, у 9,3% направленных на аденотонзиллэктомию и у 13,5% ранее перенесших аденотонзиллэктомию (показатель вдвое выше); в то же время простая гипертрофия лимфоидной ткани без клинических симптомов наблюдалась значительно чаще (соответственно 27,1%, 18,6% и 42,3%). Была разработана фарингоскопическая классификация гранул на основе их формы (гранулярная, латеральная и смешанная гранулярно-латеральная формы) и размера (мелкие: до 3 мм; средние: 3–5 мм; крупные: >5 мм). В качестве объективного гистологического критерия активности процесса предложено оценивать степень ретикуляции покровного эпителия (стадии 1–4). Уровень сывороточного IgA снизился на 15,2% при наличии тонзиллита и на 35,7% у детей, ранее перенесших аденотонзиллэктомию ($p<0,05$), тогда как цитохимический коэффициент кислой фосфатазы возрос до 1,03±0,05 по сравнению с 0,96±0,04 у здоровых детей, что отражает активность местного воспалительного процесса. Заключение. Фарингоскопическая классификация, основанная на форме и размере гранул, гистологическая оценка ретикуляции эпителия и панель лабораторных маркеров местного и системного иммунитета позволяют объективизировать диагноз гипертрофического фарингита у детей и дифференцировать его от бессимптомной гипертрофии лимфоидной ткани задней стенки глотки; это имеет особое значение при обследовании детей, перенесших операции на лимфоидном кольце глотки.

Ключевые слова: гипертрофический фарингит, дети, гранулы глотки, диагностика, фарингоскопия, гистологическая оценка, ретикуляция эпителия, иммуноглобулины.

KIRISH

Gipertrofik faringit bolalarda limfadenoid yutqin halqasining surunkali patologiyasi orasida sezilarli o'rin egallaydi: zamonaviy ma'lumotlarga ko'ra, surunkali faringitga murojaatlar soni 70% ga yetadi, katta yoshdagi aholining 7% gachasi ushbu patologiya bilan og'riydi [1]. Bolalarda limfoepitelial yutqin halqasining surunkali patologiyasi bugungi kunda bolalar shifokori amaliyotidagi eng dolzarb muammolardan biri bo'lib qolmoqda [2].

Surunkali faringitning zamonaviy klinik tasnifi kasallikning katarral, gipertrofik (granulyoz) va atrofik shakllarini, shu jumladan granulyoz, yon va aralash formalarni farqlashga asoslanadi [1], biroq hozirgacha faringeal granulalar o'lchamini gradatsiyalashning yagona miqdoriy yondashuvi va yallig'lanish jarayoni faolligining ob'ektiv morfologik mezonlari mavjud emas, bu esa turli tadqiqotlar natijalarini solishtirishni va davolash taktikasini tanlashni qiyinlashtiradi.

Alohida tashxis qiyinchiligini haqiqiy gipertrofik faringitni (klinik belgilar va yallig'lanish alomatlari bilan) yutqin orqa devori limfoid to'qimasining oddiy gipertrofiyasidan — ko'pincha tanglay va/yoki yutqin mindalinalari olib tashlangandan keyin kompensator reaksiya sifatida yuzaga keladigan holatdan — farqlash tashkil etadi [5]. Bolalarda adenotonzillyar patologiyaning bola hayot sifatiga sezilarli salbiy ta'siri erta va ob'ektiv tashxislash zaruratini yana bir bor asoslaydi [5].

Tashxisni ob'ektivlashtirishda limfadenoid yutqin halqasining mahalliy va tizimli immunitetini baholash muhim rol o'ynaydi, chunki burun bo'shlig'i va yutqin shilliq qavati nafas yo'llarining asosiy immun to'siqlaridan biri hisoblanadi [2], yutqinning limfoepitelial a'zolari esa shilliq qavatlar mahalliy immunitet tizimida, jumladan virusli infeksiyalardan keyingi immunopatologik reaksiyalarda faol ishtirok etadi [4]. Yutqin shilliq qavati holatining sitomorfologik va immunologik nazorati faringitlarda jarayon faolligini baholashning qo'shimcha usuli sifatida taklif etilgan [3].

Ko'rsatilgan holatlar bolalarda gipertrofik faringitni tashxislashga kompleks klinik-endoskopik, morfologik va laborator yondashuvni ishlab chiqish zaruratini belgiladi, bu esa ushbu tadqiqotning maqsadi bo'ldi.

TADQIQOT MAQSADI

Bolalarda gipertrofik faringitni yutqin orqa devori limfoid to'qimasining oddiy gipertrofiyasidan ob'ektiv farqlashga imkon beradigan klinik-endoskopik, morfologik va laborator diagnostika mezonlari majmuasini ishlab chiqish va asoslash.

MATERIAL VA USULLAR

Gipertrofik faringitning tarqalganligini baholash uchun 2 dan 14 yoshgacha bo'lgan 389 bola (213 nafar o'g'il bola — 54,8%, 176 nafar qiz bola — 45,2%) tekshirildi, ular uch guruhga bo'lindi: birinchisi — adenotomiyaga kelgan 188 bola; ikkinchisi — adenotonzillektomiyaga (shu jumladan adenotonzillotomiyaga) kelgan 97 bola; uchinchisi — 2020–2023 yillarda adenotonzillektomiya (100) yoki adenotonzillotomiya (4) o'tkazgan va operatsiyaning uzoq muddatli natijalarini baholash uchun 3–4 yildan so'ng chaqirilgan 104 nafar bola.

Gipertrofik faringitning klinik-tashxis xususiyatlarini batafsil o'rganish uchun 3–14 yoshli 94 nafar bola (49 o'g'il bola, 45 qiz bola; 72 nafari statsionar, 22 nafari ambulator kuzatuvda) guruhi tuzildi, ular limfadenoid yutqin halqasining holatiga qarab uch kichik guruhga bo'lindi: 1-kichik guruh — surunkali kompensatsiyalangan tonzillit bilan birga kechuvchi gipertrofik faringit (32 bola); 2-kichik guruh — ilgari o'tkazilgan adenotomiyadan keyin tashxislangan gipertrofik faringit (27 bola); 3-kichik guruh — adenotonzillektomiyadan bir necha yil o'tgach aniqlangan gipertrofik faringit (35 bola).

Tashxis protokoli anamnez yig'ishni (ante-, intra- va postnatal davrlar, ovqatlantirish xarakteri, allergologik va oilaviy anamnez, passiv chekish), shikoyatlar tahlilini (tomoqda quruqlik va og'riq, parasteziyalar, yo'talish) hamda old va orqa rinoskopiya, faringoskopiya va otoskopiya bilan otorinolaringologik ko'rikni o'z ichiga oldi. Faringoskopiya vaqtida yutqin orqa devori shilliq qavatining rangi, faringeal granulalarning mavjudligi, rangi, soni va o'lchami, shuningdek yon valiklar gipertrofiyasining mavjudligi, rangi va tarqalganligi (bir yoki ikki tomonlama) qayd etildi. Granulalar o'lchamini gradatsiyalash uchun maxsus shkalali marker ishlatildi: mayda granulalar — 3 mm gacha, o'rta — 3 dan 5 mm gacha, yirik — 5 mm dan katta. Patologik o'zgarishlar joylashuviga qarab gipertrofik faringitning granulyoz, yon va granulyoz-yon shakllari ajratildi (an'anaviy faringoskopik tasnifning bizning modifikatsiyamizda) [1].

Qon va siydikning umumiy tahlili 94 nafar bolada o'tkazildi; yutqin mikroflorasining bakteriologik tekshiruvi va antibiotiklarga sezuvchanlikni indikator disklar usulida aniqlash — 77 nafar bolada. Operatsion materialning gistologik tekshiruvi 40 nafar bolada o'tkazildi: yutqin mindalinalari bioptatlari (adenotomiyadan keyin 18 bola), tanglay mindalinalari (tonzillektomiyadan keyin 18 bola), birlamchi faringeal granulalar (operatsiyadan oldin mahalliy anesteziya ostida konxotom bilan olingan 28 bola) va ikkilamchi faringeal granulalar (ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan 12 bola). Material Lilli bo'yicha 12% buferlangan formalinda fiksatsiya qilindi, parafinga joylandi; 5–7 mkm qalinlikdagi kesmalar gematoksilin-eozin, toluidin ko'k rangi, Van-Gizon bo'yicha pikrofuksin bilan bo'yaldi, Gomori bo'yicha kumush bilan impregnatsiya qilindi, amilaza nazorati bilan PAS-reaksiyasi o'tkazildi. Limfotsitlarning granula qoplama epiteliysiga kirib borish darajasiga (retikulyatsiya) qarab 4 gradatsiya ajratildi: 1-daraja — limfotsitlar malpigiy qavati chegarasida; 2-daraja — tikanli qavat yarmigacha kirib borish; 3-daraja — tikanli qavatning 3/4 qismigacha; 4-daraja — yuza epiteliotsitlarning qisman rad etilishi bilan epitelial qatlamning butun qalinligi infiltratsiyasi.

Immunologik tekshiruv G. Mancini va boshq. usuli bo'yicha agarda radial immunodiffuziya metodi bilan 31 bemor va 10 sog'lom bolada zardob A, M, G immunoglobulinlarini miqdoriy aniqlashni o'z ichiga oldi. Yutqin orqa devori shilliq qavati emigratsiyalangan polimorfonuklear leykotsitlarining sitokimyoviy faolligini baholash uchun surtma-bosma usuli qo'llanildi, Goldberg–Barka usuli bo'yicha kislotali fosfataza faolligi aniqlandi va Astaldi–Verga formulasi bo'yicha o'rtacha sitokimyoviy koeffitsient (O'SK) hisoblandi; tekshiruv 31 bemor va 10 sog'lom bolada o'tkazildi.

Statistik ishlov berish variatsion statistika usullari bilan o'rtacha arifmetik qiymat (M), o'rtacha xatolik (m) va Styudent ishonchlilik mezonini (t) hisoblash orqali amalga oshirildi; farqlar $p<0,05$ bo'lganda statistik jihatdan ishonchli deb hisoblandi.

TADQIQOT NATIJALARI

Yutqin orqa devori gipertrofik faringiti va limfoid to'qima oddiy gipertrofiyasining tarqalganligi. Adenotomiyaga kelgan bolalarda (n=188) gipertrofik faringit va limfoid to'qima gipertrofiyasi umuman 63 bolada (33,5%) aniqlandi, ulardan haqiqiy gipertrofik faringit — 6,4% hollarda, limfoid to'qimaning oddiy gipertrofiyasi (klinik belgilarsiz) — 27,1% hollarda. Adenotonzillektomiyaga kelgan bolalarda (n=97) tegishli ko'rsatkichlar 27 bolani (27,9%) tashkil etdi, gipertrofik faringit — 9,3%, oddiy gipertrofiya — 18,6%. Ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan bolalarda (n=104) patologiya 58 bolada (55,8%) aniqlandi, bunda gipertrofik faringit 13,5% hollarda tashxislandi (dastlabki ikki guruhga nisbatan o'rtacha 2 baravar ko'p), limfoid to'qimaning oddiy gipertrofiyasi esa — 42,3% hollarda.

Shunday qilib, barcha uch guruhda ham yutqin orqa devori limfoid to'qimasining klinik belgilarsiz oddiy gipertrofiyasi haqiqiy gipertrofik faringitdan miqdor jihatidan ustun bo'ldi, bu esa endoskopik tekshiruvda ushbu holatlarni aniq farqlash zarurligini ta'kidlaydi (1-jadval).

1-jadval. Yutqin orqa devorining uch kuzatuv guruhidagi gipertrofik faringit (GF) va limfoid to'qima oddiy gipertrofiyasi (GLT) tarqalganligi

Kuzatuv guruhi	n	GF, %	GLT, %
Adenotomiyaga kelganlar	188	6,4	27,1
Adenotonzillektomiyaga kelganlar	97	9,3	18,6
Ilgari adenotonzillektomiya o'tkazganlar	104	13,5	42,3

Klinik-endoskopik mezonlar. Barcha uch kichik guruh (n=94) bolalarida shikoyatlar tuzilishida yutqinda quruqlik va quruq yo'tal, tomoq og'rig'i va qichishish ustunlik qildi. 1-kichik guruhda gipertrofik faringitning zo'rayish chastotasi kamdan-kam (yiliga 1–2 marta, 9 bola) dan tez-tez (yiliga 3–4 marta, 15 bola) va juda tez-tez (yiliga 5–6 marta, 8 bola) gacha o'zgarib turdi, bunda zo'rayishlar o'tkazilgan OPKI va sovqotish tomonidan qo'zg'atildi.

Faringoskopik jihatdan gipertrofik faringitning granulyoz shakli boshqalariga qaraganda ko'proq uchradi. 1-kichik guruhda mayda faringeal granulalar (3 mm gacha) 12 bolada, mayda va o'rta (3–5 mm) granulalar kombinatsiyasi — 6 bolada, yirik (5 mm dan katta) — 5 bolada aniqlandi; granulalar shakli dumaloqdan noto'g'ri shaklgacha, rangi esa yorqin qizildan to'q qizilgacha o'zgarib turdi. Yon shaklidagi faringitda (2 bola) ikki tomonlama 2–9 mm kenglikdagi yorqin qizil rangli gipertrofiyalangan yon valiklar aniqlandi; granulyoz-yon shaklida mayda granulalar 3 bolada, o'rta va mayda granulalar kombinatsiyasi — 2 bolada, yirik va o'rta — 2 bolada aniqlandi, yon valiklar kengligi 5–10 mm ni tashkil etdi. Klinik jihatdan og'irroq, yutqinning yon nerv ustuni tirnalishi natijasida yuzaga keladigan yaqqol parasteziyalar bilan bog'liq granulyoz-yon va yon shakllari 3-kichik guruh (ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan) bolalarida sezilarli darajada ko'proq qayd etildi.

Mikrobiologik tekshiruv (n=77) oltin stafilokokkning ustunligini (1-kichik guruhning tekshirilgan 25 bolasidan 15 tasida) aniqladi, kamroq — epidermal stafilokokk (2), streptokokklar (4, jumladan α- va β-gemolitik shakllar), pnevmoniya klebsiellasi (3) va Candida turkumidagi zamburug'lar (1) uchradi, bu esa sezuvchanlikni aniqlash natijalari bo'yicha antibakterial terapiyani tanlashda hisobga olindi.

Gistologik mezonlar. Birlamchi faringeal granulalarning (n=28) mikroskopik tekshiruvida ularning morfologik asosini diffuz infiltratlar va reaktiv markazli limfatik follikulalar ko'rinishidagi limfoid to'qima o'choqli to'planishlari, mayda limfotsitlarning mantiya zonasi bilan o'ralgan holda tashkil etishi aniqlandi; 5 holatda granulalar tarkibida limfoid infiltratsiya bilan o'ralgan mayda so'lak bezlari, 5 kuzatuvda esa o'z plastinkasining subepitelial sklerozi aniqlandi. Qoplama epiteliy yuqori qavatlarning PAS-musbat (glikogenli) donadorligi bilan ko'p qavatli keratinlanmagan tuzilishga ega edi.

Birlamchi faringeal granulalar (n=28) qoplama epiteliysi retikulyatsiya darajasini baholash quyidagi taqsimotni ko'rsatdi: 1-daraja (limfotsitlar malpigiy qavati chegarasida) — 7 kuzatuv; 2-daraja (tikanli qavat yarmigacha) — 4 kuzatuv; 3-daraja (tikanli qavatning 3/4 qismigacha) — 7 kuzatuv; 4-daraja (yuza hujayralarning qisman rad etilishi bilan epiteliyning butun qalinligi infiltratsiyasi) — 9 kuzatuv, bu esa tanglay mindalinalari kriptalari epiteliysida kuzatiladiganga o'xshash rivojlangan retikulyatsiya manzarasiga mos keldi (2-jadval).

2-jadval. Birlamchi faringeal granulalarning (n=28) qoplama epiteliysi retikulyatsiya darajasi bo'yicha taqsimlanishi

Epiteliy retikulyatsiyasi darajasi	n	%
1-daraja (malpigiy qavati chegarasida)	7	25,0
2-daraja (tikanli qavat yarmigacha)	4	14,3
3-daraja (tikanli qavatning 3/4 qismigacha)	7	25,0
4-daraja (epiteliyning butun qalinligi infiltratsiyasi)	9	32,1

Laborator (immunologik) mezonlar. Zardob immunoglobulinlarini tekshirish (n=31) kichik guruhga qarab turli yo'nalishdagi, ammo umuman bir yo'nalishda pasaygan dinamikani ko'rsatdi: 1-kichik guruh (kompensatsiyalangan tonzillit bilan, yutqin halqasida operatsiyasiz gipertrofik faringit) bolalarida Ig A darajasi sog'lom bolalarga nisbatan 15,2% ga, Ig M — 7,0% ga, Ig G — 6,2% ga pasaygan (farqlar statistik jihatdan ahamiyatsiz); 2-kichik guruh (adenotomiyadan keyin) bolalarida ham ko'rsatkichlar sezilarsiz darajada pasaygan edi. Gumoral immunitetning eng yaqqol tushishi 3-kichik guruh (ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan, n=11) bolalarida qayd etildi: Ig A pasayishi 35,7% ni tashkil etdi (sog'lom bolalardagi 2,19±0,13 g/l ga nisbatan 1,44±0,16 g/l, $r<0,05$), Ig M — 14,1%, Ig G — 12,2%, bu esa immunogenezda ishtirok etuvchi yutqin halqasi limfoid to'qimasining sezilarli hajmi olib tashlanishi bilan qonuniy bog'liq.

Emigratsiyalangan polimorfonuklear leykotsitlarning kislotali fosfataza faolligini sitokimyoviy tekshirish (n=31) gipertrofik faringitli bolalarda o'rtacha sitokimyoviy koeffitsientning (O'SK) sog'lom bolalardagi 0,96±0,04 ga nisbatan 1,03±0,05 gacha oshganini aniqladi, bu esa surunkali yallig'lanish sharoitida yutqin orqa devori shilliq qavati neytrofillarining funksional faolligi oshganini aks ettiradi va jarayon faolligining qo'shimcha laborator markeri bo'lib xizmat qilishi mumkin.

MUHOKAMA

Olingan natijalar yutqin orqa devori limfoid to'qimasi o'zgargan bolalarni tekshirishdagi asosiy tashxis vazifasi haqiqiy gipertrofik faringitni (klinik belgilar va faol yallig'lanish alomatlari bilan) va bu to'qimaning, birinchi navbatda limfadenoid yutqin halqasida operatsiyalardan keyin fiziologik kompensator reaksiya bo'lgan, klinik jihatdan asimptomatik oddiy gipertrofiyasini farqlash ekanligini tasdiqlaydi. Ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan bolalarda (13,5%) gipertrofik faringit chastotasining birlamchi adenotomiyaga (6,4%) yoki adenotonzillektomiyaga (9,3%) kelgan bolalarga nisbatan ikki baravardan ortiq yuqori bo'lishi, mahalliy immunogenezda ishtirok etuvchi limfoid to'qimaning sezilarli hajmi yo'qolishiga javoban yutqin limfoid tuzilmalarining kompensator giperplaziyasi haqidagi tasavvurga mos keladi.

Ishda taklif etilgan uch komponentli faringoskopik tasnif (granulyoz, yon, granulyoz-yon shakllar) faringeal granulalar o'lchamining miqdoriy gradatsiyasi (mayda, o'rta, yirik) bilan zamonaviy adabiyotda tavsiflangan klassik tasavvurlarni rivojlantiradi [1] va ham birlamchi tashxisda, ham dinamik kuzatuvda qo'llash mumkin bo'lgan takrorlanuvchan endoskopik tavsiflash protokolini ta'minlaydi.

28 ta birlamchi granula tahliliga asoslanib taklif etilgan faringeal granulalar qoplama epiteliysi retikulyatsiya darajasining (1–4 daraja) morfologik gradatsiyasi birinchi marta limfotsitlarning epitelial qatlamga kirib borish chuqurligini mahalliy immun javob faolligining ob'ektiv gistologik ekvivalenti sifatida miqdoriy tavsiflashga imkon beradi, bu tanglay mindalinalari kriptalari epiteliysining ma'lum retikulyatsiya manzarasiga o'xshaydi. 3- va 4-darajali retikulyatsiyaning ustunligi (jami 28 ta kuzatuvdan 32 tasi, ya'ni umumiy sonning 57,1%i) tekshirilgan bolalarda faringeal granulalar limfoid to'qimasiga yuklangan yaqqol antigen yukidan dalolat beradi.

Yutqin halqasida o'tkazilgan operatsiyalar anamneziga qarab zardob immunoglobulinlari o'zgarishining turli yo'nalishda bo'lishi — halqa intakt bo'lganda (kompensatsiyalangan tonzillit bilan birga) minimal pasayish va ilgari o'tkazilgan adenotonzillektomiyadan keyin maksimal (Ig A bo'yicha — 35,7% gacha) pasayish — limfadenoid yutqin halqasi mindalinalarining mahalliy immunogenez a'zolari sifatidagi asosiy roli haqidagi adabiyot ma'lumotlarini tasdiqlaydi [2, 4] va yutqin halqasida operatsiya o'tkazilgan bolalarda tashxis algoritmiga zardob Ig A, M, G larini baholashni kiritishni asoslaydi. Yutqin shilliq qavatining sitomorfologik nazorati vaqtida neytrofillar kislotali fosfataza faolligi sitokimyoviy koeffitsientining oshishi (O'SK 1,03±0,05, sog'lom bolalarda 0,96±0,04 ga nisbatan) [3] ambulator amaliyotda foydalanish uchun mavjud bo'lgan gipertrofik faringit faolligining ob'ektiv laborator mezonlari majmuini to'ldiradi.

XULOSALAR

1. Bolalarda gipertrofik faringitni yutqin orqa devori limfoid to'qimasining oddiy gipertrofiyasidan farqlash zarur: haqiqiy gipertrofik faringit limfadenoid yutqin halqasidagi operatsiyalar anamneziga qarab 6,4–13,5% hollarda aniqlanadi, limfoid to'qimaning simptomsiz gipertrofiyasi esa 2–4 baravar ko'proq (18,6–42,3% holatlarda) uchraydi.

2. Haqiqiy gipertrofik faringit chastotasi ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan bolalarda ishonchli ravishda eng yuqori (13,5%) bo'lib, bu limfadenoid yutqin halqasi mindalinalari yo'qolgandan keyin yutqin orqa devori limfoid to'qimasi giperplaziyasining kompensator xarakterini tasdiqlaydi.

3. Ishlab chiqilgan gipertrofik faringit shakllarining (granulyoz, yon, granulyoz-yon) faringeal granulalar o'lchami gradatsiyasi (mayda — 3 mm gacha, o'rta — 3–5 mm, yirik — 5 mm dan katta) bilan faringoskopik tasnifi patologiyaning takrorlanuvchan endoskopik tavsifini ta'minlaydi.

4. Taklif etilgan faringeal granulalar qoplama epiteliysi retikulyatsiyasining 4 darajali gistologik gradatsiyasi mahalliy yallig'lanish jarayoni faolligining ob'ektiv morfologik mezoni hisoblanadi; tekshirilgan bolalarning aksariyatida (57,1%) retikulyatsiyaning eng yaqqol 3- va 4-darajalari aniqlandi.

5. Kompleks laborator diagnostika (zardob Ig A, M, G, emigratsiyalangan polimorfonuklear leykotsitlarning kislotali fosfataza sitokimyoviy faolligi) ilgari adenotonzillektomiya o'tkazgan bolalarda gumoral immunitetning eng yaqqol tushishini (Ig A ning 35,7% ga pasayishi) aniqlaydi, bu esa aynan shu bemorlar guruhida tashxis algoritmiga immunologik tekshiruvni kiritishni asoslaydi.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Товмасян А.С., Филина Е.В., Голубева Л.И. и др. Хронический фарингит. Современные подходы к диагностике и лечению // Вестник оториноларингологии. — 2023. — Т. 88, №3. — С. 56–62.
2. Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей на современном этапе // Медицинский совет. — 2021. — №18. — С. 100–105.
3. Попадюк В.И., Кастыро И.В., Коршунова И.А. и др. Вирус герпеса человека и полиморфизм G-1082A IL-10 при гипертрофии глоточной миндалины у детей // Медицинский совет. — 2023. — Т. 17, №1. — С. 46–54.
4. Алексеенко С., Артюшкин С.А., Скальный А.В. и др. Патология лимфоэпителиального глоточного кольца в постковидный период: новые вызовы // Российская оториноларингология. — 2024. — Т. 23, №4. — С. 84–94.
5. Киселев А.Б., Иконникова Е.В., Чаукина В.А. и др. Гипертрофия аденоидов и качество жизни детей-дошкольников // Медицинский совет. — 2026. — №6. — С. 76–83.
6. Erkinova, K. F. Allergik rinitli bolalarda surunkali rinosinusitni davolashning qiyosiy tahlili / K. F. Erkinova // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2025. – Vol. 4, special issue (September). – P. 46–54.

7. Nasretdinova, M. T. Modern concepts of vasomotor rhinitis / M. T. Nasretdinova, D. A. Tadjibayev, K. F. Erkinova // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 445–450.

8. Rasulova, K. A. Studies of post-rotational nystagmus in adolescents / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 464–470.

9. Rasulova, K. A. Optimisation of diagnosis of various forms of vestibular dysfunction / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 471–474.

10. Эркинова, К. Ф. Клиническая характеристика, диагностика и профилактика профессиональных заболеваний носа у работников с воздействием химических факторов / К. Ф. Эркинова // Экономика и социум. – 2025. – № 11 (138). – 7 с. – URL: https://a78cf8ac-3ef5-4670-8fcd-a900ec94fdfb.filesusr.com/ugd/b06fdc_7f6cc7ff5b3f4b61a1348176da4f82e7.pdf

11. Imamov O. S., Rizaev J. A., Toxtayev G. S. A SURVEY OF BULLOUS DISEASES CLINICOEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS //Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №. 2. – С. 65-70.

12. Alimdjanovich R. J., Ugli T. N. K. CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF NASAL DEFORMITY IN PATIENTS WITH UNILATERAL CLEFT LIP AND PALATE AFTER CHEILOPLASTY //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 08. – С. 13-22.

13. Фаттаева Д., Ризаев Ж., Рахимова Д. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАЙМОРИТА ПРИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ //SCIENTIFIC IDEAS OF YOUNG SCIENTISTS. – 2021. – С. 28.

14. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151

15. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК: 616.281-008.6-057.16:613.644

SHERALIYEV Aktam Sherali ugli
Independent researcher
DAVRONOV Usmon Farmonkulovich
Assistant of the Department of Otorhinolaryngology No. 2
Samarkand State Medical University

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR VESTIBULAR DISORDERS IN WORKERS OF VIBRATION-HAZARDOUS OCCUPATIONS: CLINICAL-INSTRUMENTAL AND MOLECULAR-BIOCHEMICAL MARKERS

For citation: Sheraliyev Aktam Sherali ugli, Davronov Usmon Farmonkulovich. Differential diagnostic criteria for vestibular disorders in workers of vibration-hazardous occupations: clinical-instrumental and molecular-biochemical markers.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391577

ABSTRACT

Purpose: To establish clinical-instrumental and molecular-biochemical criteria for the differential diagnosis of vestibular disorders in workers exposed predominantly to local or whole-body occupational vibration. Materials and Methods: 223 subjects aged 18–44 years were examined: group A (n=85), local vibration exposure; group B (n=60), whole-body vibration exposure; control group (n=78). The Dizziness Handicap Inventory (DHI), computerized stabilometry, videonystagmography, vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) and pure-tone audiometry were used; serum S-100B and endothelin-1 were measured by ELISA, malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) spectrophotometrically. Results: Total DHI score, statokinesiogram area and Romberg coefficient were significantly higher than control values in both study groups ($p<0.001$), with more pronounced impairment in group B. A group-specific biomarker dissociation was established: S-100B was maximally elevated in group B (0.31±0.08 µg/L; normal 0.02–0.15), endothelin-1 in group A (2.84±0.62 fmol/mL; normal 0.26–1.50; $p<0.001$ for both). The median S-100B/endothelin-1 index in group B exceeded that in group A more than 4-fold (0.18 vs. 0.04; $p<0.001$). Multiple regression confirmed the independent contribution of length of service ($\beta=0.34$), the group-specific biomarker ($\beta=0.26–0.29$) and the canal paresis coefficient ($\beta=0.22$) to the severity of vestibular dysfunction (adjusted $R^2=0.58$). Conclusion: Combined use of computerized stabilometry, videonystagmography and the S-100B/endothelin-1 index objectifies the predominant pathogenetic mechanism (neurodegenerative or endothelial-vascular) of vestibular disorders in vibration-exposed workers and may underlie a differentiated algorithm for early, preclinical identification of at-risk individuals.

Keywords: vibration disease, vestibular disorders, stabilometry, videonystagmography, S-100B protein, endothelin-1, differential diagnosis.

SHERALIYEV Aktam Sherali o‘g‘li
Mustaqil izlanuvchi
DAVRONOV Usmon Farmonqulovich
2-son otorinolaringologiya kafedrasi assistenti
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

VIBRATSIYA XAVFI BOR KASB XODIMLARIDA VESTIBULYAR BUZILISHLARNING DIFFERENSIAL-DIAGNOSTIK MEZONLARI: KLINIK-INSTRUMENTAL VA MOLEKULYAR-BIOKIMYOVIY MARKERLAR

ANNOTATSIYA

Maqsad: Asosan mahalliy yoki umumiy ishlab chiqarish vibratsiyasi ta’siriga uchraydigan xodimlarda vestibulyar buzilishlarni differensial tashxislashning klinik-instrumental va molekulyar-biokimyoviy mezonlarini aniqlash. Materiallar va usullar: 18–44 yoshdagi 223 kishi tekshirildi: A guruh (n=85) — mahalliy vibratsiya ta’siridagi xodimlar; B guruh (n=60) — umumiy vibratsiya ta’siridagi xodimlar; nazorat guruhi (n=78). DHI so‘rovnomasi, kompyuter stabilometriyasi, videonistagmografiya, vestibulyar miogen chaqiruv potensiallari (VMChP), tonal audiometriya qo‘llanildi; qon zardobida S-100B va endotelin-1 immunoferment tahlil (IFT) usulida, malon dialdegid (MDA) va superoksiddismutaza (SOD) spektrofotometrik usulda aniqlandi. Natijalar: Har ikkala asosiy guruhda DHI umumiy bali, statokineziogramma maydoni va Romberg koeffitsiyenti nazorat ko‘rsatkichlaridan statistik ahamiyatli darajada yuqori bo‘ldi ($p<0,001$), buzilishlar B guruhda yaqqolroq namoyon bo‘ldi. Guruhga xos biomarkerlar dissotsiatsiyasi aniqlandi: S-100B konsentratsiyasi B guruhda eng yuqori darajada oshgan (0,31±0,08 mkg/l; me’yor 0,02–0,15), endotelin-1 esa A guruhda (2,84±0,62 fmol/ml; me’yor 0,26–1,50; ikkala ko‘rsatkich uchun $p<0,001$). B guruhda S-100B/endotelin-1 indeksining medianasi A guruhdagidan 4 baravardan ortiq yuqori bo‘ldi (0,18 ga nisbatan 0,04; $p<0,001$). Ko‘p omilli regression tahlil mehnat staji ($\beta=0,34$), guruhga xos biomarker ($\beta=0,26–0,29$) va kanal arefleksiyasi koeffitsiyentining ($\beta=0,22$) vestibulyar disfunksiya og‘irligiga mustaqil ta’sirini tasdiqladi (tuzatilgan $R^2=0,58$). Xulosa: Kompyuter stabilometriyasi, videonistagmografiya va S-100B/endotelin-1 indeksini birgalikda qo‘llash vibratsiya xavfi bor kasb xodimlarida vestibulyar buzilishlarning ustun patogenetik mexanizmini (neyrodegenerativ yoki endotelial-tomir) obyektivlashtirish imkonini beradi va xavf guruhini erta, klinikagacha aniqlashga qaratilgan differensiallashgan algoritmga asos bo‘lishi mumkin.

Kalit so‘zlar: vibratsiya kasalligi, vestibulyar buzilishlar, stabilometriya, videonistagmografiya, S-100B oqsili, endotelin-1, differensial tashxis.

ШЕРАЛИЕВ Актам Шерали угли
Свободный соискатель
ДАВРОНОВ Усмон Фармонкулович
Ассистент кафедры оториноларингологии №2
Самаркандский государственный медицинский университет

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У РАБОТНИКОВ ВИБРООПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ

АННОТАЦИЯ

Цель: Установить клинико-инструментальные и молекулярно-биохимические критерии дифференциальной диагностики вестибулярных нарушений у работников, подвергающихся преимущественно локальной либо общей производственной вибрации. Материалы и методы: Обследовано 223 человека в возрасте 18–44 лет: группа А (n=85) — работники, подвергающиеся локальной вибрации; группа Б (n=60) — общей вибрации; контрольная группа (n=78). Применялись опросник DHI, компьютерная стабилометрия, видеонистагмография, вестибулярные миогенные вызванные потенциалы (ВМВП), тональная

аудиометрия; в сыворотке крови определяли S-100B и эндотелин-1 методом ИФА, малоновый диальдегид (МДА) и супероксиддисмутазу (СОД) — спектрофотометрически. Результаты: Суммарный балл DHI, площадь статокинезиограммы и коэффициент Ромберга статистически значимо превышали контрольные значения в обеих основных группах ($p<0,001$), с более выраженными нарушениями в группе Б. Установлена диссоциация группоспецифичных биомаркёров: концентрация S-100B максимально повышена в группе Б (0,31±0,08 мкг/л; норма 0,02–0,15), эндотелина-1 — в группе А (2,84±0,62 фмоль/мл; норма 0,26–1,50; $p<0,001$ для обоих показателей). Медиана индекса S-100B/эндотелин-1 в группе Б более чем в 4 раза превышала таковую в группе А (0,18 против 0,04; $p<0,001$). Множественный регрессионный анализ подтвердил независимый вклад стажа работы ($\beta=0,34$), группоспецифичного биомаркёра ($\beta=0,26–0,29$) и коэффициента канальной арефлексии ($\beta=0,22$) в тяжесть вестибулярной дисфункции (скорректированный $R^2=0,58$). Вывод: Сочетанное применение компьютерной стабилометрии, видеонистагмографии и индекса S-100B/эндотелин-1 позволяет объективизировать преимущественный патогенетический механизм (нейродегенеративный либо эндотелиально-сосудистый) вестибулярных нарушений у работников виброопасных профессий и может быть положено в основу дифференцированного алгоритма раннего, доклинического выявления группы риска.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, вестибулярные нарушения, стабилометрия, видеонистагмография, белок S-100B, эндотелин-1, дифференциальная диагностика.

Kirish. Ishlab chiqarish vibratsiyasi tosh ishlash, mashinasozlik, tog‘-kon sanoati va transportda kasbiy patologiyaning yetakchi xavf omillaridan biridir [1, 2]. Mahalliy vibratsiya asosan yuqori ekstremitetlarni shikastlab, tomir va nevrologik buzilishlarni keltirib chiqaradi, umumiy vibratsiya esa tayanch-harakat apparati va markaziy asab tizimi tuzilmalariga ta’sir ko‘rsatadi [3, 5]. Vestibulyar buzilishlar uzoq vaqt astenizatsiya niqobi ostida latent kechadi va faqat yaqqol organik o‘zgarishlar bosqichida namoyon bo‘ladi [2, 8].

An’anaviy instrumental usullar (stabilometriya, videonistagmografiya, VMChP) vestibulyar funksiya buzilishi darajasini obyektivlashtiradi, biroq shikastlanishning birlamchi patogenetik mexanizmini ochib bermaydi [7]. Neyrodegeneratsiya (S-100B oqsili) [6], endotelial disfunksiya (endotelin-1) [4, 9, 10] va oksidativ stress (MDA, SOD) [4] zardob markerlari diagnostik ahamiyatga ega. Adabiyotlarda ushbu markerlar dinamikasining vibratsiya ta’siri turiga bog‘liq holda qiyosiy ma’lumotlari hamda erta differensial tashxisning yagona algoritmi mavjud emas.

Tadqiqot maqsadi. Mahalliy va umumiy ishlab chiqarish vibratsiyasida vestibulyar buzilishlarni differensial tashxislashning klinik-instrumental va molekulyar-biokimyoviy mezonlarini aniqlash.

Tadqiqot materiallari va usullari. Ish 2023–2026-yillarda Samarqand davlat tibbiyot universiteti otorinolaringologiya kafedrasida ochiq qiyosiy klinik tadqiqot dizaynida bajarildi; tadqiqot mahalliy axloq qo‘mitasi tomonidan ma’qullangan, barcha ishtirokchilardan yozma xabardor qilingan rozilik olingan (JTA Xelsinki deklaratsiyasi). 18–44 yoshdagi 223 kishi tekshirildi: A guruh (n=85) — mahalliy vibratsiya (tosh yo‘nuvchilar, jilvirlovchilar, tosh sayqallovchilar, parchinlovchilar; staji 9,4±0,5 yil); B guruh (n=60) — umumiy vibratsiya (og‘ir yuk transporti haydovchilari, karyer texnikasi mashinistlari va operatorlari; staji 10,1±0,6 yil); nazorat guruhi (n=78) — vibratsiya bilan aloqasi bo‘lmagan sog‘lom shaxslar. Guruhlar jinsi va yoshi bo‘yicha taqqoslanuvchan ($p>0,05$); tanlanmaning minimal hajmi (har bir guruhda ≥52) statistik quvvat tahlili usulida hisoblangan ($\alpha=0,05$; $1-\beta=0,80$).

Kiritish mezonlari: mahalliy yoki umumiy vibratsiya sharoitida tasdiqlangan ish staji, 18–44 yosh, ixtiyoriy rozilik. Chiqarish mezonlari: anamnezda bosh miya jarohati, II–III darajali arterial gipertenziya, qandli diabet va polinevropatiya bilan kechuvchi boshqa endokrinopatiyalar, o‘rta/ichki quloqning surunkali kasalliklari, Menyer kasalligi va xavfsiz paroksizmal pozitsion bosh aylanishi, vestibulo- va ototoksik preparatlarni qabul qilish, homiladorlik va laktatsiya.

Tekshiruv usullari. Bosh aylanishini subyektiv baholash — DHI so‘rovnomasi (25 savol, 0–100 ball). Statokinetik barqarorlik — kompyuter stabilometriyasi (statokineziogramma maydoni, bosim

markazining siljish tezligi, Romberg koeffitsiyenti). Yarim doira kanallar va otolit apparati funksiyasi — videonistagmografiya (Jongkees bo‘yicha kanal arefleksiyasi koeffitsiyenti, VOR kuchayish koeffitsiyenti) va VMChP; eshituv analizatori — tonal audiometriya va timpanometriya. Qon nahorga, smenadan kamida 12 soat o‘tgach olindi; S-100B (me’yor 0,02–0,15 mkg/l) va endotelin-1 (me’yor 0,26–1,50 fmol/ml) IFT usulida, MDA (me’yor 2,2–4,8 mkmol/l) va SOD (me’yor 1,3–1,8 shartli birlik/ml) spektrofotometrik usulda aniqlandi (variatsiya koeffitsiyenti ≤8,1%).

Statistik tahlil. Statistik ishlov berish Statistica 13.3 dasturida amalga oshirildi: normal taqsimlangan kattaliklar uchun M±m, Styudent t-mezoni, χ^2, Spirmen rang korrelyatsiyasi, xususiy korrelyatsiyalar, ko‘p omilli regression tahlil, Koen d bo‘yicha effekt hajmi; ahamiyatlilikning kritik darajasi $p<0,05$.

NATIJALAR.

Klinik-instrumental ko‘rsatkichlar. Har ikkala asosiy guruh xodimlarida nazoratga nisbatan statokinetik va vestibulyar funksiyaning statistik ahamiyatli buzilishlari aniqlandi ($p<0,001$) (1-jadval). DHI umumiy bali A guruhda nazoratdagidan 6,8 marta, B guruhda esa 8,2 marta yuqori bo‘ldi; B guruhdagi o‘rtacha qiymat A guruhdagidan 21,8% ga oshgan. A guruhda subyektiv bosh aylanishi asosan yengil darajaga mos kelgan bo‘lsa, B guruhda u o‘rtacha og‘irlik chegarasiga yaqinlashdi.

Kompyuter stabilometriyasi ma’lumotlariga ko‘ra, statokineziogramma maydoni A guruhda nazoratga nisbatan 82,2% ga, B guruhda esa 2,3 marta kattalashgan; B guruhdagi ko‘rsatkich A guruhdagidan 24,7% ga yuqori bo‘ldi. Romberg koeffitsiyenti A guruhda 48,5% ga, B guruhda 89,1% ga oshgan (A va B guruhlar o‘rtasidagi farq 27,3%), bu ko‘rish nazoratini olib tashlaganda muvozanatni saqlash qobiliyatining sezilarli pasayganini, ya’ni vestibulyar va proprioseptiv afferentatsiyaga tayanchning zaiflashganini ko‘rsatadi.

Videonistagmografiyada kanal arefleksiyasi koeffitsiyenti A guruhda nazoratdagidan 1,7 marta, B guruhda 2,9 marta yuqori bo‘ldi, B guruhdagi qiymat esa A guruhdagidan 1,7 marta oshdi. VOR kuchayish koeffitsiyenti A guruhda 16,0% ga, B guruhda 24,5% ga pasaygan. Shunday qilib, yarim doira kanallar funksiyasining eng yaqqol susayishi umumiy vibratsiya ta’siridagi xodimlarda kuzatildi. VMChP pasayishi yoki yo‘qligi A guruhda 21,2%, B guruhda 25,0% hollarda qayd etildi (nazoratda 2,6%), ya’ni asosiy guruhlarda bu belgi 8–10 marta ko‘p uchradi, biroq A va B guruhlar o‘rtasida taqqoslanuvchan bo‘ldi.

1-jadval.

Tadqiqot guruhlaridagi klinik-instrumental ko‘rsatkichlar (M±m)

Ko‘rsatkich	A guruh (n=85)	B guruh (n=60)	Nazorat (n=78)	p
DHI umumiy bali	28,4±9,2	34,6±10,8	4,2±3,1	<0,001
Statokineziogramma maydoni, mm²	215±42	268±51	118±28	<0,001
Romberg koeffitsiyenti, %	245±38	312±45	165±22	<0,001
Kanal arefleksiyasi koeffitsiyenti, %	14,2±5,1	24,6±7,3	8,4±3,2	<0,001
VOR kuchayish koeffitsiyenti, shartli birlik	0,79±0,09	0,71±0,11	0,94±0,06	<0,001
VMChP pasayishi/yo‘qligi, n (%)	18 (21,2)	15 (25,0)	2 (2,6)	<0,001

Zardob biomarkerlari. Biomarkerlar tahlili (2-jadval) patogenez xususiyatini aks ettiruvchi dissotsiatsiyani aniqladi. S-100B konsentratsiyasi B guruhda nazoratdagidan 3,4 marta, A guruhdagidan esa 1,9 marta yuqori bo‘ldi (0,31±0,08 va 0,16±0,04 mkg/l; $p<0,001$); B guruhdagi o‘rtacha qiymat me’yorning yuqori chegarasidan 2,1 marta oshgan, A guruhda esa u yuqori chegara atrofida qoldi.

Endotelin-1 konsentratsiyasi, aksincha, A guruhda ustunlik qildi: u nazoratdagidan 2,9 marta, B guruhdagidan 1,7 marta yuqori bo‘lib (2,84±0,62 va 1,68±0,41 fmol/ml; $p<0,001$), me’yorning yuqori

chegarasidan 1,9 marta oshdi; B guruhda endotelin-1 darajasi me’yorning yuqori chegarasidan biroz yuqori bo‘ldi.

Lipidlarning perekisli oksidlanishi va antioksidant himoya ko‘rsatkichlari har ikkala guruhda bir yo‘nalishda o‘zgardi: MDA A guruhda nazoratdagidan 2,0 marta, B guruhda 2,1 marta oshgan, SOD faolligi esa mos ravishda 39,5% va 44,1% ga pasaygan (nazoratga nisbatan p<0,001). A va B guruhlar o‘rtasida MDA va SOD qiymatlari bir-biriga yaqin bo‘lib, bu vibratsiya turidan qat’i nazar nospetsifik tizimli oksidativ stressni aks ettiradi.

2-jadval.

Tadqiqot guruhlaridagi zardob biomarkerlari (M±m)

Ko‘rsatkich	A guruh (n=85)	B guruh (n=60)	Nazorat (n=78)	p
S-100B, mkg/l (me’yor 0,02–0,15)	0,16±0,04	0,31±0,08	0,09±0,02	<0,001
Endotelin-1, fmol/ml (me’yor 0,26–1,50)	2,84±0,62	1,68±0,41	0,98±0,24	<0,001
MDA, mkmol/l (me’yor 2,2–4,8)	6,8±1,4	7,2±1,6	3,4±0,8	<0,001
SOD, shartli birlik/ml (me’yor 1,3–1,8)	0,92±0,21	0,85±0,19	1,52±0,18	<0,001
S-100B/endotelin-1 indeksi, Me	0,04	0,18	—	<0,001*

Izoh: * — A va B guruhlar o‘rtasidagi farq.

Indeks, korrelyatsion va regression tahlil. B guruhda S-100B/endotelin-1 indeksining medianasi (0,18) A guruhdagidan (0,04) 4,5 marta yuqori bo‘ldi (p<0,001), ya’ni ushbu nisbat ikki guruhni aniq ajratib berdi. B guruhda S-100B ning DHI bilan kuchli bog‘liqligi (r=0,61; p<0,001), A guruhda esa endotelin-1 ning DHI bilan bog‘liqligi (r=0,54; p<0,001) aniqlandi. Mehnat staji ta’siri nazorat qilingandan so‘ng bu bog‘liqliklar susaydi, biroq ahamiyatliligini saqlab qoldi (xususiy r=0,47 va 0,41), bu ularning faqat kumulyativ-staj emas, balki patogenetik tabiatga ega ekanini ko‘rsatadi.

Ko‘p omilli regression tahlil (natija — DHI>30 ball) disfunksiya og‘irligining mustaqil prediktorlarini ajratdi: mehnat staji (β=0,34; p<0,001), guruhga xos biomarker (umumiy vibratsiyada S-100B — β=0,29; mahalliy vibratsiyada endotelin-1 — β=0,26) va kanal arefleksiyasi koeffitsiyenti (β=0,22; p<0,01). MDA va SOD modelda mustaqil ahamiyatga erishmadi; model tuzatilgan R^2=0,58 bilan DHI o‘zgaruvchanligining qariyb 58% ini tushuntirdi. Koen d bo‘yicha effekt hajmi A guruhda endotelin-1 uchun (d=3,44), B guruhda esa S-100B va kanal arefleksiyasi uchun (d=3,21 va 2,54) eng katta bo‘ldi.

MUHOKAMA.

Olingan natijalar umumiy va mahalliy vibratsiya vestibulyar tizimga turlicha mexanizmlar orqali ta’sir ko‘rsatishini ko‘rsatadi. Umumiy vibratsiya ta’siridagi xodimlarda statokinetik barqarorlik, kanal funksiyasi va subyektiv bosh aylanishining barcha ko‘rsatkichlari yaqqolroq buzilgan. Bu butun tana tebranishi vestibulyar retseptorlar, proprioseptiv afferentatsiya va markaziy integratsiya tuzilmalariga bir vaqtda ta’sir etishi bilan izohlanishi mumkin. Transport vositalarida umumiy vibratsiya ta’siridan so‘ng tik turgan holatdagi muvozanatning vaqtincha buzilishi haqidagi ma’lumotlar [8] hamda vibratsiya kasalligida markaziy va periferik asab tuzilmalaridagi o‘zgarishlarning shakllanish dinamikasi [2, 3] ushbu talqinni qo‘llab-quvvatlaydi. Bizning ma’lumotlarimiz takroriy va uzoq muddatli ta’sirda bu o‘zgarishlar barqaror funksional tanqislikka aylanishi mumkinligini ko‘rsatadi.

B guruhda S-100B ning ustun oshishi va uning DHI bilan kuchli bog‘liqligi umumiy vibratsiyada neyroglial shikastlanish yetakchi o‘rin tutishini ko‘rsatadi. S-100B asosan astrotsitlar va Shvann hujayralarida sintezlanadi va asab to‘qimasi shikastlanishining sezgir markeri hisoblanadi; bosh aylanishining markaziy va periferik sabablarini farqlashda uning diagnostik ahamiyati ilgari ham ko‘rsatilgan [6]. Shu bilan birga, S-100B ning periferik va markaziy manbalarini bizning

tadqiqotimizda ajratib bo‘lmaydi, shuning uchun uni vestibulyar tizimga xos marker emas, balki umumiy neyrodegenerativ yuklama ko‘rsatkichi sifatida talqin qilish o‘rinli.

A guruhda endotelin-1 ning ustunligi mahalliy vibratsiyaning asosiy patogenetik zvenosi — mikrosirkulyatsiya va endoteliy funksiyasi buzilishi haqidagi ma’lumotlarga mos keladi. Qo‘l-yelka vibratsiyasi ta’siridagi xodimlarda barmoq qon oqimining umrbod vibratsiya dozasiga teskari bog‘liqligi [5], vibratsiya shikastlanishida endotelial va neyrosensor buzilishlar bilan bog‘liq zardob markerlari (trombomodulin, fon Villebrand omili, CGRP va boshq.) [9, 10] hamda arterial gipertenziya bilan birga kechuvchi vibratsiya kasalligida endotelial disfunksiya va gemostaz markerlarining o‘zgarishi [4] tasvirlangan. Bizning ma’lumotlarimiz endotelial-tomir mexanizmi faqat periferik qon aylanishi bilan cheklanmay, ichki quloqning tomir ta’minotiga ham ta’sir etishi va vestibulyar disfunksiya og‘irligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Oksidativ stress ko‘rsatkichlari (MDA, SOD) har ikkala guruhda bir xil yo‘nalishda va taxminan teng darajada o‘zgargan hamda regression modelda mustaqil ahamiyatga ega bo‘lmagan. Demak, oksidativ stress vibratsiya ta’sirining umumiy, nospetsifik oqibati bo‘lib, vibratsiya turini farqlash uchun yaroqsiz. VMChP buzilishlari chastotasining ikkala guruhda yaqinligi esa otolit apparati vibratsiya turidan qat’i nazar zararlanishini ko‘rsatadi; VMChP va vHIT kabi miqdoriy usullarning otolit va kanal funksiyasini alohida baholashdagi ahamiyati zamonaviy adabiyotda ta’kidlangan [7].

Amaliy jihatdan olingan natijalar ikki bosqichli diagnostik algoritmni asoslaydi: birinchi bosqichda vibratsiya xavfi bor kasb xodimlari DHI so‘rovnomasi va stabilometriya yordamida skriningdan o‘tkaziladi [7, 8]; og‘ishlar aniqlanganda ikkinchi bosqichda S-100B va endotelin-1 aniqlanib, ularning nisbati hisoblanadi. Indeksning ≥0,18 qiymati neyrodegenerativ mexanizm (umumiy vibratsiya) ustunligini va neyroprotektiv terapiya zarurligini, ≤0,04 qiymati esa endotelial-tomir mexanizm (mahalliy vibratsiya) ustunligini ko‘rsatib, mehnat sharoitlarini o‘zgartirish bilan birgalikda vazoaktiv va antioksidant terapiyani asoslaydi [1, 4]. Mehnat stajining mustaqil prediktor ekanligi profilaktik ko‘riklarni staj ortishi bilan tezlashtirish zarurligini ko‘rsatadi.

Tadqiqotning cheklovlari ham mavjud: dizayn kesishma (bir martalik) bo‘lib, sabab-oqibat bog‘liqligini va markerlar dinamikasini baholashga imkon bermaydi; tadqiqot bitta markazda o‘tkazilgan; indeksning chegaraviy qiymatlari guruh medianalari asosida belgilangan va ROC-tahlil hamda mustaqil tanlanmada validatsiyani talab qiladi; ayrim xodimlarda mahalliy va umumiy vibratsiyaning aralash ta’siri istisno qilinmagan. Kelgusida prospektiv kuzatuv va davolash fonida markerlar dinamikasini o‘rganish algoritmning diagnostik va prognostik qiymatini aniqlashtirish imkonini beradi.

XULOSALAR.

1. Vestibulyar va statokinetik buzilishlar umumiy vibratsiyada mahalliy vibratsiyaga nisbatan statistik ahamiyatli ustunlik qiladi ($p<0,001$), bu muvozanat tizimlarining chuqurroq dezintegratsiyasini aks ettiradi.

2. Biomarkerlarning patogenetik dissotsiatsiyasi aniqlandi: S-100B umumiy vibratsiyada, endotelin-1 esa mahalliy vibratsiyada eng yuqori ($p<0,001$), bu mos ravishda neyrodegenerativ va endotelial-tomir mexanizmlarining ustunligini aks ettiradi.

3. S-100B/endotelin-1 indeksi yuqori ajratish qobiliyatiga ega (medianalar 0,18 ga nisbatan 0,04; $p<0,001$) va yetakchi patogenetik variantning differensial-diagnostik mezoni bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

4. MDA va SOD har ikkala vibratsiya turida nospetsifik o‘zgaradi va mustaqil diagnostik qiymatga ega emas, faqat oksidativ stressning umumiy darajasini aks ettiradi.

5. Mehnat staji, guruhga xos biomarker va kanal arefleksiyasi koeffitsiyenti disfunksiya og‘irligining mustaqil prediktorlari hisoblanadi ($R^2=0,58$), bu ularni erta tashxis algoritmiga kiritishni asoslaydi.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С., Мартынов И.Д., Румпель О.А. Факторы риска развития ишемической болезни сердца у работников виброопасных профессий

//Гигиена и санитария. – 2025. – Т. 104. – №. 7. – С. 860-866. DOI: 10.47470/0016-9900-2025-104-7-860-866.
2. Русанова Д.В., Сливницына Н.В., Лахман О.Л. Изменения состояния нервной системы у пациентов с вибрационной болезнью //Гигиена и санитария. – 2023. – Т. 102. – №. 9. – С. 934-940. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-9-934-940.
3. Шевченко О.И., Русанова Д.В., Лахман О.Л. Оценка нейрофункциональной активности у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации //Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т. 61. – №. 11. – С. 726-733. DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-11-726-733.
4. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Новикова И.И. и др. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией //Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62. – №. 3. – С. 146-158. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-3-146-158.
5. Chen N., Yang S., Leach J.M., Oh J. Finger blood flow (FBF) measurement among vibration-exposed groundskeepers: a pilot study in the southeastern USA //Occupational and Environmental Medicine. – 2025. – Т. 82. – №. 2. – С. 83-89. DOI: 10.1136/oemed-2024-109979.
6. Koyuncu M., Cakmak F., Güzel M. et al. Value of copeptin and S100B protein in the differential diagnosis of central vertigo and peripheral vertigo //The Journal of Laryngology & Otology. – 2021. – Т. 135. – №. 4. – С. 336-340. DOI: 10.1017/S0022215121000955.
7. Tarnutzer A.A., Seo T., Fujimoto C. et al. Editorial: Impacts of VEMP and VHIT on the diagnosis of vestibular diseases //Frontiers in Neurology. – 2023. – Т. 14. – С. 1244367. DOI: 10.3389/fneur.2023.1244367.
8. Tatsuno J., Maeda S. Effect of whole-body vibration exposure in vehicles on static standing balance after riding //Vibration. – 2023. – Т. 6. – №. 2. – С. 343-358. DOI: 10.3390/vibration6020021.
9. Tekavec E., Nilsson T., Dahlin L.B. et al. Serum biomarkers in patients with hand-arm vibration injury and in controls //Scientific Reports. – 2024. – Т. 14. DOI: 10.1038/s41598-024-52782-1.
10. Tekavec E., Nilsson T., Dahlin L.B. et al. Serum levels of biomarkers related to severity staging of Raynaud’s phenomenon, neurosensory manifestations, and vibration exposure in patients with hand-arm vibration injury //Scientific Reports. – 2024. – Т. 14. – С. 18128. DOI: 10.1038/s41598-024-68846-1.
11. Erkinova, K. F. Allergik rinitli bolalarda surunkali rinosinusitni davolashning qiyosiy tahlili / K. F. Erkinova // Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2025. – Vol. 4, special issue (September). – P. 46–54.
12. 8. Nasretdinova, M. T. Modern concepts of vasomotor rhinitis / M. T. Nasretdinova, D. A. Tadjibayev, K. F. Erkinova // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 445–450.
13. Rasulova, K. A. Studies of post-rotational nystagmus in adolescents / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 464–470.
14. Rasulova, K. A. Optimisation of diagnosis of various forms of vestibular dysfunction / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 471–474.
15. Эркинова, К. Ф. Клиническая характеристика, диагностика и профилактика профессиональных заболеваний носа у работников с воздействием химических факторов / К. Ф. Эркинова // Экономика и социум. – 2025. – № 11 (138). – 7 с. – URL: https://a78cf8ac-3ef5-4670-8fcd-a900ec94fdfb.filesusr.com/ugd/b06fdc_7f6cc7ff5b3f4b61a1348176da4f82e7.pdf

16. Imamov O. S., Rizaev J. A., Toxtayev G. S. A SURVEY OF BULLOUS DISEASES CLINICOEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS //Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №. 2. – С. 65-70.
17. Alimdjanovich R. J., Ugli T. N. K. CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF NASAL DEFORMITY IN PATIENTS WITH UNILATERAL CLEFT LIP AND PALATE AFTER CHEILOPLASTY //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 08. – С. 13-22.
18. Фаттаева Д., Ризаев Ж., Рахимова Д. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАЙМОРИТА ПРИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ //SCIENTIFIC IDEAS OF YOUNG SCIENTISTS. – 2021. – С. 28.
19. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151
20. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.211-002.2-053.2-07

JONUZOKOV Otabek Kulmamatovich
Samarkand State Medical University
NASRETDINOVA Makhzuna Takhsinovna
Samarkand State Medical University
ERKINOVA Kamola Faxriddinovna
Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan

THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL AND CYTOKINE MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC RHINOSINUSITIS IN CHILDREN WITH NEGATIVE SKIN PRICK TESTS

For citation: Jonuzokov Otabek Kulmamatovich, Nasretdinova Makhzuna Takhsinovna, Erkinova Kamola Faxriddinovna. The role of immunological and cytokine markers in the diagnosis of allergic rhinosinusitis in children with negative skin prick tests.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391614

ABSTRACT

Introduction: Negative skin prick test results in children with seasonal symptoms of rhinosinusitis complicate the assessment of an allergic cause. Objective: To evaluate the frequency of findings suggestive of local IgE sensitization, IL-33 and TSLP levels, and clinical and laboratory characteristics in children with negative skin prick tests. Materials and Methods: This prospective study, conducted in 2022–2025, included 96 children aged 7–14 years. Participants were allocated to a classic allergic rhinitis (AR) group (n = 45), a suspected local allergic rhinitis (LAR) group (n = 35), and a control group (n = 16). Endoscopy and skin prick testing were performed. Serum and nasal allergen-specific IgE (sIgE), as well as IL-33 and TSLP levels, were measured by ELISA. Results: Among children with negative skin prick tests, 67.9% had detectable nasal sIgE or elevated IL-33 and TSLP levels. Alarmin levels were higher in the suspected LAR group than in the classic AR group ($p < 0.001$). During treatment with intranasal corticosteroids, the total nasal symptom score (TNSS) decreased by 70–75% in these two groups. Conclusion: Measurement of nasal sIgE, IL-33, and TSLP may complement the assessment of children with negative skin prick tests. Findings suggestive of local sensitization and markers of epithelial inflammation should be assessed separately and interpreted alongside clinical findings.

Keywords: rhinosinusitis, children, nasal sIgE, IL-33, TSLP, local allergic rhinitis.

JONUZOKOV Otabek Kulmamatovich
Samarqand davlat tibbiyot universiteti
NASRETDINOVA Maxzuna Taxsinovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti
ERKINOVA Kamola Faxriddinovna
Alfraganus universiteti, Toshkent, O‘zbekiston

TERI ALLERGIK SINAMALARI MANFIY BO‘LGAN BOLALARDA ALLERGIK RINOSINUSITNI TASHXISLASHDA IMMUNOLOGIK VA SITOKIN MARKERLARINING ROLI

ANNOTATSIYA

Kirish: Mavsumiy rinosinusit belgilari bo‘lgan bolalarda teri allergik sinamalarining manfiy natijalari kasallikning allergik tabiatini aniqlashni qiyinlashtiradi. Maqsad: Teri sinamalari manfiy bo‘lgan bolalarda mahalliy IgE-sensibilizatsiya belgilarining uchrash chastotasini, IL-33 va TSLP darajalarini hamda klinik-laborator xususiyatlarni baholash. Material va metodlar: 2022–2025-yillarda o‘tkazilgan prospektiv tadqiqotga 7–14 yoshli 96 nafar bola kiritildi. Ular klassik allergik rinit (AR; n = 45), mahalliy allergik rinit gumon qilingan (MAR; n = 35) va nazorat (n = 16) guruhlariga ajratildi. Endoskopiya va teri prik-sinamalari o‘tkazildi. Qon zardobidagi va nazal allergen-spetsifik IgE (sIgE), shuningdek, IL-33 va TSLP darajalari IFA usulida aniqlandi. Natijalar: Teri sinamalari manfiy bo‘lgan bolalarning 67,9 foizida nazal sIgE yoki IL-33 va TSLP darajalarining oshishi aniqlandi. MAR gumon qilingan guruhda alarminlar darajasi klassik AR guruhidagidan yuqori bo‘ldi ($p < 0,001$). Intranazal glukokortikosteroidlar bilan davolash fonida ushbu ikki guruhda nazal simptomlarning umumiy balli (TNSS) 70–75% ga kamaydi. Xulosa: Nazal sIgE, IL-33 va TSLP ni baholash teri sinamalari manfiy bo‘lgan bolalarni tekshirishni to‘ldirishi mumkin. Mahalliy sensibilizatsiya belgilari va epitelial yallig‘lanish markerlarini alohida talqin qilish, ularni klinik ma’lumotlar bilan solishtirish kerak.

Kalit so‘zlar: rinosinusit, bolalar, nazal sIgE, IL-33, TSLP, mahalliy allergik rinit.

ЖОНУЗОКОВ Отабек Кулмаматович
Самаркандский государственный медицинский университет
НАСРЕТДИНОВА Махзуна Тахсиновна
Самаркандский государственный медицинский университет
ЭРКИНОВА Камола Фахриддиновна
Университет Альфраганус, Ташкент, Узбекистан

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОКИНОВЫХ МАРКЁРОВ В ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА У ДЕТЕЙ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ КОЖНЫМИ АЛЛЕРГОПРОБАМИ

АННОТАЦИЯ

Введение: Отрицательные результаты кожных аллергопроб у детей с сезонными симптомами риносинусита затрудняют установление аллергической природы заболевания. Цель: Оценить частоту выявления признаков локальной IgE-сенсибилизации, уровни IL-33 и TSLP и клинико-лабораторные особенности у детей с отрицательными кожными пробами. Материалы и методы: В проспективное исследование, проведённое в 2022–2025 гг., включены 96 детей в возрасте 7–14 лет. Выделены группы классического аллергического ринита (АР; n = 45), предполагаемого локального аллергического ринита (ЛАР; n = 35) и контрольная группа (n = 16). Проводили эндоскопию и кожные прик-тесты. Сывороточный и назальный аллерген-специфический IgE (sIgE), а также уровни IL-33 и TSLP определяли методом ИФА. Результаты: У 67,9% детей с отрицательными кожными пробами обнаружены назальный sIgE или повышенные уровни IL-33 и TSLP. В группе предполагаемого ЛАР уровни аларминов были выше, чем в группе классического АР ($p < 0,001$). На фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами суммарная оценка назальных симптомов (TNSS) в этих двух группах снизилась на 70–75%. Заключение: Определение назального sIgE, IL-33 и TSLP может дополнить обследование детей с отрицательными кожными пробами. Признаки локальной сенсибилизации и маркеры эпителиального воспаления следует оценивать раздельно и сопоставлять с клиническими данными.

Ключевые слова: риносинусит, дети, назальный sIgE, IL-33, TSLP, локальный аллергический ринит.

Кириш

Мавсумий аллергик риносинусит (МАР) болалик даврида энг кўп учрайдиган сурункали касалликлардан бири бўлиб, унинг асосида чанг аллергенларига нисбатан IgE-воситачилигидаги ўта юқори сезувчанликнинг тезкор тури реакцияси ётади [1, 2]. Касалликнинг классик диагностикаси клиник манзарани тери аллергик синамалари натижалари ва/ёки қон зардобидаги махсус IgE даражасини аниқлаш билан кетма-кет таққослашни назарда тутади, бу эса сенсибилизациянинг фақат тизимли компонентинигина акс эттиради [3, 4]. Шу билан бирга, бугунги кунга қадар тўпланган маълумотлар касалликнинг алоҳида фенотипи — маҳаллий аллергик ринит (энтопия феномени) мавжудлигини кўрсатади. Бунда махсус IgE-антитаначалар бевосита бурун шиллиқ қаватида синтезланади ва уларнинг тизимли циркуляцияси кузатилмайди [5, 6]. Натижада, касалликнинг клиник жиҳатдан яққол ва патогенетик жиҳатдан асосланган аллергик табиатига қарамай, тери синамалари ва зардобдаги IgE манфий бўлиб қолаверади [7].

Алоҳида патогенетик гуруҳни аллергик яллиғланишнинг туғма (IgE-воситачилигисиз) турига чалинган беморлар ташкил этади. Бунда шиллиқ қават эпителиясининг шикастланиши эпителиал аларминлар — интерлейкин-33 (IL-33) ва тимус стромал лимфопоэтини (TSLP) ажралиб чиқишига сабаб бўлади. Улар эса ўз навбатида классик антигенспецифик IgE-каскадини четлаб ўтиб, 2-тоифа туғма лимфоид ҳужайраларни (ILC2) бевосита фаоллаштиради [8, 9, 10]. Болаларда бу механизм бурун шиллиқ қавати эпителиал тўсиғининг физиологик жиҳатдан етилмаганлиги ва иммунитетнинг туғма бўғинининг адаптив бўғинга нисбатан эртароқ шаклланиши сабабли алоҳида аҳамият касб этади [11, 12].

Шундай қилиб, касалликнинг клиник жиҳатдан типик мавсумий кечиши ва стандарт диагностик тестларнинг натижалари манфий бўлган болаларнинг аксарияти ноаллергик ринитга чалинган деб хато таснифланиши ва патогенетик асосланган терапияни олмаслиги мумкин [13, 14]. Бу ҳолат болаларда мавсумий АРСни ташхислашнинг лаборатория алгоритмини назал махсус IgE ва бурун секретидаги аларминларни аниқлаш ҳисобига кенгайтириш заруратини юзага келтиради [15, 16, 17].

Ушбу тадқиқотдан мақсад мавсумий аллергик риносинуситга чалинган ва тери аллергик синамалари манфий чиққан болаларда бурун шиллиқ қаватининг маҳаллий ва туғма сенсибилизацияси учраш частотаси ҳамда клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлашдан иборат эди.

Материаллар ва услублар

Самарқанд давлат тиббиёт университети оториноларингология кафедраси базасида 2-сонли клиника шароитида проспектив қиёсий тадқиқот ўтказилди. Беморлар 2022 йил январидан 2025 йил декабригача бўлган даврда қабул қилинган. Тадқиқот баённомаси СамДТУ қошидаги маҳаллий этика қўмитаси томонидан маъқулланган (баённома № [рақамини киритинг], [санасини киритинг]). Беморларнинг барча қонуний вакиллари тадқиқот дизайни билан танишиб чиқдилар ва иштирок этиш учун ихтиёрий хабардор розиликни имзоладилар.

Тадқиқотга мавсумий аллергик риносинусит (МАР) клиник ташхиси қўйилган 7 ёшдан 14 ёшгача бўлган 96 нафар бола киритилган.

Киритиш мезонлари: 7-14 ёш; клиник жиҳатдан тасдиқланган симптомларнинг мавсумийлиги (бурун обструкцияси, ринорея, қичишиш, аксириш), бу сабабчи аллергенларнинг чангланиш даврига тўғри келади; тадқиқот бошланишидан олдин 4 ҳафта давомида тизимли глюкокортикостероид терапиясининг йўқлиги.

Истисно мезонлари: кўрик пайтида ўткир респиратор вирусли ёки бактериал инфекция белгилари (иситма, ажралманинг йирингли табиати); иммунитет танқислиги ҳолатлари ёки декомпенсация босқичидаги оғир соматик патология мавжудлиги.

Беморлар уч гуруҳга бўлинган:

- 1-гуруҳ (n=45): тери прик-тестларининг ижобий натижалари ва зардобдаги махсус IgE даражасининг ошиши билан тасдиқланган классик мавсумий аллергик риносинуситли болалар.
- 2-гуруҳ (n=35): яширин (маҳаллий) аллергик ринит билан оғриган болалар (манфий тери синамалари ва бурун секрециясида бурун специфик IgE ва/ёки IL-33/TSLP аларминларининг диагностик аҳамиятга эга даражалари аниқланганда тизимли IgE нинг нормал даражаси).
- 3-гуруҳ (n=16): назорат гуруҳи (бурун обструксияси ва ринореянинг сурункали белгилари бўлган болалар, уларда касалликнинг аллергик этиологияси тўлиқ спектрли аллергологик текширув натижаларига кўра истисно қилинган).

Текширув алгоритми олдинги риноскопия, бурун бўшлиғи эндоскопияси, бурун секрециясининг ситологик таҳлили, тери аллергик синамаларини (прик-тест) ўтказиш ва иммунофермент таҳлили (ИФА) усули билан зардобдаги махсус IgE ни аниқлашни ўз ичига олди.

Назал специфик IgE, IL-33 ва TSLP концентрациясини аниқлаш R&D Systems (АҚШ) фирмасининг тест тизимларидан фойдаланган ҳолда қаттиқ фазали IFA усули билан амалга оширилди (IL-33 учун D3300, TSLP учун DTSLP0 ва IgE учун DE8700 каталог рақамлари). Оптик зичликни ўлчаш Bio-Rad iMark (АҚШ) ИФА-ридерида 450 нм тўлқин узунлигида амалга оширилди.

Биоматериални тайёрлаш баённомаси: бурун секрецияси 0,9% ли стерил натрий хлорид эритмаси билан ювиш усули билан олинди. Намуналар 3000 айл/мин тезликда 10 дақиқа давомида центрифуга қилинди, аликвотатсия қилинди ва таҳлил ўтказилгунга қадар −80 °C ҳароратда сақланди.

Статистик таҳлил Statistica 13.0 (StatSoft Inc., АҚШ) дастурий пакетида амалга оширилди. Миқдорий маълумотлар интерквартил қамровга (Q1–Q3) эга бўлган медиана (Me) кўринишида тақдим этилган. Гуруҳлараро фарқлар Краскел-Уоллис мезони ёрдамида баҳоланди, сўнгра Манн-Уитни мезони билан жуфт-жуфт таққосланди (Бонферрони тузатмаси билан). Сифат белгилари x^2 мезони ёрдамида таҳлил қилинди. Маркерларнинг диагностик информативлиги эгри чизиқ остидаги майдон (AUC), сезгирлик ва ўзига хосликни аниқлаш билан ROC-таҳлил усули ёрдамида баҳоланди. Фарқлар $p<0,05$ даражасида статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Тадқиқот натижалари

Мавсумий аллергик риносинусит (МАР) белгилари бўлган 96 нафар болани текшириш натижалари беморларни уч гуруҳга бўлиш имконини берди: 40 нафар бола классик АР гуруҳини (1-гуруҳ), 38 нафар бола яширин (маҳаллий) АР гуруҳини (2-гуруҳ) ва 18 нафар бола аллергик этиологияси тасдиқланмаган таққослаш гуруҳини (3-гуруҳ) ташкил қилди.

Қиёсий таҳлил демографик кўрсаткичлар ва эозинофил яллиғланишнинг яққоллиги бўйича 1 ва 2-гуруҳлар ўхшаш эканлигини кўрсатди (1-жадвал).

1-жадвал. Кузатув гуруҳларининг клиник-лаборатор тавсифи

Кўрсаткич	1-гуруҳ (классик АР), n=40	2-гуруҳ (яширин АР), n=38	p
Ёши, йил (M ± SD)	9,2 ± 1,8	8,9 ± 2,0	0,52
Секретдаги эозинофиллар, %	18,4 ± 4,2	15,9 ± 3,8	0,06
Назал sIgE, n (%)	—	24 (63,2%)	—
IL-33, пг/мл (Me [Q1;Q3])	12,4 [9,1;15,8]	24,7 [18,3;31,2]	<0,001
TSLP, пг/мл (Me [Q1;Q3])	45,2 [38,0;52,1]	68,9 [54,3;79,6]	<0,001
Аденоидлар гипертрофияси, n (%)	14 (35,0%)	17 (44,7%)	0,41

Яширин АР гуруҳида IL-33 ва TSLP эпителиал аларминлари даражаси касалликнинг классик шаклидаги мос кўрсаткичлардан анча юқори эканлиги аниқланди. 2-жадвалда биомаркерлар ва клиник параметрлар ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар келтирилган.

2-жадвал. Корреляцион боғланишлар (Спирмен коэффициенти r)

Корреляция параметрлари	Коэффициент (r)	p-қиймати
Секретдаги IL-33 — Эозинофиллар	0,58	<0,001
Секретдаги TSLP — Эозинофиллар	0,49	0,002
Секретдаги IL-33 — Секретдаги TSLP	0,72	<0,001
Ёши — Аларминлар даражаси	0,12	0,28

Даволаш самарадорлигини баҳолаш учун 1 ва 2-гуруҳ беморлари 3 ой давомида антигистамин препаратлар билан биргаликда интраназал глюкокортикостероидлар (ИГКС) қабул қилишди. Баҳолаш бурун симптомларининг умумий балли (Total Nasal Symptom Score — TNSS) бўйича амалга оширилди.

3-жадвал. Даволаш фонида симптомлар (TNSS) динамикаси

Кузатув муддати	1-гуруҳ (n=40)	2-гуруҳ (n=38)	p (гуруҳлар ўртасида)
Бошланғич (балл)	8,4 ± 1,6	8,1 ± 1,7	0,48
3 ой ўтгач (балл)	2,1 ± 1,0	2,4 ± 1,1	0,42
Симптомларнинг камайиши, %	75,0%	70,4%	0,55

Текширилган 96 нафар боланинг 40 нафарида (41,7%) теридаги аллергик синамалар ижобий натижа берди — 1-гуруҳ. Терида синамалари манфий чиққан 56 нафар боланинг 38 нафарида (2-гуруҳ) назал специфик IgE мавжудлиги ва/ёки аларминлар даражасининг ошганлиги тасдиқланди, бу терида синамалари манфий бўлган беморларнинг 67,9 фоизини (95% ИС 55,1–78,5%) ташкил этди. Қолган 18 нафар болада (3-гуруҳ) касалликнинг аллергик келиб чиқиши инкор этилди. Статистик таҳлил 1 ва 2-гуруҳлар ўртасида ёш, жинс ва эозинофилия даражаси бўйича ишончли фарқларни аниқламади, бу эса касалликнинг классик ва локал шаклларининг клиник-ситологик жиҳатдан ўхшашлигини кўрсатади. Бироқ, 2-гуруҳда IL-33 ва TSLP даражалари анча юқори эканлиги қайд этилди ($p< 0,001$), бу теридаги аллергик синамалари манфий чиққан болаларда туғма иммунитетнинг етакчи ўрин тутишини тасдиқлайди. Яширин сенсибилизация ва аденоидлар гипертрофияси ўртасида статистик аҳамиятга эга боғлиқлик аниқланмади ($\chi^2 = 1,02$; $p = 0,31$).

Демак, натижалар шуни кўрсатадики, ИГКС терапияси МАРнинг иккала фенотипида ҳам самарали, бироқ маҳаллий АР (яширин) гуруҳида асосий механизм IgE га боғлиқ каскад эмас, балки эпителиал жавоб бўлиб, бу аларминларни қўшимча ташхис белгилари сифатида қўллашни асослайди.

Муҳокама

Тадқиқот натижалари шуни тасдиқлайдики, фақат стандарт диагностика усулларидан фойдаланиш (тери аллергик синамалари, зардобга хос IgE) мавсумий риносинуситнинг аллергик табиатига эга болаларни тўлиқ аниқлаш учун етарли эмас. Тери синамалари манфий бўлган болаларнинг катта қисмида мусбат бурун специфик IgE нинг аниқланиши бурун шиллиқ қаватида IgE антитаначаларининг маҳаллий ишлаб чиқарилиши - энтопия тушунчасига мос келади, бу Rondon et al. ишлари билан тасдиқланади [5], бу эса илгари "ноаллергик" деб таснифланган беморлар орасида ушбу фенотипнинг юқори тарқалишини кўрсатади.

Бурун секрециясида IL-33 ва TSLP концентрациясининг ошиши 2-турдаги туғма лимфоид ҳужайралар (ILC2) фаоллашуви орқали амалга ошириладиган IgE га боғлиқ бўлмаган яллиғланиш механизми мавжудлигини кўрсатади. Педиатрия амалиётида бу механизмнинг

алоҳида аҳамияти, эҳтимол, эпителий тўсиқ функциясининг физиологик етилмаганлиги ва иммунитетнинг туғма бўғинининг устунлиги билан боғлиқ бўлиб, буни Kim ва Park нинг замонавий тадқиқотлари ҳам кўрсатмоқда [11].

Мазкур тадқиқотнинг чекловларига унинг бир марказли табиати, проспектив танланманинг чекланган ҳажми ва маҳаллий аллергик ринитни ташхислашнинг "олтин стандарти" ҳисобланган, аммо педиатрия амалиётида қийинчилик туғдирадиган бурун қўзғатувчи тести (НПТ) усули билан ташхисни функционал тасдиқлашнинг йўқлиги киради.

Хулоса

1. Тадқиқот давомида мавсумий аллергик риносинуситнинг клиник белгилари бўла туриб, тери аллергик синамалари манфий чиққан болаларнинг 67,9 фоизида бурун шиллиқ қаватининг маҳаллий ёки туғма сенсибилизацияси мавжудлиги тасдиқланди.
2. Кундалик диагностика алгоритмига назал специфик IgE ва секрет аларминларини (IL-33, TSLP) аниқлашни киритиш аллергик жараённи верификация қилиш аниқлигини сезиларли даражада оширишга имкон беради.
3. Яширин сенсибилизацияси бўлган болалар гуруҳида патогенетик терапиянинг клиник самарадорлиги классик аллергик ринитдагига қиёсланадиган даражада бўлиб, бу диагностик ёндашувларни бурун секретининг лаборатория маркерларидан кенгроқ фойдаланиш томон қайта кўриб чиқиш заруратини тасдиқлайди. Ушбу ёндашувни оториноларингологлар ва аллергологларнинг клиник амалиётига жорий этиш тавсия қилинади.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Skoner D.P. Allergic rhinitis: epidemiology and clinical presentation. // Immunology and Allergy Clinics of North America. — 2022. — Vol. 42. — № 1. — P. 1–12.
2. Ненашева Н.М. Локальный аллергический ринит: современные представления и диагностические подходы. // Российский аллергологический журнал. — 2025. — Т. 22. — № 1. — С. 15–24.
3. Курбачева О.М., Павлова К.С. Роль эпителиальных аларминов в патогенезе аллергического воспаления. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2024. — № 2. — С. 40–48.
4. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., et al. Allergic rhinitis. // Nature Reviews Disease Primers. — 2022. — Vol. 8. — № 1. — P. 30.
5. Rondon C., Campo P., Togias A. Local allergic rhinitis: a new entity in the allergy world. // Current Allergy and Asthma Reports. — 2023. — Vol. 23. — P. 220–232.
6. Bachert C., Han J.K., et al. Eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: the role of epithelial cytokines. // JACI. — 2023. — Vol. 151. — № 2. — P. 320–335.
7. Zhu L., Wang Y., Zhang L. Epithelial-derived cytokines in the pathogenesis of allergic rhinosinusitis. // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2025. — Vol. 186. — P. 1–12.
8. Papi A., Conti V., et al. The interplay between IL-33, TSLP and IgE in airway inflammation. // Respiratory Research. — 2024. — Vol. 25. — P. 45–58.
9. Ciprandi G., Marseglia G.L. Diagnostic challenges in non-atopic allergic rhinitis. // Expert Rev. Clin. Immunol. — 2023. — Vol. 19. — № 5. — P. 505–515.
10. Kamekura R., Kojima T., et al. TSLP and IL-33 as potential therapeutic targets in allergic rhinitis. // Frontiers in Immunology. — 2024. — Vol. 15. — Article 123456.
11. Kim D.H., Park J.W. Clinical significance of nasal cytokines in patients with negative skin prick tests. // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. — 2025. — Vol. 18. — P. 45–52.
12. Meltzer E.O., Hamilos D.L. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research. // Allergy and Asthma Proceedings. — 2022. — Vol. 43. — № 4. — P. 280–295.
13. Fokkens W.J., et al. EPOS 2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. // Rhinology. — 2020. — Vol. 58. — Suppl. S29. — P. 1–464.

14. Gao Y., Li X. Differential diagnosis of infectious and allergic rhinitis based on nasal cytokines. // Chinese Medical Journal. — 2024. — Vol. 137. — № 8. — P. 950–958.

15. De Corso E., Di Cesare T., et al. Inflammatory biomarkers in nasal secretion: a new tool. // Current Allergy and Asthma Reports. — 2024. — Vol. 24. — P. 135–148.

16. Palomares O., Martin-Fontecha M., et al. Regulatory T cells and epithelial cytokines. // Allergy. — 2023. — Vol. 78. — P. 120–135.

17. Skoner D.P. Allergic rhinitis: epidemiology and clinical presentation. // Immunology and Allergy Clinics of North America. — 2022. — Vol. 42. — № 1. — P. 1–12.

18. Kasper L., Draf W. Cytopathology and cytokine profiling of the nasal mucosa. — Springer, 2023. — 250 p.

19. Small P., Kim H. Allergic rhinitis: phenotype and endotype. // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. — 2021. — Vol. 17. — Article 45.

20. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В. Современные методы диагностики заболеваний полости носа. — СПб.: СПбГМУ, 2024. — 210 с.

21. Imamov O. S., Rizaev J. A., Toxtayev G. S. A SURVEY OF BULLOUS DISEASES CLINICOEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS //Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №. 2. – С. 65-70.

22. Alimdjanovich R. J., Ugli T. N. K. CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES OF NASAL DEFORMITY IN PATIENTS WITH UNILATERAL CLEFT LIP AND PALATE AFTER CHEILOPLASTY //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 08. – С. 13-22.

23. Фаттаева Д., Ризаев Ж., Рахимова Д. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАЙМОРИТА ПРИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ //SCIENTIFIC IDEAS OF YOUNG SCIENTISTS. – 2021. – С. 28.

24. Polatova Djamila , Madaminov Ahmad, Raximov Nodir . Significance of expression PD-L1 and p53 proteins in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol . 7, issue 4, pp . 144-151

25. Abdurakhmonov F. R., Rakhimov N. M., Abdurakhmonova F. F. Special choices for the treatment of complications of the soft tissue injuries of the facial region //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. – Т. 5. – №. 10. – С. 24-26.

26. . Nasretdinova, M. T. Modern concepts of vasomotor rhinitis / M. T. Nasretdinova, D. A. Tadjibayev, K. F. Erkinova // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 445–450.

27. Rasulova, K. A. Studies of post-rotational nystagmus in adolescents / K. A. Rasulova, K. F. Erkinova, N. A. Normuradov // Journal of Biomedicine and Practice. – 2025. – Vol. 10, no. 4. – P. 464–470.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК: 616.366-002.1-089.87-07

ELMURADOV Golibjon Karshiyevich
DAVLATOV Salim Sulaymonovich
Samarkand State Medical University
Samarkand Branch of the Republican Research Center of Emergency Medicine, Uzbekistan

SCORING ASSESSMENT OF THE TECHNICAL DIFFICULTY OF CHOLECYSTECTOMY AS A BASIS FOR CHOOSING THE SURGICAL APPROACH IN ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS

For citation: Elmuradov Golibjon Karshiyevich, Davlatov Salim Sulaymonovich. Scoring assessment of the technical difficulty of cholecystectomy as a basis for choosing the surgical approach in acute destructive cholecystitis.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391633

ABSTRACT

Relevance. The approach in acute destructive cholecystitis is often chosen empirically, and difficulty scales are applied intraoperatively. Aim. To substantiate a scoring program of cholecystectomy difficulty for choosing the approach. Materials and methods. The study included 278 patients: a comparison group (n=121, conventional tactics) and a main group (n=157, optimized tactics with a 7-parameter program). Results. The score was higher in gangrenous than in phlegmonous cholecystitis ($p<0.001$) and was associated with operative time and blood loss. Technically difficult surgery occurred in 19.6% at 15–19 points versus 5.0–6.8% at lower scores. The AUC was 0.665 (95% CI 0.532–0.789); a cut-off of 13 points gave sensitivity 69.6% and specificity 63.1%. The program did not independently predict complications. In the main group the approach matched the recommendation in 45.2% of patients, with a shorter hospital stay ($p=0.027$). Wide laparotomy decreased from 19.0% to 2.5%, laparoscopic cholecystectomy increased from 41.3% to 56.7%, complications fell from 25.6% to 10.2%. Conclusions. The program reflects the depth of destruction, moderately predicts surgical difficulty and serves for risk stratification and limiting approach invasiveness.

Keywords: destructive cholecystitis, cholecystectomy, scoring system, surgical approach, technical difficulty.

ЭЛМУРАДОВ Ғолибжон Каршиевич
ДАВЛАТОВ Салим Сулаймонович
Самарқанд давлат тиббиёт университети
Республика шошилинч тиббий ёрдам маркази Самарқанд филиали, Ўзбекистон

ЎТКИР ДЕСТРУКТИВ ХОЛЕЦИСТИТДА ХИРУРГИК КИРИШНИ ТАНЛАШ АСОСИ СИФАТИДА ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ ТЕХНИК МУРАККАБЛИГИНИ БАЛЛ БИЛАН БАҲОЛАШ

ANNOTATSIYA

Долзарблиги. Ўткир деструктив холециститда хирургик кириш кўпинча жарроҳ тажрибасига кўра танланади, мураккаблик шкалалари эса операция бошлангандан кейин қўлланилади. Тадқиқот мақсади. Хирургик киришни танлаш учун холецистэктомия техник мураккаблигини баҳоловчи балл дастурини асослаш. Материал ва усуллар. Тадқиқотга 278 бемор киритилди: таққослаш гуруҳи (ТГ, n=121, анъанавий тактика) ва асосий гуруҳ (АГ, n=157, 7 кўрсаткичли дастур билан оптималлаштирилган тактика). ROC-таҳлил ва логистик регрессия қўлланилди. Натижалар. Баллар йиғиндиси гангреноз холециститда флегмоноз шаклга нисбатан юқори бўлди (13,1±0,30 ва 10,9±0,28; p<0,001) ва операция давомийлиги ҳамда қон йўқотиш билан боғлиқ бўлди. 15–19 баллда техник мураккаб операциялар 19,6% ни, кичик йиғиндиларда 5,0–6,8% ни ташкил этди. AUC 0,665 (95% ИО 0,532–0,789), 13 ва ундан ортиқ балл чегарасида сезгирлик 69,6%, ўзига хослик 63,1% бўлди. Дастур асоратларни мустақил башорат қилмади. АГда кириш тавсияга 45,2% беморда мос келди, бунда ётоқ куни қисқароқ бўлди (p=0,027). Кенг лапаротомия улуши 19,0% дан 2,5% гача камайди, ЛХЭ улуши 41,3% дан 56,7% гача ортди, асоратлар 25,6% дан 10,2% гача камайди. Хулосалар. Балл дастури деструкция чуқурлигини акс эттиради, холецистэктомия мураккаблигини ўртача аниқликда башорат қилади ва хавфни табақалаштириш ҳамда кириш инвазивлигини чеклаш воситаси ҳисобланади.

Kalit so‘zlar: деструктив холецистит, холецистэктомия, балл шкаласи, хирургик кириш, техник мураккаблик.

ЭЛМУРАДОВ Голибжон Каршиевич
ДАВЛАТОВ Салим Сулаймонович
Самаркандский государственный медицинский университет, Самаркандский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан

БАЛЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕХНИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ КАК ОСНОВА ВЫБОРА ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Доступ при остром деструктивном холецистите часто выбирают по опыту хирурга, а шкалы трудности применяют после начала операции. Цель исследования. Обосновать балльную программу оценки технической сложности холецистэктомии для выбора доступа. Материалы и методы. Обследованы 278 больных (2020–2026 гг.): группа сравнения (n=121, традиционная тактика) и основная группа (n=157, оптимизированная тактика с программой из 7 параметров). Применены ROC-анализ и логистическая регрессия. Результаты. Сумма баллов была выше при гангренозном, чем при флегмонозном холецистите (13,1±0,30 и 10,9±0,28; p<0,001), связана с длительностью операции и кровопотерей. При 15–19 баллах технически трудная операция встречалась в 19,6% против 5,0–6,8% при меньших суммах. AUC составила 0,665 (95% ДИ 0,532–0,789), при пороге 13 баллов и более чувствительность – 69,6%, специфичность – 63,1%. Осложнения программа самостоятельно не прогнозировала. В основной группе доступ соответствовал рекомендации у 45,2% больных, что сопровождалось меньшим койко-днём (p=0,027). Доля широкой лапаротомии снизилась с 19,0% до 2,5%, доля лапароскопической холецистэктомии возросла с 41,3% до 56,7%, частота осложнений уменьшилась с 25,6% до 10,2%. Выводы. Программа отражает глубину деструкции, умеренно прогнозирует сложность холецистэктомии и служит инструментом стратификации риска и ограничения инвазивности доступа.

Ключевые слова: деструктивный холецистит, холецистэктомия, балльная шкала, хирургический доступ, техническая сложность.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь обнаруживается у 10–15% взрослого населения экономически развитых стран [1], и острый калькулёзный холецистит стабильно входит в число ведущих причин экстренных вмешательств на органах брюшной полости. Деструктивные формы воспаления – флегмонозная, гангренозная, перфоративная и эмпиема желчного пузыря – составляют ту часть наблюдений, при которой холецистэктомия перестаёт быть стандартной операцией. Отёк и инфильтрация гепатодуоденальной связки, некроз стенки пузыря, плотные сращения с сальником, двенадцатиперстной и поперечной ободочной кишкой стирают ориентиры треугольника Кало и естественную плоскость между пузырём и печенью. Именно эти местные условия определяют вероятность кровотечения из ложа, повреждения внепечёночных желчных протоков и вынужденной смены доступа.

Лапароскопическая холецистэктомия признана методом выбора при остром холецистите. Мета-анализ сравнительных исследований показал её преимущество перед открытой операцией по летальности, частоте осложнений и длительности госпитализации [2], а обновлённые рекомендации Всемирного общества неотложной хирургии закрепляют раннюю лапароскопическую операцию как первую линию лечения [3]. За три десятилетия применения лапароскопической холецистэктомии сформирован набор мер безопасности, главная задача которых – надёжная идентификация анатомических структур до их пересечения [4]. Перенос этих положений на больных деструктивным холециститом наталкивается на высокую частоту конверсий и осложнений, причём факторы риска относятся как к выраженности местного воспаления, так и к характеристикам самого больного [5]. Наиболее тяжёлое осложнение – повреждение внепечёночных желчных протоков – возникает чаще всего именно при выраженном воспалении, когда анатомия треугольника Кало искажена и критический вид безопасности получить не удаётся [6].

Многое зависит от сроков операции. Популяционный анализ более четырёх тысяч наблюдений связал отсрочку вмешательства после госпитализации с ростом частоты конверсий и осложнений [7], а рандомизированное исследование ACDC показало преимущество холецистэктомии в первые 24 ч после поступления перед отсроченной операцией по частоте осложнений и длительности лечения [8]. Ранняя операция не снимает вопроса о доступе: хирург, решивший оперировать в первые сутки, должен заранее определить, начинать ли вмешательство лапароскопически, из минилапаротомного разреза, из широкой лапаротомии или ограничиться декомпрессией пузыря.

Tokyo Guidelines 2018 ранжируют тяжесть острого холецистита по трём степеням; к критериям среднетяжёлого течения отнесены лейкоцитоз выше 18×10^9/л, пальпируемое болезненное образование в правом подреберье, длительность заболевания более 72 ч и выраженное местное воспаление [9]. Лечебный алгоритм тех же рекомендаций сочетает степень тяжести с физическим статусом по ASA и индексом коморбидности Чарлсон при выборе между ранней лапароскопической операцией и дренированием желчного пузыря [10]. Эта классификация создана для оценки тяжести заболевания, а не трудности операции, и внутри степени II объединяет больных с очень разными местными условиями.

Для оценки трудности холецистэктомии предложены интраоперационные шкалы, из которых наиболее изучена Parkland Grading Scale: её пять степеней, определяемых по макроскопической картине, связаны с длительностью вмешательства, частотой конверсий и осложнений [11], что подтверждено проспективной валидацией [12]. Принципиальное ограничение таких шкал состоит в том, что ими пользуются после ревизии брюшной полости, когда доступ уже выбран. Для экстренной хирургии нужен инструмент, рассчитываемый при поступлении по рутинно доступным показателям.

В региональных стационарах Узбекистана выбор между лапароскопической, минилапаротомной, открытой холецистэктомией и этапной тактикой с чрескожной декомпрессией пузыря чаще опирается на личный опыт хирурга, и доля широкой лапаротомии при деструктивном холецистите остаётся высокой. Отечественные авторы рассматривают дифференцированный выбор доступа с учётом паравезикального инфильтрата и тяжести

деструкции как резерв улучшения результатов лечения [13, 14]. Формализация этого выбора в виде балльной программы, построенной на патогенетически обоснованных показателях, позволяет сделать решение воспроизводимым и проверить его обоснованность на клиническом материале. Связь каждого параметра с морфологической формой деструкции важна для принятия шкалы хирургами: показатель, вес которого объясним патогенезом, используется охотнее, чем коэффициент регрессионной модели. Не менее важна открытая оценка точности, поскольку шкала с умеренной прогностической силой полезна лишь при ясном понимании её границ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать структуру балльной программы оценки технической сложности холецистэктомии у больных острым деструктивным холециститом, изучить связь суммы баллов с формой деструкции и показателями оперативного вмешательства, определить прогностическую информативность программы и её значение для выбора хирургического доступа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено ретроспективно-проспективное сравнительное клиническое исследование на базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Проанализированы результаты лечения 278 больных острым деструктивным холециститом, оперированных в 2020–2026 гг.; форма деструкции устанавливалась интраоперационно и уточнялась гистологически, совпадение заключений отмечено у 263 (94,6%) больных (к=0,90). Группу сравнения (ГС) составили 121 больной, лечившийся в 2020–2022 гг. по традиционной тактике, при которой доступ определялся клинической ситуацией и опытом хирурга. В основную группу (ОГ) вошли 157 больных 2023–2026 гг., у которых применена оптимизированная тактика: балльная программа выбора доступа, локальная гидравлическая проба разделимости ложа желчного пузыря, этапное лечение с чрескожной чреспечёночной микрохолецистостомией (ЧЧМХС) под ультразвуковым контролем и субтотальная холецистэктомия как способ безопасного завершения операции.

Женщин было 154 (55,4%), мужчин – 124 (44,6%), возраст составил 58,2±0,73 года (от 29 до 86 лет); группы не различались по полу (p=0,221) и возрасту (59,5±1,18 и 57,1±0,93 года; p=0,111). Флегмонозный холецистит диагностирован у 161 (57,9%), гангренозный – у 78 (28,1%), перфоративный – у 22 (7,9%) больных, эмпиема желчного пузыря – у 17 (6,1%); распределение форм в группах сопоставимо (χ^2=1,68; p=0,641). Паравезикальный инфильтрат обнаружен у 143 (51,4%) больных, позднее 24 ч от начала заболевания поступили 173 (62,2%). Распределение по классам ASA в группах не различалось (χ^2=5,12; p=0,163), хотя доля классов III–IV в ГС была выше (47,9% против 35,0%), что учтено при многофакторном анализе.

При поступлении определяли показатели общего анализа крови, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), билирубина, активность ферментов, выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) с измерением толщины стенки пузыря и оценкой перивезикальных изменений; компьютерная томография проведена 47, магнитно-резонансная холангиопанкреатография – 14 больным по показаниям.

Балльная программа включает 7 параметров, объединённых в три блока: длительность и распространённость местного воспаления (длительность заболевания, толщина стенки пузыря по УЗИ, паравезикальный инфильтрат или жидкость), выраженность системного воспалительного ответа (лейкоциты и СРБ) и особенности больного (индекс массы тела, класс ASA, операции на органах брюшной полости в анамнезе). Градации и баллы приведены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Структура балльной программы выбора хирургического доступа у больных деструктивным холециститом

Параметр	Градации	Баллы
Длительность заболевания	до 24 ч / 24–72 ч / более 72 ч	0 / 2 / 4

Параметр	Градации	Баллы
Толщина стенки желчного пузыря по УЗИ	до 4 мм / 4–6 мм / более 6 мм	0 / 2 / 4
Паравезикальный инфильтрат или жидкость	нет / есть	0 / 3
Лейкоциты и СРБ	лейкоциты <12×10⁹/л и СРБ <50 мг/л / повышен один из показателей / лейкоциты ≥16×10⁹/л или СРБ ≥100 мг/л	0 / 2 / 4
Индекс массы тела	<25 / 25–29,9 / ≥30 кг/м²	0 / 1 / 2
Степень риска по ASA	I–II / III / IV	0 / 2 / 4
Операции на органах брюшной полости в анамнезе	нет / да	0 / 3

Примечание: максимальная сумма – 24 балла; ≤8 баллов – лапароскопическая холецистэктомия; 9–14 баллов – минилапаротомный доступ; 15–19 баллов – этапная тактика (ЧЧМХС); ≥20 баллов – широкий лапаротомный доступ.

Сумме баллов поставлен в соответствие рекомендуемый доступ (рис. 1): при 8 баллах и менее – лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ), при 9–14 – холецистэктомия из минилапаротомного доступа (МЛХЭ), при 15–19 – этапная тактика с ЧЧМХС и отсроченной холецистэктомией, при 20 баллах и более – широкий лапаротомный доступ. В ОГ сумма рассчитывалась проспективно при поступлении, и рекомендация служила верхней границей инвазивности: хирург мог выбрать менее травматичный доступ при благоприятной ревизии. В ГС сумма рассчитана ретроспективно по медицинской документации.

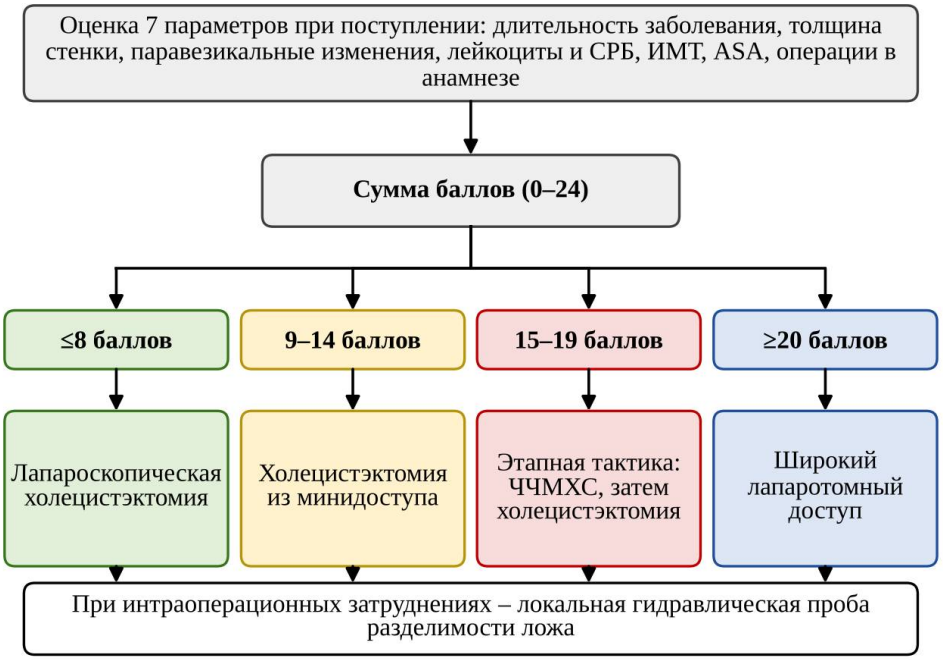


Рис. 1. Схема балльной программы выбора хирургического доступа при деструктивном холецистите

ЛХЭ выполняли с обязательным получением критического вида безопасности [15], МЛХЭ – из короткого разреза в правом подреберье с кольцевым ранорасширителем. ЧЧМХС проводили через паренхиму печени по Сельдингеру, холецистэктомию выполняли после купирования воспаления. При неразличимой границе между стенкой пузыря и печенью в ОГ

вводили в предполагаемую плоскость 3–10 мл 0,9% раствора натрия хлорида: формирование ограниченной жидкостной прослойки позволяло продолжать диссекцию, её отсутствие служило основанием сменить участок выделения, а при сохранении отрицательной пробы в зоне шейки – завершить операцию субтотальной холецистэктомией.

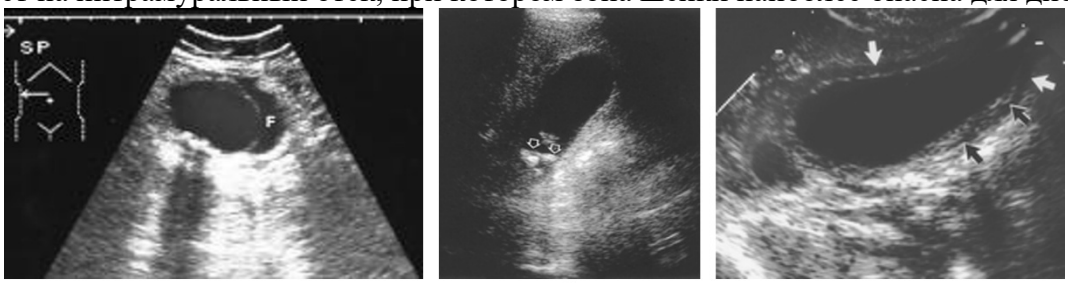
Оценивали длительность операции, объём кровопотери, частоту технически трудной операции (составная конечная точка: конверсия доступа, субтотальная холецистэктомия или интраоперационное осложнение), послеоперационные осложнения по классификации Clavien–Dindo [16] и длительность госпитализации. Соответствием считали совпадение выполненного доступа с градацией, рекомендованной программой.

Статистическая обработка проведена в среде Python 3 (SciPy, statsmodels), количественные показатели представлены как M±m. Применяли критерий χ^2, точный критерий Фишера, U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса и коэффициент корреляции Спирмена. Прогностическую способность программы определяли ROC-анализом с расчётом площади под кривой (AUC) и её 95% доверительного интервала (ДИ) методом бутстрепа, порог выбирали по наилучшему сочетанию чувствительности и специфичности. Факторы риска осложнений изучали однофакторной и многофакторной логистической регрессией с расчётом отношения шансов (ОШ). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Отбор местных параметров основывался на сопоставлении ультразвуковой картины с гистологически подтверждённой формой деструкции. Средняя толщина стенки желчного пузыря составила 5,8±0,08 мм (3,2–9,0 мм); утолщение более 4 мм выявлено у 252 (90,6%), более 6 мм – у 124 (44,6%) больных. Толщина стенки зависела от формы воспаления: 5,5±0,10 мм при флегмонозном, 6,4±0,13 мм при гангренозном, 6,5±0,23 мм при перфоративном холецистите и 5,6±0,34 мм при эмпиеме ($H=27,16$; $p<0,001$). Переход флегмонозного воспаления в гангрену сопровождается отёком, геморрагическим пропитыванием и интрамуральными микроабсцессами, которые во время операции проявляются ригидностью стенки, кровоточивостью ложа и исчезновением рыхлого слоя между пузырём и печенью. Среднее значение при флегмонозной форме укладывается в интервал 4–6 мм, при гангренозной и перфоративной превышает 6 мм, поэтому именно порог 6 мм определяет максимальную оценку параметра в 4 балла. При эмпиеме растяжение пузыря гнойным содержимым истончает стенку и маскирует глубину её поражения.

Перивезикальная жидкость выявлена у 41 из 161 (25,5%) больного флегмонозным, у 30 из 78 (38,5%) гангренозным и у 12 из 22 (54,5%) перфоративным холециститом, у 5 из 17 (29,4%) больных эмпиемой. Появление жидкости отражает трансмуральный характер воспаления, а при перфорации – истечение желчи в подпечёночное пространство; для хирурга этот признак предвещает плотное сращение пузыря с соседними органами. Признак бинарный, но получил высокий вес (3 балла), поскольку выход воспаления за пределы стенки меняет сам порядок выделения пузыря. Характерные ультразвуковые находки представлены на рис. 2: скопление жидкости у дна пузыря, вклиненные конкременты шейки с акустической тенью и слоистая «двухконтурная» стенка. Вклинение камня в шейку запускает обструкцию и растяжение пузыря, требующее пункционной декомпрессии перед захватом, а расслоение стенки указывает на интрамуральный отёк, при котором зона шейки наиболее опасна для диссекции.



а) б) в)

Рис. 2. Ультразвуковые признаки деструктивного холецистита: а) перивезикальная жидкость (F) у дна желчного пузыря; б) вклиненные конкременты в шейке желчного пузыря с

акустической тенью (стрелки); в) утолщённая слоистая («двухконтурная») стенка желчного пузыря (стрелки)

Градации длительности заболевания (до 24 ч, 24–72 ч, более 72 ч) соответствуют смене фаз воспаления. В первые сутки отёк тканей облегчает разделение слоёв, к концу третьих суток между пузырём и окружающими органами формируются фибринозные сращения, а затем начинается организация инфильтрата. Более 72 ч до поступления болели 5 (4,1%) больных ГС и 15 (9,6%) больных ОГ; порог 72 ч совпадает с критерием среднетяжёлого течения Tokyo Guidelines 2018.

Системный блок построен на маркерах, отражающих объём деструкции. Уровень лейкоцитов составил 12,9±0,23×10⁹/л при флегмонозном, 15,6±0,32×10⁹/л при гангренозном, 16,6±0,66×10⁹/л при перфоративном холецистите и 14,1±0,68×10⁹/л при эмпиеме ($H=55,20$; $p<0,001$); концентрация СРБ – 74,3±2,28, 120,7±3,56, 149,8±6,74 и 102,6±6,36 мг/л соответственно ($H=118,34$; $p<0,001$). Лучшая разделяющая способность СРБ объяснима: его синтез индуцируется интерлейкином-6, продукция которого пропорциональна массе повреждённых тканей, тогда как число лейкоцитов зависит от возраста, сахарного диабета и принятых ранее лекарств. Порог лейкоцитов 12×10⁹/л близок к среднему уровню при флегмонозной форме, порог 16×10⁹/л – к уровню при гангренозной и перфоративной. СРБ 100 мг/л и выше зарегистрирован у 116 (41,7%) больных, что практически совпадает с долей осложнённых форм деструкции (117 больных, 42,1%). Оба маркера объединены в один параметр, чтобы не учитывать дважды одно патогенетическое звено. Билирубин колебался по формам в узких пределах (от 22,0±0,58 до 25,8±1,05 мкмоль/л), отражал состояние желчеоттока, а не глубину поражения стенки, и в программу не включён.

Параметры третьего блока характеризуют больного как объект вмешательства и анестезии. Индекс массы тела получил наименьший вес (0, 1 и 2 балла), поскольку ожирение влияет на удобство экспозиции, а не на тяжесть воспаления; ИМТ 30 кг/м² и более имели 54 (34,4%) больных ОГ и 47 (38,8%) больных ГС. Класс ASA (0, 2 и 4 балла) отражает переносимость карбоксиперитонеума и длительного наркоза; классы III–IV установлены у 113 (40,6%) больных. Операции на органах брюшной полости в анамнезе (3 балла) перенесли 35 (22,3%) больных ОГ и 17 (14,0%) больных ГС ($p=0,081$); спаечный процесс осложняет введение первого троакара и экспозицию подпечёночного пространства.

Распределение больных по сумме баллов представлено на рис. 3. Сумма колебалась от 2 до 22 баллов и составила 11,7±0,31 балла в ГС и 11,8±0,26 балла в ОГ ($p=0,744$). Градация 8 баллов и менее определена у 44 (15,8%), 9–14 баллов – у 180 (64,7%), 15–19 баллов – у 51 (18,3%), 20 баллов и более – у 3 (1,1%) больных, без различий между группами ($\chi^2=1,13$; $p=0,771$). Ожидаемая сложность вмешательства в группах была одинаковой, и различия в структуре доступов нельзя объяснить составом больных.

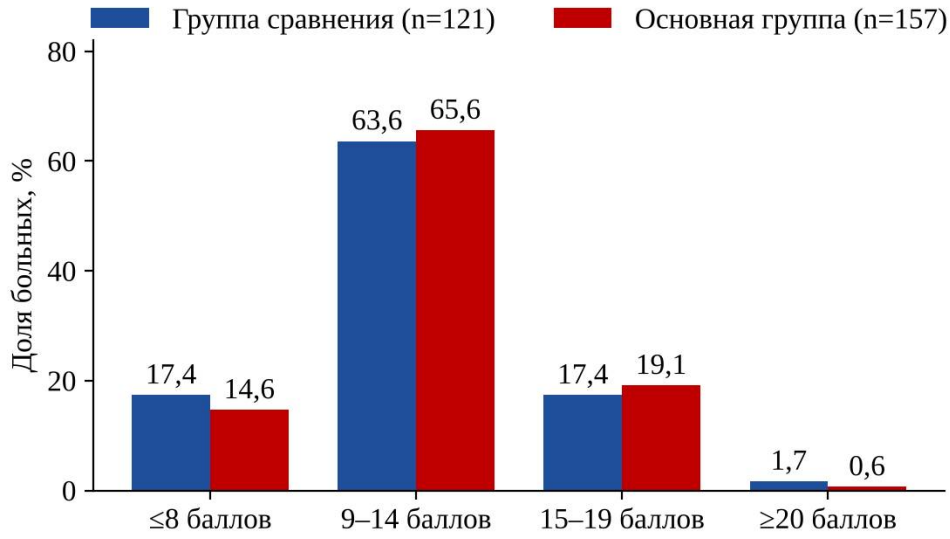


Рис. 3. Распределение больных по сумме баллов программы выбора хирургического доступа

Средняя сумма баллов возрастала от флегмонозного холецистита (10,9±0,28) к эмпиеме (12,4±0,65), перфоративной (12,7±0,60) и гангренозной (13,1±0,30) формам (H=25,77; p<0,001) (рис. 4). Программа, рассчитанная до операции, отделяет флегмонозный холецистит от осложнённых форм, тогда как средние значения при гангренозной, перфоративной форме и эмпиеме близки и укладываются в одну градацию 9–14 баллов. Перекрытие объяснимо: шкала прогнозирует условия операции, а не морфологический диагноз, и при эмпиеме умеренная толщина стенки компенсируется высоким уровнем СРБ.

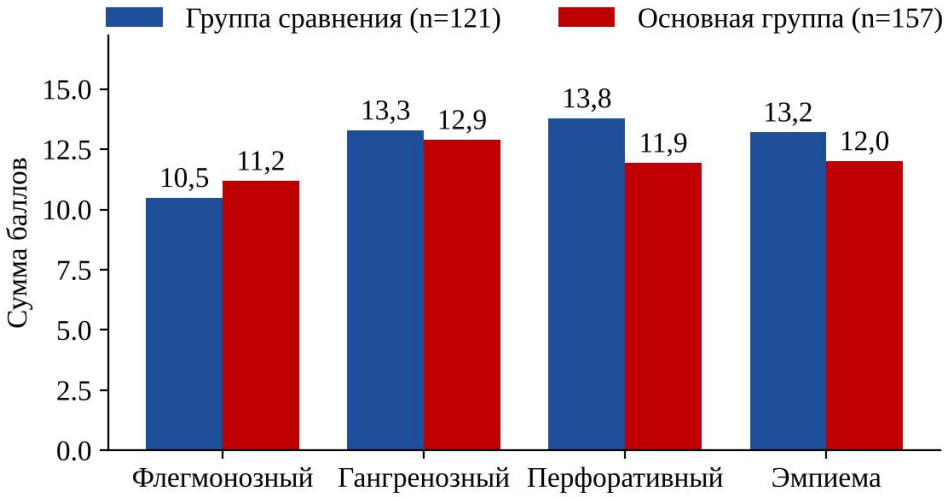


Рис. 4. Средняя сумма баллов в зависимости от формы деструктивного холецистита

Показатели вмешательства в зависимости от суммы баллов приведены в табл. 2. Длительность операции увеличивалась с 70,1±2,94 мин при 8 баллах и менее до 85,3±3,32 мин при 15–19 баллах (H=10,14; p=0,017), кровопотеря – с 36,2±4,42 до 85,3±6,01 мл (H=32,11; p<0,001). Корреляция суммы баллов с длительностью операции слабая (r=0,16; p=0,0075), с кровопотерей – несколько теснее (r=0,26; p<0,001). Часть прироста кровопотери может быть обусловлена более частым выбором открытых доступов при высоких суммах. Градация 20 баллов и более представлена тремя больными, и её показатели не подлежат самостоятельной интерпретации.

ТАБЛИЦА 2

Показатели оперативного вмешательства в зависимости от суммы баллов (все больные, n=278)

Сумма баллов	n	Длительность операции, мин (M±m)	Кровопотеря, мл (M±m)	Техническ и трудная операция*, абс. (%)	Осложнения, абс. (%)	Койко-день (M±m)
≤8	44	70,1±2,94	36,2±4,42	3 (6,8)	5 (11,4)	8,1±0,34
9–14	180	77,1±1,66	63,2±3,21	9 (5,0)	33 (18,3)	8,4±0,20
15–19	51	85,3±3,32	85,3±6,01	10 (19,6)	9 (17,6)	8,0±0,39
≥20	3	76,2±13,48	67,3±37,09	1 (33,3)	0 (0,0)	5,3±0,67

Примечание: * – конверсия доступа, субтотальная холецистэктомия или интраоперационное осложнение; различия длительности операции между градациями H=10,14, p=0,017; кровопотери H=32,11, p<0,001 (критерий Краскела–Уоллиса).

Частота технически трудной операции составила 6,8% при 8 баллах и менее, 5,0% при 9–14 баллах и 19,6% при 15–19 баллах, т.е. почти четырёхкратный рост наблюдался лишь при переходе к градации 15–19 баллов. Между двумя нижними градациями существенной разницы

не отмечено, и порог 8 баллов разделяет больных скорее по удобству лапароскопического доступа, чем по риску технических осложнений. Частота послеоперационных осложнений (11,4%, 18,3% и 17,6%) и койко-день (8,1±0,34; 8,4±0,20 и 8,0±0,39 сут) от суммы баллов не зависели. В многофакторной логистической модели сумма 15 баллов и более не оказалась независимым фактором риска осложнений (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,32–1,98; p=0,616), тогда как принадлежность к ГС сохранила самостоятельное значение (ОШ 2,86; 95% ДИ 1,43–5,73; p=0,003).

ROC-анализ (рис. 5) выполнен для 23 технически трудных операций у 278 больных. Площадь под кривой составила 0,665 (95% ДИ 0,532–0,789). Оптимальный порог – 13 баллов и более – обеспечивал чувствительность 69,6% и специфичность 63,1%: 16 из 23 трудных вмешательств пришлись на больных с суммой 13 баллов и более, но у 7 трудности возникли при меньшей сумме. Для прогнозирования длительности операции более 90 мин (83 больных) AUC составила лишь 0,585. Нижняя граница доверительного интервала превышает 0,5, но близка к ней, и прогностическую способность программы следует оценивать как умеренную; широкий интервал обусловлен малым числом событий.

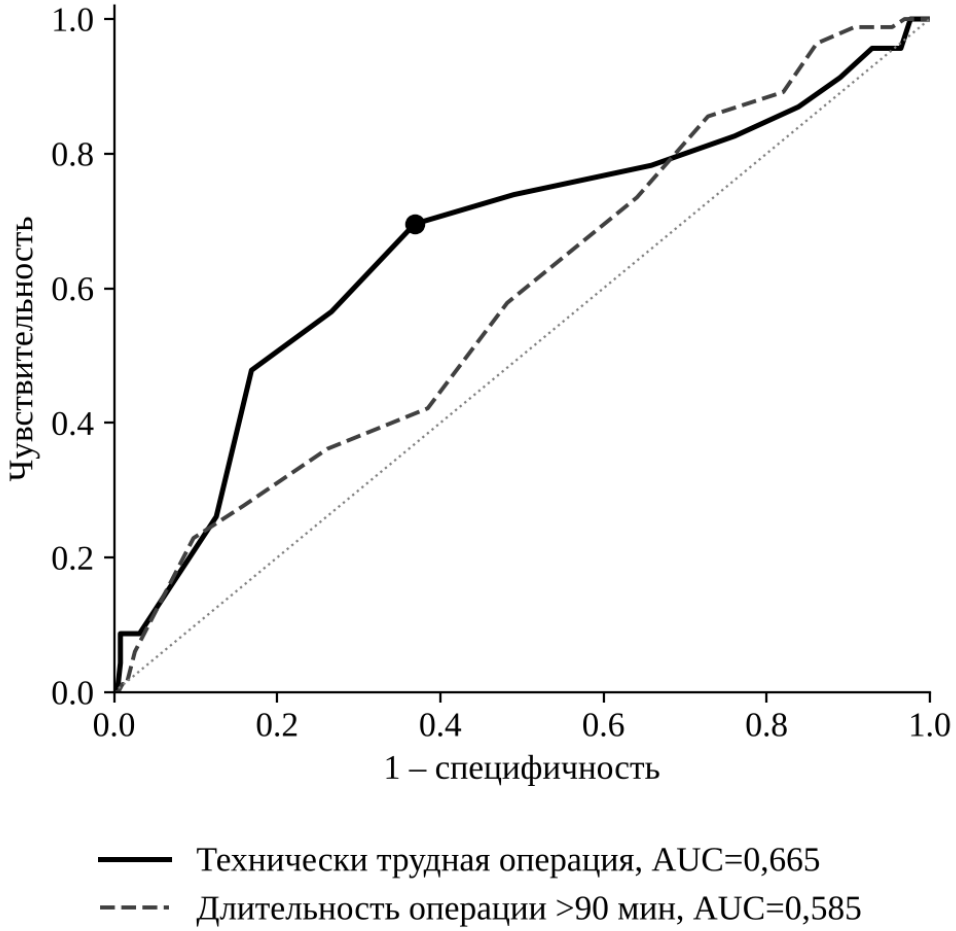


Рис. 5. ROC-кривые балльной программы для прогнозирования технической сложности холецистэктомии (n=278)

Порог 13 баллов расположен внутри градации 9–14 баллов, и её верхняя часть составляет «серую зону», в которой операцию целесообразно планировать с участием опытного хирурга, гидравлической пробой ложа и готовностью к субтотальной холецистэктомии.

В ОГ выполненный доступ совпал с рекомендацией у 71 (45,2%) из 157 больных, в ГС при ретроспективном расчёте – у 53 (43,8%) из 121. Из 86 несовпадений 73 приходились на менее травматичный доступ: при 9–14 баллах ЛХЭ выполнена 59 больным, при 15–19 баллах ЛХЭ – 8 и МЛХЭ – 5 больным, единственному больному с суммой 20 баллов и более – ЛХЭ. Широкий лапаротомный доступ при 9–19 баллах применён у 3 из 133 (2,3%) больных ОГ и у 21 из 98

(21,4%) больных ГС, этапная тактика при 15–19 баллах – у 16 из 30 и у 9 из 21 больного соответственно.

Результаты лечения больных ОГ в зависимости от соответствия доступа рекомендации отражены на рис. 6. При соответствии послеоперационные осложнения развились у 5 (7,0%), при несоответствии – у 11 (12,8%) больных (p=0,236), технически трудная операция – у 4 (5,6%) и 6 (7,0%) больных; различия недостоверны. Койко-день при соответствии был меньше: 7,0±0,28 против 7,8±0,24 сут (p=0,027). Длительность операции оказалась больше при соответствии (73,4±2,31 против 67,7±1,96 мин), вероятно, за счёт более высокой доли МЛХЭ и этапной тактики. В ГС соответствие доступа рекомендации не сопровождалось улучшением исходов: осложнения 22,6% против 27,9% (p=0,508), койко-день 9,5±0,38 против 9,1±0,30 сут (p=0,614).

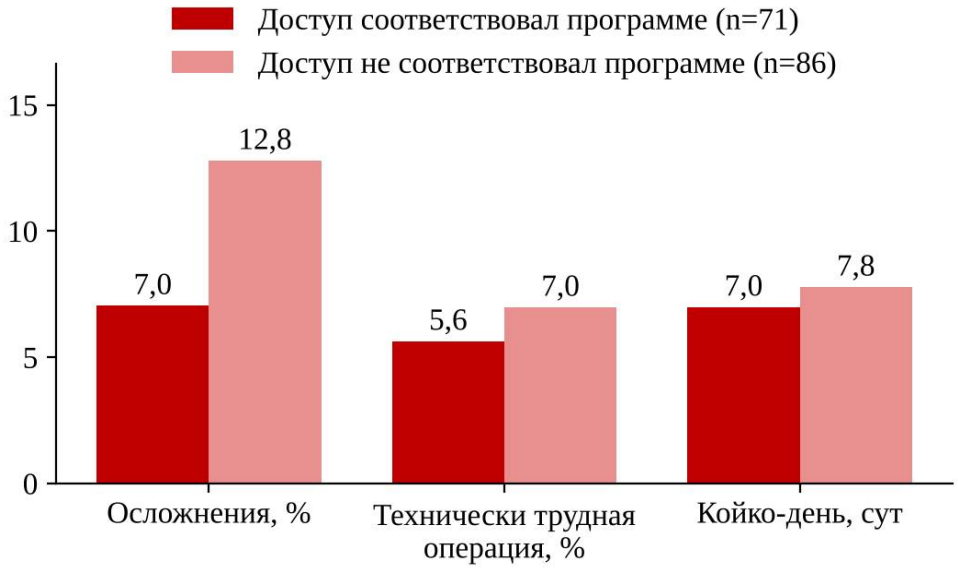


Рис. 6. Результаты лечения больных основной группы в зависимости от соответствия выполненного доступа рекомендации балльной программы

Применение программы в составе оптимизированной тактики сопровождалось изменением структуры вмешательств (χ^2=22,31; p<0,001). Доля ЛХЭ возросла с 41,3% в ГС до 56,7% в ОГ (p=0,011), доля широкого лапаротомного доступа снизилась с 19,0% до 2,5% (p<0,001), тогда как доли МЛХЭ (24,8% и 25,5%) и этапной тактики (14,9% и 15,3%) не изменились. Наиболее заметно расширились показания к лапароскопии при осложнённых формах: при гангренозном холецистите доля ЛХЭ увеличилась с 36,1% до 50,0%, при перфоративном – с 0 из 9 до 6 из 13 больных. Лапароскопическая картина гангренозного холецистита (рис. 7) – напряжённый пузырь с участками некроза и фибрином, к которому подпаян большой сальник, – показывает, что безопасность такой операции определяется возможностью декомпрессии пузыря и контролируемой диссекции в зоне шейки, а не доступом как таковым.

Рис. 7. Лапароскопическая картина гангренозного холецистита: напряжённый желчный пузырь с участками некроза стенки и фибринозными наложениями, вовлечение большого сальника

По сравнению с ГС в ОГ длительность операции была короче (70,3±1,51 против 86,8±2,12 мин; p<0,001), кровопотеря – меньше (54,7±3,01 против 73,9±4,38 мл; p=0,001). Доля больных с послеоперационными осложнениями снизилась с 25,6% до 10,2% (p=0,001; ОШ 0,33), осложнений III степени и выше по Clavien–Dindo – с 13,2% до 5,7% (p=0,030), гнойно-воспалительных раневых осложнений – с 11,6% до 1,9% (p=0,001); койко-день уменьшился с 9,3±0,24 до 7,4±0,19 сут (p<0,001). Частота конверсий (3,3% и 0,6%; p=0,171), интраоперационных осложнений (4,1% и 1,9%; p=0,301), повреждений внепечёночных желчных протоков (1,7% и 1,3%; p=1,000) и летальность (2,5% и 0,6%; p=0,321) в группах достоверно не различались; субтотальная холецистэктомия выполнена 3,3% и 3,8% больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной итог работы состоит в том, что программа из семи рутинно доступных при поступлении показателей отражает патогенез деструкции, отличает флегмонозную форму от осложнённых и связана с длительностью операции, кровопотерей и частотой технических трудностей, но обладает лишь умеренной прогностической точностью. Набор параметров частично совпадает с критериями степени II Tokyo Guidelines 2018 (длительность заболевания более 72 ч, лейкоцитоз, выраженное местное воспаление) [9]. Отличие заключается в более дробных градациях, замене пороговой оценки лейкоцитов совместной оценкой лейкоцитов и СРБ и включении факторов, определяющих техническое удобство доступа. Алгоритм Tokyo Guidelines 2018 сочетает тяжесть холецистита с классом ASA и индексом коморбидности и выбирает между ранней лапароскопической операцией и дренированием пузыря [10]; предложенная программа расширяет этот выбор до минилапаротомного и широкого доступов, что соответствует ресурсам и практике региональных центров экстренной помощи.

Интраоперационные шкалы прогнозируют трудность точнее. Parkland Grading Scale учитывает фактическую анатомию и выраженность воспаления, и её степени связаны с длительностью операции и частотой конверсий [11], что подтверждено проспективно [12]. Рекомендации по безопасным этапам лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите предусматривают оценку трудности по интраоперационным находкам и заранее определённые резервные способы завершения вмешательства [17]. Величина AUC 0,665 представляет собой цену предоперационной оценки: степень фиброза в треугольнике Кало, вариантная анатомия протоков и сосудов до разреза не определяются. Поэтому предоперационная программа и интраоперационный контроль не конкурируют, а дополняют друг друга: первая задаёт стартовый доступ и верхнюю границу его инвазивности, второй с помощью гидравлической пробы и резервных приёмов корректирует ход операции.

Распределение весов внутри программы отражает ведущую роль местного процесса: на длительность заболевания, толщину стенки, перивезикальные изменения и маркеры воспаления приходится большая часть возможной суммы, а особенности больного лишь дополняют её. Признаки разной природы компенсируют ограничения друг друга. При эмпиеме, когда растянутый гноем пузырь имеет умеренно утолщённую стенку, недооценку местной тяжести по УЗИ восполняет высокий уровень СРБ; у больного с ожирением и спаечным процессом при умеренном воспалении сумма возрастает за счёт факторов доступа, а не глубины деструкции. Хирурги, изучавшие острый холецистит с перивезикальным инфильтратом, также рассматривают инфильтрат как ключевое условие выбора тактики [14], и высокий вес этого бинарного признака согласуется с их наблюдениями.

Программа не прогнозировала послеоперационные осложнения, и сумма 15 баллов и более не стала независимым фактором риска. Этот результат требует осторожной трактовки. Больные с высокой суммой целенаправленно переводились на этапное лечение и более контролируемые доступы, т.е. шкала меняла тактику и тем самым ослабляла связь собственного значения с исходом. Подобное ослабление прогностической связи ожидаемо для любого инструмента, который используется для принятия решения, и не может считаться доказательством его бесполезности. Единственным независимым фактором осложнений оказалась принадлежность к ГС, что указывает на значение тактики как целостной системы.

Обоснованность ограничения этапной тактики подтверждается рандомизированным исследованием CHOCOLATE: у больных высокого риска лапароскопическая холецистэктомия сопровождалась меньшим числом серьёзных осложнений, чем чрескожное дренирование [18]. Чрескожное чреспечёночное дренирование пузыря рекомендовано прежде всего больным, которым радикальная операция противопоказана [19]. Рандомизированное сравнение показало преимущество ранней холецистэктомии и у больных с давностью заболевания более 72 ч [20], поэтому длительность заболевания в программе даёт не более 4 баллов и сама по себе не выводит больного в зону этапного лечения. Этапная тактика рекомендуется при 15–19 баллах, т.е. при сочетании выраженного местного воспаления с высоким анестезиологическим риском или спаечным процессом, где частота технически трудной операции достигала 19,6%.

Совпадение выполненного доступа с рекомендацией лишь у 45,2% больных ОГ отражает принятую логику верхней границы: 73 из 86 отклонений приходились на менее травматичный доступ при благоприятной интраоперационной картине. Меньший койко-день при соответствии ($p=0,027$) нельзя без оговорок приписать соблюдению рекомендации: соответствующие наблюдения включали больше минилапаротомных вмешательств и этапного лечения, и различие может отражать структуру операций. Различия по частоте осложнений недостоверны, а их малое число в ОГ (16 у 157 больных) не позволяет судить о влиянии соответствия окончательно. В ГС совпадение доступа с рекомендацией, рассчитанной ретроспективно, преимуществ не давало, что согласуется с предположением о реализации выгоды программы только в сочетании с остальными элементами тактики.

Снижение доли широкой лапаротомии с 19,0% до 2,5% и рост доли ЛХЭ с 41,3% до 56,7% согласуются с выводами мета-анализа о преимуществах лапароскопии при остром холецистите [2]. Использование субтотальной холецистэктомии как резервного способа завершения операции рекомендовано многоцентровым консенсусом по профилактике повреждений желчных протоков [6] и обосновано мета-анализом, показавшим сопоставимую частоту серьёзных осложнений при меньшем риске повреждения протоков [21]. Снижение частоты осложнений с 25,6% до 10,2% следует относить ко всему комплексу мер, а не к балльной программе. В ОГ операция выполнялась раньше (18,5±0,74 против 26,5±0,86 ч от поступления; в первые 24 ч оперированы 68,8% против 37,2% больных), а ранняя холецистэктомия сама по себе уменьшает число осложнений [8]. Свой вклад внесли гидравлическая проба ложа, этапное лечение и накопление опыта бригадой за шесть лет.

Работа имеет ограничения. Исследование одноцентровое и нерандомизированное, контрольная группа историческая. Сумма баллов в ГС рассчитана ретроспективно по

документации, где толщина стенки и наличие инфильтрата могли описываться неполно. Число технически трудных операций (23) невелико, что расширяет доверительный интервал AUC, а градация 20 баллов и более представлена тремя больными. Веса параметров назначены по патогенетическим соображениям, а не получены регрессионным моделированием, и внешняя валидация не проводилась. Отсутствие различий в частоте трудных операций между градациями до 8 и 9–14 баллов указывает на возможность пересмотра нижнего порога. Многоцентровое проспективное исследование с калибровкой весов позволит уточнить место программы в алгоритме лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Балльная программа из семи параметров, объединённых в блоки местного воспаления, системного воспалительного ответа и особенностей больного, построена на показателях, связь которых с глубиной деструкции подтверждена клинически: толщина стенки, частота перивезикальной жидкости, уровни лейкоцитов и СРБ закономерно возрастают от флегмонозной к гангренозной и перфоративной формам. Сумма баллов отличает флегмонозную форму от осложнённых, связана с длительностью операции и кровопотерей, а при 15–19 баллах частота технически трудной операции возрастает почти в четыре раза. Прогностическая точность программы умеренная (AUC 0,665), и она служит инструментом стратификации риска и определения верхней границы инвазивности доступа, а не жёстким предписанием. Послеоперационные осложнения программа самостоятельно не прогнозирует. В составе оптимизированной тактики её применение сопровождалось вытеснением широкой лапаротомии, расширением показаний к лапароскопии и снижением частоты осложнений, но доказанным можно признать лишь эффект всего комплекса мер. Порог 13 баллов выделяет внутри минилапаротомной градации больных, у которых операцию следует планировать как трудную, а градация 15–19 баллов служит основанием для этапного лечения при сочетании выраженного местного воспаления с высоким анестезиологическим риском или спаечным процессом. Уточнение весов параметров и нижнего порога требует многоцентровой проверки. Реальная ценность программы раскрывается при сочетании с интраоперационной оценкой разделимости тканей и готовностью к резервным способам завершения операции.

ВЫВОДЫ

1. Параметры балльной программы отражают глубину деструкции: толщина стенки желчного пузыря возрастает с 5,5±0,10 мм при флегмонозном до 6,4±0,13 мм при гангренозном холецистите, частота перивезикальной жидкости – с 25,5% до 54,5% при перфоративной форме, концентрация СРБ – с 74,3±2,28 до 149,8±6,74 мг/л; сумма баллов отличает флегмонозную форму от осложнённых (10,9±0,28 против 12,4–13,1 балла; H=25,77; p<0,001).

2. Сумма баллов связана с длительностью операции (от 70,1±2,94 до 85,3±3,32 мин; p=0,017) и кровопотерей (от 36,2±4,42 до 85,3±6,01 мл; p<0,001) при слабой корреляции (r=0,16 и r=0,26); частота технически трудной операции при 15–19 баллах составляет 19,6% против 5,0–6,8% при меньших суммах.

3. Прогностическая способность программы умеренная (AUC 0,665; 95% ДИ 0,532–0,789; при пороге 13 баллов и более чувствительность 69,6%, специфичность 63,1%), послеоперационные осложнения она самостоятельно не прогнозирует, и её следует применять как инструмент стратификации риска.

4. В основной группе доступ соответствовал рекомендации у 45,2% больных, и 73 из 86 отклонений приходились на менее травматичный доступ; при соответствии койко-день был меньше (7,0±0,28 против 7,8±0,24 сут; p=0,027), различия частоты осложнений недостоверны (7,0% и 12,8%; p=0,236).

5. Оптимизированная тактика с балльной программой сопровождалась снижением доли широкого лапаротомного доступа с 19,0% до 2,5% (p<0,001), ростом доли лапароскопической холецистэктомии с 41,3% до 56,7% (p=0,011) и уменьшением частоты осложнений с 25,6% до 10,2% (p=0,001); этот эффект принадлежит всему комплексу мер и требует подтверждения в многоцентровом проспективном исследовании.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones. Gastroenterology Clinics of North America. 2010;39(2):157–169. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.003
2. Coccolini F., Catena F., Pisano M. et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. International Journal of Surgery. 2015;18:196–204. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.04.083
3. Pisano M. et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. World Journal of Emergency Surgery. 2020;15:61. DOI: 10.1186/s13017-020-00336-x
4. Pucher P.H., Brunt L.M., Davies N. et al. Outcome trends and safety measures after 30 years of laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and pooled data analysis. Surgical Endoscopy. 2018;32(5):2175–2183. DOI: 10.1007/s00464-017-5974-2
5. Terho P.M., Leppäniemi A.K., Mentula P.J. Laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a retrospective study assessing risk factors for conversion and complications. World Journal of Emergency Surgery. 2016;11:54. DOI: 10.1186/s13017-016-0111-4
6. Brunt L.M., Deziel D.J., Telem D.A. et al. Safe cholecystectomy multi-society practice guideline and state-of-the-art consensus conference on prevention of bile duct injury during cholecystectomy. Surgical Endoscopy. 2020;34(7):2827–2855. DOI: 10.1007/s00464-020-07568-7
7. Banz V., Gsponer T., Candinas D., Güller U. Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal time-point for laparoscopic cholecystectomy. Annals of Surgery. 2011;254(6):964–970. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318228d31c
8. Gutt C.N., Encke J., Köninger J. et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). Annals of Surgery. 2013;258(3):385–393. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a1599b
9. Yokoe M. et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2018;25(1):41–54. DOI: 10.1002/jhbp.515
10. Okamoto K. et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2018;25(1):55–72. DOI: 10.1002/jhbp.516
11. Madni T.D. et al. The Parkland grading scale for cholecystitis. American Journal of Surgery. 2018;215(4):625–630. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.05.017
12. Madni T.D. et al. Prospective validation of the Parkland Grading Scale for Cholecystitis. American Journal of Surgery. 2019;217(1):90–97. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.08.005
13. Saydullaev Z.Y., Davlatov S.S., Rakhmanov K.E. Improvement of surgical tactics in acute destructive cholecystitis. Hospital Surgery. Journal named by L.Ya. Kovalchuk. 2021;(3):17–22. DOI: 10.11603/2414-4533.2021.3.12319
14. Khasanov A.K., Sherbekov U.A., Rustamov I.M. Acute Cholecystitis with Perivesical Infiltrate: Diagnosis, Treatment, Modern Approach to Surgical Tactics. American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2026;16(3):1416–1419. DOI: 10.5923/j.ajmms.20261603.119
15. Strasberg S.M., Brunt L.M. Rationale and use of the critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy. Journal of the American College of Surgeons. 2010;211(1):132–138. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.053
16. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Annals of Surgery. 2004;240(2):205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
17. Wakabayashi G., Iwashita Y., Hibi T. et al. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with

videos). Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2018;25(1):73–86. DOI: 10.1002/jhbp.517

18. Loozen C.S., van Santvoort H.C., van Duijvendijk P. et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. BMJ. 2018;363:k3965. DOI: 10.1136/bmj.k3965

19. Mori Y., Itoi T., Baron T.H. et al. Tokyo Guidelines 2018: management strategies for gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis (with videos). Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2018;25(1):87–95. DOI: 10.1002/jhbp.504

20. Roulin D., Saadi A., Di Mare L., Demartines N., Halkic N. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis, are the 72 hours still the rule? A randomized trial. Annals of Surgery. 2016;264(5):717–722. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001886

21. Elshaer M., Gravante G., Thomas K., Sorge R., Al-Hamali S., Ebdewi H. Subtotal cholecystectomy for difficult gallbladders: systematic review and meta-analysis. JAMA Surgery. 2015;150(2):159–168. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1219

22. Mamarajabov , S.E. The role and place of seroepidemiological survey of the population in the early diagnosis of echinococcosis in the Samarkand region / S.E. Mamarajabov , Zh.A. Rizaev , S.R. Baimakov // Current aspects of medical activity: collection of articles of the I International Scientific- practical conference, Kirov - Samarkand, June 21, 2021. – Kirov: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. – P. 209-212. – EDN DOETDC.

23. Rizaev J. A., Saidov M. A., Hasanzhanova F. O. Statistical analysis of awareness of cardiology and cardiac surgery patients about high-tech medical care in the Samarkand region // Vestnik of science. - 2023. - Vol. 1. - No. 11 (68). - P. 992-1006 (in Rus).

24. Ризаев Ж. А. и др. Выбор хирургической тактики в зависимости от дооперационной топической диагностики эхинококкоза печени //Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2021. – Т. 5. – №. 131. – С. 117-119.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

MAKHMUDOV Umid Rustam ugli
National Medical Center

MODERN APPROACHES TO RECONSTRUCTIVE SURGERY FOR DEGENERATIVE MITRAL REGURGITATION: ANALYSIS OF EARLY AND MID-TERM OUTCOMES

For citation: Makhmudov Umid Rustam ugli. Modern approaches to reconstructive surgery for degenerative mitral regurgitation: analysis of early and mid-term outcomes.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391660

ABSTRACT

Background: Degenerative mitral regurgitation (DMR) remains a leading cause of clinically significant primary mitral regurgitation requiring surgical treatment. Mitral valve repair is considered preferable to replacement because of lower operative mortality, better preservation of left ventricular function, and improved long-term survival. Objective: To review publications from 2019–2025 addressing early and mid-term outcomes of reconstructive procedures for DMR, factors determining repair success, and the impact of surgical technique on outcomes. Results: The reviewed evidence indicates that successful repair rates in specialized centers reach 90–95%, in-hospital mortality after isolated procedures does not exceed 0.5–1%, and ten-year survival is approximately 90%. Anterior leaflet involvement, older age, reduced left ventricular ejection fraction, and residual postoperative regurgitation are important predictors of unsuccessful repair or adverse outcomes. Comparisons of leaflet resection, neochordal implantation, and minimally invasive approaches found no significant differences in early mortality, although recurrence rates and recovery times differed. Conclusion: Regional registries, including in Uzbekistan, are needed to assess the applicability of international findings to local clinical practice.

Keywords: mitral valve, reconstructive surgery, degenerative mitral regurgitation, mitral valve repair, treatment outcomes, predictors of success.

MAHMUDOV Umid Rustam o‘g‘li
Milliy Tibbiyot Markazi

DEGENERATIV MITRAL YETISHMOVCHILIKDA REKONSTRUKTIV OPERATSIYALARGA ZAMONAVIY YONDASHUVLAR: BEVOSITA VA O‘RTA MUDDATLI NATIJALAR TAHLILI

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi: Degenerativ mitral yetishmovchilik (DMY) jarrohlik davolashni talab qiladigan klinik jihatdan ahamiyatli birlamchi mitral regurgitatsiyaning asosiy sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda. Mitral klapan plastikasi protezlashga nisbatan operatsion o‘lim ko‘rsatkichining pastligi, chap qorincha funksiyasining yaxshiroq saqlanishi va uzoq muddatli yashab qolish ko‘rsatkichining yuqoriligi sababli afzal usul hisoblanadi. Maqsad: DMYda rekonstruktiv operatsiyalarning bevosita va o‘rta muddatli natijalari, plastika muvaffaqiyatini belgilovchi omillar hamda jarrohlik texnikasi tanlovining natijalarga ta’siri to‘g‘risidagi 2019–2025-yillardagi nashrlarni tahlil qilish. Natijalar:

Ixtisoslashtirilgan markazlarda muvaffaqiyatli plastika ulushi 90–95% ga yetadi, alohida bajarilgan operatsiyalarda shifoxona o‘lim ko‘rsatkichi 0,5–1% dan oshmaydi, o‘n yillik yashab qolish taxminan 90% ni tashkil etadi. Oldingi tavaqchaning zararlanishi, katta yosh, chap qorincha chiqarish fraksiyasining pasayishi va operatsiyadan keyingi qoldiq regurgitatsiya plastikaning muvaffaqiyatsizligi yoki noxush natijalarning muhim prediktorlaridir. Tavaqcha rezeksiyasi, neoxordalar implantatsiyasi va minimal invaziv usullar solishtirilganda erta o‘lim ko‘rsatkichida sezilarli farq aniqlanmagan, biroq regurgitatsiya qaytalanishi va tiklanish muddatlarida tafovutlar kuzatilgan. Xulosa: Xalqaro ma’lumotlarning mahalliy klinik amaliyotga tatbiq etilishini baholash uchun, jumladan O‘zbekistonda, hududiy registrlarni yaratish zarur.

Kalit so‘zlar: mitral klapan, rekonstruktiv jarrohlik, degenerativ mitral yetishmovchilik, mitral klapan plastikasi, davolash natijalari, muvaffaqiyat prediktorlari.

МАХМУДОВ Умид Рустам угли
Национальный медицинский центр

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕКОНСТРУКТИВНЫМ ОПЕРАЦИЯМ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И СРЕДНЕСРОЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

АННОТАЦИЯ

Дегенеративная митральная недостаточность (ДМН) остаётся ведущей причиной клинически значимой первичной митральной регургитации, требующей хирургического лечения. Реконструктивная операция (пластика митрального клапана) признана предпочтительным методом лечения по сравнению с протезированием благодаря более низкой операционной летальности, лучшему сохранению функции левого желудочка и более высокой отдалённой выживаемости. В настоящей статье представлен аналитический обзор публикаций 2019–2025 гг., посвящённых непосредственным и среднесрочным результатам реконструктивных вмешательств при ДМН, факторам, определяющим успешность пластики, и влиянию выбора хирургической техники на исходы. Обобщённые данные свидетельствуют о том, что частота успешной пластики в специализированных центрах достигает 90–95%, госпитальная летальность при изолированных вмешательствах не превышает 0,5–1%, а десятилетняя выживаемость составляет около 90%. Основными предикторами неудачной пластики являются поражение передней створки, пожилой возраст, сниженная фракция выброса левого желудочка и остаточная регургитация после операции. Сравнение техник (резекция створки, имплантация неохорд, малоинвазивные доступы) не выявило значимых различий по ранней летальности, однако продемонстрировало отличия по частоте рецидива регургитации и срокам восстановления. Обзор подчёркивает необходимость создания региональных регистров, в том числе в Республике Узбекистан, для оценки применимости международных данных в местной клинической практике.

Ключевые слова: митральный клапан; реконструктивная хирургия; дегенеративная митральная недостаточность; пластика митрального клапана; результаты лечения; предикторы успешности

ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративная митральная недостаточность, обусловленная миксоматозной дегенерацией створок (болезнь Барлоу), фиброэластическим дефицитом или изолированным пролапсом/флотацией сегмента створки, представляет собой одну из наиболее распространённых форм первичной клапанной патологии сердца среди взрослого населения [1]. Естественное течение тяжёлой ДМН при отсутствии своевременного хирургического вмешательства сопровождается прогрессирующей дилатацией и дисфункцией левого желудочка, развитием лёгочной гипертензии, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [1].

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с клапанными пороками сердца рассматривают реконструктивную операцию на митральном клапане в качестве метода выбора при технической возможности её выполнения, поскольку пластика ассоциирована с более низкой операционной летальностью, лучшим сохранением геометрии и сократительной функции левого желудочка, а также более благоприятным отдалённым прогнозом по сравнению с протезированием [2,4]. Вместе с тем успешность и долговечность реконструктивного вмешательства существенно варьируют в зависимости от анатомического субстрата поражения, опыта хирургической бригады, применяемой техники и своевременности направления пациента на операцию.

Актуальность настоящей работы обусловлена продолжающимся расширением показаний к реконструктивным вмешательствам, внедрением малоинвазивных и транскатетерных технологий, а также необходимостью систематизации современных данных о факторах, определяющих непосредственные и среднесрочные результаты лечения. Целью статьи является обобщение и критический анализ современных литературных данных об исходах реконструктивных операций при ДМН, факторах, влияющих на успешность пластики, и сравнительной эффективности различных хирургических техник.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Концепция реконструктивной хирургии митрального клапана, заложенная работами A. Carpentier и получившая развитие в последующие десятилетия, основана на принципе восстановления нормальной анатомии и функции клапанного аппарата — коаптации створок, геометрии кольца и подклапанных структур — вместо его замены протезом. Накопленный за более чем 40 лет клинический опыт подтвердил долговечность данного подхода при условии адекватного отбора пациентов и технической реализуемости пластики [1,4].

В последние годы в литературе прослеживается несколько устойчивых тенденций. Во-первых, расширяется применение малоинвазивных доступов (мини-торакотомия, трансаксиллярный доступ), которые демонстрируют сопоставимую с полной стернотомией безопасность при потенциальных преимуществах в отношении длительности госпитализации и сроков реабилитации [2,7]. Во-вторых, продолжается дискуссия о сравнительной долговечности различных техник коррекции пролапса задней створки — резекции поражённого сегмента и имплантации искусственных хорд (неохордопластики), — результаты которой остаются неоднозначными в отношении частоты рецидива регургитации при сопоставимой ранней летальности. В-третьих, активно изучаются предикторы технической невозможности выполнения пластики и факторы риска рецидива недостаточности и функционального митрального стеноза после операции, что имеет непосредственное значение для дооперационного консультирования пациентов [2,3,6]. Наконец, национальные и популяционные базы данных (в частности, регистр Medicare в США) позволяют оценивать результаты вне рамок отдельных экспертных центров, приближая картину к реальной клинической практике [5,9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена как аналитический (нарративный) обзор литературы. Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar по ключевым словам «degenerative mitral regurgitation», «mitral valve repair», «mitral valve reconstruction», «outcomes», «predictors», «leaflet resection», «neochordae» в различных сочетаниях. В анализ включались оригинальные клинические исследования, опубликованные преимущественно в 2021–2025 гг. (с отдельными более ранними ссылками методологического характера), посвящённые изолированной или сочетанной реконструктивной хирургии митрального клапана при дегенеративной этиологии недостаточности и содержащие количественные данные о частоте успешной пластики, госпитальной летальности, среднесрочной/отдалённой выживаемости и/или предикторах исходов.

Из анализа исключались работы, посвящённые исключительно ревматической, функциональной (вторичной) или инфекционной этиологии митральной недостаточности, а также публикации без количественных клинических исходов (тезисы конференций,

редакционные статьи, отдельные клинические случаи). Отобранные данные систематизированы по следующим направлениям: 1) непосредственные результаты (частота успешной пластики, конверсия в протезирование, госпитальная летальность); 2) предикторы успешности и долговечности реконструкции; 3) сравнительная эффективность хирургических техник. Ввиду выраженной клинической и методологической гетерогенности включённых исследований количественный метаанализ не проводился; данные представлены в описательной форме и обобщены в сводной таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обобщённые данные девяти проанализированных исследований 2021–2025 гг. свидетельствуют о том, что в специализированных кардиохирургических центрах частота успешной реконструкции митрального клапана при дегенеративной этиологии составляет 90–95%, при этом конверсия в протезирование вследствие технической невозможности выполнения адекватной пластики не превышает 1% [2]. Показатель успешности репарации существенно зависит от локализации и типа поражения: при изолированном поражении задней створки частота успешной пластики достигает 93,4%, тогда как при вовлечении передней или обеих створок снижается до 86,2%; вовлечение передней створки определено как независимый негативный предиктор выполнимости репарации (отношение шансов 2,57; p=0,02) [2].

Госпитальная летальность при изолированных реконструктивных вмешательствах, по данным крупных одноцентровых серий, находится в диапазоне 0,2–0,5%, что подтверждает высокий профиль безопасности операции в опытных руках [2,4]. Десятилетняя выживаемость после пластики митрального клапана составляет около 90% (89,65%; 95% ДИ 88,75–90,55%) и ассоциирована прежде всего с дооперационной симптоматикой и сопутствующей патологией, а не с самим фактом вмешательства [4]. В более отдалённые сроки наблюдения (в среднем 4,7 года) частота рецидива значимой митральной недостаточности составляет около 10–11%, а частота повторных вмешательств на клапане — порядка 1,3% [3].

К независимым предикторам рецидива митральной недостаточности и неблагоприятного отдалённого прогноза отнесены пожилой возраст, женский пол, сниженная фракция выброса левого желудочка (<60%), остаточная регургитация 1-й степени и более сразу после операции, более низкий индекс массы тела и пролапс передней створки [3]. Отдельного внимания заслуживает послеоперационная фибрилляция предсердий, частота которой после реконструктивных вмешательств достигает 13,5% и которая ассоциирована с менее благоприятными исходами, что подчёркивает значимость периоперационного контроля ритма и, при показаниях, сопутствующей аблации [6].

Сравнение хирургических техник не выявило значимых различий по показателю ранней (30-дневной и госпитальной) летальности между резекцией поражённого сегмента створки и имплантацией неохорд; вместе с тем данные литературы о долгосрочной долговечности этих техник остаются противоречивыми, с указанием на возможные различия по частоте рецидива регургитации в отдалённом периоде наблюдения. В отношении доступа отмечается устойчивый рост применения малоинвазивных (в том числе трансаксиллярных) методик — с 50,9% до 67,4% случаев за период наблюдения одного из анализируемых центров, — что сопровождалось более частой ранней экстубацией и более ранней выпиской пациентов при сопоставимой безопасности вмешательства [2,7].

ТАБЛИЦА 1. ОБОБЩЁННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КЛЮЧЕВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (2024–2025 ГГ.)

Автор, год	N	Дизайн	Частота успешной пластики	Госпитальная летальность	Отдалённая выживаемость / рецидив МН
Berretta et al., 2024 [2]	693	Ретроспективное, одноцентровое	90,9%	Не сообщается отдельно от общей летальности	Конверсия в протезирование — 0,9%; репарация проще при поражении

					задней створки (93,4%)
Liu et al., 2024 [3]	1069	Ретроспективное, одноцентровое, 10 лет	Данные о первичной репарации не приведены отдельно	10 смертей в стационаре	33 смерти за период наблюдения; рецидив МН — у 113 больных; повторные операции — у 14
Del Forno et al., 2025 [4]	3317 (2399 — изолированная пластика)	Ретроспективное, одноцентровое, длительное наблюдение	Не приведена как отдельный показатель	0,48% (общая когорта); 0,21% при изолированной пластике	10-летняя выживаемость — 89,65% (95% ДИ 88,75–90,55%)
Thourani et al., 2024 [5]	4219	Популяционное, база Medicare, 3 года	Не оценивалась (все — после пластики)	Не приведена отдельно	Оценены 3-летняя смертность, повторные вмешательства, госпитализации
Xu et al., 2025 [6]	1127	Ретроспективное, одноцентровое	Не являлась конечной точкой	Не приведена отдельно	Послеоперационная ФП — 13,5% случаев; ассоциирована с неблагоприятным прогнозом

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные подтверждают статус реконструктивной операции как метода выбора при хирургическом лечении дегенеративной митральной недостаточности: высокая частота успешной пластики, минимальная госпитальная летальность и благоприятная отдалённая выживаемость наблюдаются стабильно в различных когортах и системах здравоохранения — от одноцентровых серий экспертных клиник до популяционных выборок [2,4,5]. Вместе с тем результаты существенно зависят от анатомического субстрата поражения, что обосновывает необходимость дифференцированного дооперационного эхокардиографического анализа с детальной сегментарной оценкой поражения створок, а не только определения степени регургитации.

Выявление предикторов неблагоприятных исходов — пожилого возраста, сниженной фракции выброса, поражения передней створки, остаточной регургитации — имеет непосредственное практическое значение для стратификации риска и определения оптимальных сроков хирургического вмешательства. Согласно современной концепции, направление пациента на операцию до развития выраженной дисфункции левого желудочка и вторичных осложнений повышает вероятность успешной пластики и улучшает отдалённый прогноз, что подчёркивает роль междисциплинарной кардиологической команды (heart team) и своевременного скрининга бессимптомных пациентов.

Дискуссия о выборе технического приёма коррекции пролапса (резекция vs. неохордопластика) отражает отсутствие единого консенсуса в литературе: обе техники демонстрируют сопоставимую раннюю безопасность, однако выбор в пользу той или иной методики нередко определяется предпочтениями и опытом хирурга, а не строгими доказательными критериями. Аналогичная ситуация характерна и для выбора хирургического доступа: рост популярности малоинвазивных методик обусловлен потенциальными преимуществами в отношении восстановления пациента, однако требует накопления достаточного опыта операционной бригады для сохранения показателей безопасности, сопоставимых с традиционной стернотомией.

Необходимо отметить ограничения проведённого анализа: рассмотренные исследования выполнены преимущественно в крупных специализированных центрах Европы, Северной Америки и Восточной Азии, что ограничивает прямую экстраполяцию полученных показателей на условия других регионов, в том числе Центральной Азии, где отсутствуют широкомасштабные национальные регистры результатов клапанной хирургии. Кроме того, гетерогенность дизайна, объёма выборок и определений конечных точек между исследованиями затрудняет их прямое количественное сопоставление и обусловливает описательный, а не метааналитический характер настоящего обзора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реконструктивная операция остаётся методом выбора при хирургическом лечении дегенеративной митральной недостаточности, обеспечивая высокую частоту успешной пластики (90–95%), низкую госпитальную летальность (менее 1%) и благоприятную отдалённую выживаемость (около 90% через 10 лет) в специализированных центрах. Основными факторами, определяющими успешность и долговечность вмешательства, являются локализация и характер поражения створок, своевременность направления на операцию, а также опыт хирургической бригады. Выбор конкретной хирургической техники и доступа должен основываться на индивидуальной анатомии поражения и возможностях центра, поскольку однозначных доказательств превосходства одной методики над другой по данным современной литературы не получено.

НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Перспективными направлениями дальнейших исследований представляются: 1) проведение рандомизированных контролируемых исследований, напрямую сравнивающих технику резекции и неохордопластики с использованием стандартизированных конечных точек (в частности, критериев MVARC); 2) создание национальных и региональных регистров результатов клапанной хирургии, включая формирование подобного регистра в Республике Узбекистан для оценки применимости международных данных к местной популяции пациентов и структуре оказания кардиохирургической помощи; 3) изучение долгосрочной (более 10 лет) сравнительной долговечности малоинвазивных и традиционных доступов; 4) анализ экономической эффективности внедрения малоинвазивных технологий в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения.

ВЫВОДЫ

Выбор хирургической техники и доступа при реконструкции митрального клапана по поводу дегенеративной недостаточности не оказывает существенного влияния на показатели ранней летальности и может определяться индивидуальными анатомическими особенностями, а также опытом и предпочтениями хирургической бригады. Малоинвазивные доступы представляют перспективное направление для ускорения ранней реабилитации пациентов при условии достаточного опыта оперирующей команды.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Delgado V., Ajmone Marsan N., Bonow R.O., Hahn R.T., Norris R.A., Zühlke L., Borger M.A. Degenerative mitral regurgitation. Nature Reviews Disease Primers. 2023;9:70.
2. Berretta P., Galeazzi M., Spagnolo F., Giusti M., D'Alessio S., Bifulco O., Di Campli E., Mazzocca F., Malvindi P.G., Zingaro C., D'Alfonso A., Di Eusanio M. Contemporary Outcomes of Degenerative Mitral Valve Surgery in a Regional Tertiary Care Center. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(22):6751.
3. Liu K., Ye Q., Zhao Y., Zhao C., Song L., Liu Y., Bai C., Han J., Wang S., Wang J. Outcomes of Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Disease: A Single-Centre 10-Year Experience. Heart, Lung and Circulation. 2024;33(1):111-119.
4. Del Forno B., Ascione G., Carino D., et al. Long-Term Outcomes of Contemporary Surgical Repair for Degenerative Mitral Regurgitation. Journal of the American College of Cardiology. 2025;85(8):835-847.

5. Thourani V.H., Edelman J.J., Murphy S.M.E., Vemulapalli S., Moore M., Gammie J.S., Nguyen T.C. 3-Year Outcomes for Degenerative Mitral Regurgitation Repair in a Medicare Population. Innovations (Philadelphia). 2024.
6. Xu H., Xu X., Ma J., Zheng S., Song W., Zhong Z., Liu S. Preoperative Risk Factors for Acute Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Regurgitation: Insights Into Cardiac Geometry. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2025;26.
7. Nissen A.P., Miller C.C., Thourani V.H., Woo Y.J., Gammie J.S., Ailawadi G., Nguyen T.C. Less Invasive Mitral Surgery Versus Conventional Sternotomy Stratified by Mitral Pathology. Annals of Thoracic Surgery. 2021;111:819-827.
8. Wagner C.M., Fu W.W., Brescia A.A., Hawkins R.B., Romano M.A., Ailawadi G., Bolling S.F. Repeat crossclamp after failed initial degenerative mitral valve repair is safe and successful. JTCVS Open. 2023.
9. Chikwe J., Chen Q., Bowdish M.E., et al. Surgery and transcatheter intervention for degenerative mitral regurgitation in the United States. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2025;169(1):80-88.

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

AYUBOV Ziyobek Yahyo ugli
Independent Researcher
National Medical Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

CURRENT APPROACH TO CHOOSING CORONARY REVASCULARIZATION: CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING OR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

For citation: Ayubov Ziyobek Yahyo ugli. Current approach to choosing coronary revascularization: coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23391680

ABSTRACT

Background: The choice between coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with multivessel coronary artery disease or left main coronary artery disease remains a major challenge in cardiology and cardiac surgery. Differences between the 2024 ESC and 2021 ACC/AHA/SCAI guidelines and continuing improvements in both techniques warrant a synthesis of the evidence.

Objective: To summarize current evidence and formulate criteria for selecting a revascularization strategy in patients with chronic coronary syndrome and multivessel or left main coronary artery disease.

Materials and methods: A structured review of publications indexed in PubMed/MEDLINE, Scopus, and eLibrary.ru from 2012 to 2025 was conducted, prioritizing 2019–2025 studies. Five randomized head-to-head trials of CABG and PCI (SYNTAX, FREEDOM, EXCEL, NOBLE, and FAME 3; 8,306 patients in total), the ISCHEMIA study, two individual-patient-data meta-analyses, and three clinical guidelines were analyzed.

Results: In three-vessel disease, 10-year mortality was higher after PCI than after CABG (28% versus 21%; HR 1.41; 95% CI 1.10–1.80). With fractional flow reserve-guided PCI, the 5-year incidence of the composite endpoint of death, stroke, or myocardial infarction did not differ significantly from CABG (16% versus 14%; HR 1.16; 95% CI 0.89–1.52), although myocardial infarction and repeat revascularization remained more frequent. In patients with diabetes, CABG was associated with lower 5-year mortality (10.9% versus 16.3%). With low- or intermediate-complexity left main disease, 5-year mortality was comparable after PCI and CABG (11.2% and 10.2%).

Conclusions: CABG is the preferred strategy in diabetes, high anatomic complexity (SYNTAX >22), and left ventricular ejection fraction ≤35%. PCI is an equivalent alternative in low-complexity disease when complete revascularization is achievable. The final decision should be made by a multidisciplinary Heart Team, taking account of the SYNTAX Score II and the patient's preferences.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, multivessel disease, left main coronary artery, SYNTAX score, Heart Team.

AYUBOV Ziyobek Yahyo o‘g‘li
Mustaqil izlanuvchi
Milliy tibbiyot markazi, Toshkent, O‘zbekiston

KORONAR REVASKULYARIZATSIYA USULINI TANLASHGA ZAMONAVIY YONDASHUV: AORTOKORONAR SHUNTLASH YOKI TERI ORQALI KORONAR ARALASHUV

ANNOTATSIYA

Dolzarbligi: Ko‘p tomirli koronar arteriya zararlanishi yoki chap koronar arteriya asosiy stvoli zararlangan bemorlarda aortokoronar shuntlash (AKSh) va teri orqali koronar aralashuv (TKA) o‘rtasida tanlov qilish kardiologiya va kardiojarrohlikning muhim muammolaridan biridir. ESC 2024 hamda ACC/AHA/SCAI 2021 tavsiyalaridagi farqlar va ikkala usulning takomillashuvi dalillarni umumlashtirishni taqozo etadi.

Maqsad: Surunkali koronar sindrom, ko‘p tomirli zararlanish yoki chap koronar arteriya asosiy stvoli zararlanishida revaskulyarizatsiya usulini tanlash mezonlarini zamonaviy ilmiy dalillar asosida umumlashtirish.

Material va usullar: PubMed/MEDLINE, Scopus va eLibrary.ru bazalaridagi 2012–2025-yillardagi nashrlar, asosan 2019–2025-yilgi ishlar, tizimlashtirilgan holda ko‘rib chiqildi. AKSh va TKAni bevosita taqqoslagan beshta randomizatsiyalangan tadqiqot (SYNTAX, FREEDOM, EXCEL, NOBLE, FAME 3; jami 8306 bemor), ISCHEMIA tadqiqoti, individual bemor ma’lumotlariga asoslangan ikkita metatahlil va uchta klinik qo‘llanma tahlil qilindi.

Natijalar: Uch tomirli zararlanishda 10 yillik o‘lim ko‘rsatkichi TKA dan keyin AKShga nisbatan yuqori bo‘lgan (28% va 21%; xavf nisbati 1,41; 95% ishonch oralig‘i 1,10–1,80). Fraksion qon oqimi zaxirasi nazoratida bajarilgan TKAda 5 yil ichidagi «o‘lim, insult, miokard infarkti» qo‘shma yakuniy ko‘rsatkichi AKShdan sezilarli farq qilmagan (16% va 14%; xavf nisbati 1,16; 95% ishonch oralig‘i 0,89–1,52), biroq miokard infarkti va takroriy revaskulyarizatsiya ko‘proq uchragan. Qandli diabetli bemorlarda AKSh 5 yillik o‘limning kamayishi bilan bog‘liq bo‘lgan (10,9% va 16,3%). Chap koronar arteriya stvolining past va o‘rtacha murakkablikdagi zararlanishida 5 yillik o‘lim o‘xshash bo‘lgan (11,2% va 10,2%).

Xulosa: Qandli diabet, yuqori anatomik murakkablik (SYNTAX >22) va chap qorincha chiqarish fraksiyasi ≤35% bo‘lgan hollarda AKSh afzal usul hisoblanadi. Past anatomik murakkablikda va to‘liq revaskulyarizatsiya mumkin bo‘lganda TKA muqobil usuldir. Yakuniy qaror SYNTAX Score II va bemor istaklarini inobatga olgan holda multidisiplinar Heart Team tomonidan qabul qilinishi lozim.

Kalit so‘zlar: yurak ishemik kasalligi, aortokoronar shuntlash, teri orqali koronar aralashuv, ko‘p tomirli zararlanish, chap koronar arteriya asosiy stvoli, SYNTAX shkalasi, Heart Team.

АЮБОВ Зиёбек Яхё угли
Соискатель
Национальный медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДА КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ: АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ИЛИ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Выбор между аортокоронарным шунтированием (АКШ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) остаётся одной из ключевых проблем кардиологии и кардиохирургии. Расхождения между рекомендациями ESC 2024 г. и ACC/AHA/SCAI 2021 г., а также совершенствование обоих методов обусловливают необходимость систематизации доказательной базы.

Цель. Обобщить современные доказательные данные и сформулировать критерии выбора метода реваскуляризации у пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением или поражением ствола ЛКА.

Материал и методы. Выполнен структурированный обзор публикаций в базах PubMed/MEDLINE, Scopus и eLibrary.ru за 2012–2025 гг. с приоритетом работ 2019–2025 гг. Проанализированы пять рандомизированных исследований прямого сравнения АКШ и ЧКВ (SYNTAX, FREEDOM, EXCEL, NOBLE, FAME 3; суммарно 8306 пациентов), исследование ISCHEMIA, два метаанализа индивидуальных данных пациентов и три клинических руководства.

Результаты. При трёхсосудистом поражении 10-летняя смертность после ЧКВ была выше, чем после АКШ (28% против 21%; ОР 1,41; 95% ДИ 1,10–1,80). При ЧКВ под контролем фракционного резерва кровотока 5-летняя частота комбинированной точки «смерть, инсульт, инфаркт миокарда» не отличалась от АКШ (16% против 14%; ОР 1,16; 95% ДИ 0,89–1,52), однако частота инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации оставалась выше. У больных сахарным диабетом АКШ ассоциировалось со снижением 5-летней смертности (10,9% против 16,3%). При поражении ствола ЛКА низкой и промежуточной сложности 5-летняя смертность после ЧКВ и АКШ была сопоставимой (11,2% и 10,2%).

Выводы. АКШ является методом выбора при сахарном диабете, высокой анатомической сложности (SYNTAX >22) и фракции выброса левого желудочка ≤35%. ЧКВ служит равноценной альтернативой при низкой анатомической сложности и возможности полной реваскуляризации. Окончательное решение должно приниматься мультидисциплинарной командой (Heart Team) с учётом шкалы SYNTAX Score II и предпочтений пациента.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, многососудистое поражение, ствол левой коронарной артерии, шкала SYNTAX, Heart Team.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а реваскуляризация миокарда остаётся одним из основных методов лечения пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий [1]. В клинической практике применяются два принципиально различных подхода — аортокоронарное шунтирование (АКШ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием. Если при односсудистом поражении выбор в пользу ЧКВ в большинстве случаев не вызывает сомнений, то у пациентов с многососудистым поражением и поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) вопрос оптимальной стратегии остаётся предметом научной дискуссии.

За последнее десятилетие оба метода претерпели существенные изменения. В интервенционной кардиологии внедрены стенты с лекарственным покрытием нового поколения, функциональная оценка значимости стенозов с помощью фракционного резерва кровотока (ФРК) и внутрисосудистая визуализация. В коронарной хирургии расширилось применение артериальных кондуитов и операций на работающем сердце. Параллельно совершенствовалась оптимальная медикаментозная терапия. Совокупность этих изменений ставит вопрос о применимости результатов ранних рандомизированных исследований к современной практике.

Актуальность проблемы дополнительно определяется расхождениями между ведущими клиническими руководствами. В руководстве ACC/AHA/SCAI 2021 г. класс рекомендаций для АКШ у пациентов с трёхсосудистым поражением и сохранённой функцией левого желудочка (ЛЖ) был понижен до IIb [2]; эта позиция воспроизведена в американском руководстве по хронической ИБС 2023 г. [3]. Напротив, в руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) 2024 г., одобренном Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии, АКШ сохраняет приоритетные позиции в ряде клинико-анатомических групп [1].

Для практикующего специалиста это обусловливает потребность в систематизированных, основанных на доказательствах критериях выбора.

Цель исследования — на основании анализа рандомизированных исследований, метаанализов индивидуальных данных пациентов и действующих клинических рекомендаций сформулировать современные критерии выбора между АКШ и ЧКВ у пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением или поражением ствола ЛКА.

Задачи исследования: 1) проанализировать отдалённые результаты ключевых рандомизированных исследований; 2) выделить клинические и анатомические факторы, определяющие выбор стратегии; 3) сопоставить позиции европейских и американских рекомендаций; 4) предложить алгоритм принятия решения для мультидисциплинарной команды.

Трёхсосудистое поражение без поражения ствола ЛКА

Исследование SYNTAX (n=1800) стало первым крупным рандомизированным сравнением АКШ и ЧКВ со стентами с лекарственным покрытием у пациентов с трёхсосудистым поражением и/или поражением ствола ЛКА. Через 5 лет частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (MACCE) составила 26,9% после АКШ и 37,3% после ЧКВ, причём различия формировались преимущественно за счёт пациентов с промежуточной и высокой анатомической сложностью по шкале SYNTAX [4]. В 10-летнем наблюдении (SYNTAXES) общая смертность в целом по выборке достоверно не различалась (27% после ЧКВ и 24% после АКШ; ОР 1,17; 95% ДИ 0,97–1,41), однако в подгруппе трёхсосудистого поражения она была выше после ЧКВ (28% против 21%; ОР 1,41; 95% ДИ 1,10–1,80) [5].

Метаанализ индивидуальных данных 11 рандомизированных исследований (11 518 пациентов), выполненный S.J. Head и соавт., показал 5-летнюю смертность 11,2% после ЧКВ и 9,2% после АКШ (ОР 1,20; 95% ДИ 1,06–1,37). Преимущество АКШ регистрировалось при многососудистом поражении (ОР 1,28; 95% ДИ 1,09–1,49), было наиболее выражено у больных сахарным диабетом и возрастало с увеличением балла SYNTAX, тогда как при поражении ствола ЛКА различий в смертности не выявлено [6].

Исследование FAME 3 (n=1500) впервые сравнило АКШ с ЧКВ, выполняемым под контролем ФРК с использованием стентов современного поколения. Через 1 год ЧКВ не достигло критерия неменьшей эффективности по комбинированной конечной точке, включавшей повторную реваскуляризацию [7]. В финальном 5-летнем анализе частота комбинированной точки «смерть, инсульт, инфаркт миокарда» составила 16% после ЧКВ и 14% после АКШ (ОР 1,16; 95% ДИ 0,89–1,52); смертность (7% в обеих группах) и частота инсульта не различались, тогда как инфаркт миокарда (8% против 5%) и повторная реваскуляризация (16% против 8%) чаще регистрировались после ЧКВ [8].

Многососудистое поражение у больных сахарным диабетом

В исследовании FREEDOM (n=1900) у больных сахарным диабетом с многососудистым поражением 5-летняя частота комбинированной точки «смерть, инфаркт миокарда, инсульт» составила 26,6% после ЧКВ и 18,7% после АКШ, общая смертность — 16,3% и 10,9% соответственно; при этом частота инсульта была выше после АКШ [9]. В продлённом наблюдении (медиана 7,5 года) преимущество АКШ по выживаемости сохранялось (смертность 24,3% против 18,3%) [10]. Эти данные легли в основу рекомендаций класса I в пользу АКШ у больных диабетом в европейских руководствах [1].

Поражение ствола левой коронарной артерии

Результаты исследований при поражении ствола ЛКА менее однозначны. В исследовании EXCEL (n=1905; SYNTAX ≤32) 5-летняя частота комбинированной точки «смерть, инсульт, инфаркт миокарда» статистически не различалась (22,0% после ЧКВ и 19,2% после АКШ), хотя общая смертность была численно выше после ЧКВ (13,0% против 9,9%) [11]. В исследовании NOBLE (n=1201) 5-летняя частота MACCE оказалась выше после ЧКВ (28% против 19%; ОР 1,58; 95% ДИ 1,24–2,01) за счёт непроцедурного инфаркта

миокарда и повторной реваскуляризации [12]. Метаанализ индивидуальных данных четырёх исследований (4394 пациента) показал сопоставимую 5-летнюю смертность (11,2% после ЧКВ и 10,2% после АКШ; ОР 1,10; 95% ДИ 0,91–1,32) при более высокой частоте спонтанного инфаркта миокарда (6,2% против 2,6%) и повторной реваскуляризации (18,3% против 10,7%) после ЧКВ [13].

Показания к реваскуляризации и стратификация риска

Исследование ISCHEMIA (n=5179) продемонстрировало, что у пациентов со стабильной ИБС и умеренной или выраженной ишемией начальная инвазивная стратегия не снижала частоту ишемических событий и смерти по сравнению с консервативной [14]. Вместе с тем из исследования исключались пациенты со значимым поражением ствола ЛКА и выраженной дисфункцией ЛЖ, а сравнение АКШ с медикаментозной терапией не проводилось. Поэтому результаты ISCHEMIA касаются вопроса о необходимости реваскуляризации, но не выбора её метода.

Для индивидуализации решения разработана шкала SYNTAX Score II 2020, объединяющая анатомическую сложность поражения с клиническими факторами (возраст, клиренс креатинина, фракция выброса ЛЖ, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, периферический атеросклероз, курение) и позволяющая прогнозировать 5-летнюю частоту неблагоприятных событий и 10-летнюю смертность отдельно для каждой стратегии [15]. Оценка операционного риска выполняется по шкалам EuroSCORE II [16] и STS [17].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в формате структурированного аналитического обзора с элементами систематического поиска. Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Google Scholar и eLibrary.ru за период 2012–2025 гг.; приоритет отдавался работам последних пяти лет (2019–2025 гг.). Использовались ключевые слова на русском и английском языках: «аортокоронарное шунтирование», «чрескожное коронарное вмешательство», «многососудистое поражение», «ствол левой коронарной артерии», «CABG versus PCI», «multivessel disease», «left main», «SYNTAX score», «Heart Team».

Критерии включения: рандомизированные исследования прямого сравнения АКШ и ЧКВ с числом участников не менее 1000 и сроком наблюдения не менее 5 лет; метаанализы индивидуальных данных пациентов; действующие клинические рекомендации ESC и ACC/AHA; валидированные шкалы оценки риска. Критерии исключения: исследования у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, исследования с использованием баллонной ангиопластики или голометаллических стентов в качестве основного метода, срок наблюдения менее 1 года.

Из каждого источника извлекались: дизайн, объём выборки, характеристика популяции, срок наблюдения, первичная конечная точка, частота смерти, инфаркта миокарда, инсульта и повторной реваскуляризации. Количественные показатели представлены в виде частот (%) и отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) в том виде, в каком они опубликованы в первоисточниках; повторное статистическое объединение данных не выполнялось. Уровень доказательности оценивался по классификации ESC.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый анализ включены пять рандомизированных исследований прямого сравнения АКШ и ЧКВ (суммарно 8306 пациентов), исследование стратегии ISCHEMIA, два метаанализа индивидуальных данных пациентов, три клинических руководства и три шкалы оценки риска. Основные характеристики и результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Ключевые рандомизированные исследования сравнения АКШ и ЧКВ

Исследование	n	Популяция	Срок	Основной результат (ЧКВ vs АКШ)
SYNTAX / SYNTAXES [4, 5]	1800	3-сосудистое поражение и/или ствол ЛКА	5 и 10 лет	MACCE за 5 лет: 37,3% vs 26,9%; смертность за 10 лет при 3-сосудистом поражении: 28% vs 21% (ОР 1,41)
FREEDOM [9, 10]	1900	Сахарный диабет, многососудистое поражение	5 лет; медиана 7,5 года	Смерть/ИМ/инсульт: 26,6% vs 18,7%; смертность: 16,3% vs 10,9%
EXCEL [11]	1905	Ствол ЛКА, SYNTAX ≤32	5 лет	Смерть/инсульт/ИМ: 22,0% vs 19,2% (различие недостоверно)
NOBLE [12]	1201	Ствол ЛКА	5 лет	MACCE: 28% vs 19% (ОР 1,58; 95% ДИ 1,24–2,01)
FAME 3 [7, 8]	1500	3-сосудистое поражение без ствола ЛКА; ЧКВ под контролем ФРК	1 и 5 лет	Смерть/инсульт/ИМ за 5 лет: 16% vs 14% (ОР 1,16; 95% ДИ 0,89–1,52); повторная реваскуляризация: 16% vs 8%

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; MACCE — большие неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события; ФРК — фракционный резерв кровотока.

Анализ результатов по отдельным конечным точкам выявил следующие закономерности. **Общая смертность.** Преимущество АКШ в отношении выживаемости проявляется в отдалённом периоде (более 5 лет) и сосредоточено в трёх группах пациентов: больные сахарным диабетом, пациенты с трёхсосудистым поражением промежуточной и высокой сложности, а также пациенты со сниженной фракцией выброса ЛЖ [1, 5, 6, 9]. При поражении ствола ЛКА низкой и промежуточной анатомической сложности различий в смертности не выявлено [6, 13].

Инфаркт миокарда и повторная реваскуляризация. Во всех включённых исследованиях частота спонтанного инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации после ЧКВ была выше, чем после АКШ, независимо от анатомической сложности поражения; в исследовании FAME 3 риск повторной реваскуляризации после ЧКВ был примерно вдвое выше [8, 13].

Инсульт. Частота инсульта в раннем послеоперационном периоде выше после АКШ, тогда как в отдалённом периоде различия нивелируются [8, 9, 13].

На основании обобщённых данных и рекомендаций ESC 2024 г. [1] сформулированы клинико-анатомические критерии выбора метода реваскуляризации (таблица 2).

Таблица 2. Критерии выбора метода реваскуляризации при хроническом коронарном синдроме (по рекомендациям ESC 2024 г. [1])

Клинико-анатомическая ситуация	Предпочтительная стратегия	Класс / уровень доказательности
Многососудистое поражение и сахарный диабет	АКШ (ЧКВ — при очень высоком хирургическом риске)	I A (ЧКВ: IIa B)

Клинико-анатомическая ситуация	Предпочтительная стратегия	Класс / уровень доказательности
Многососудистое поражение, ФВ ЛЖ ≤35%, приемлемый хирургический риск	АКШ (ЧКВ — при высоком хирургическом риске)	I B (ЧКВ: IIb B)
Трёхсосудистое поражение без диабета, низкая анатомическая сложность	ЧКВ или АКШ при возможности полной реваскуляризации	I A
Поражение ствола ЛКА, низкий хирургический риск	АКШ предпочтительнее	I A
Поражение ствола ЛКА, SYNTAX ≤22	ЧКВ — альтернатива АКШ при возможности полной реваскуляризации	I A
Сопоставимые показания к АКШ и ЧКВ	Решение Heart Team; ЧКВ ad hoc не выполняется	I C

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Алгоритм принятия решения представлен в виде последовательности из пяти этапов. Этап 1 — подтверждение показаний к реваскуляризации (симптомы, рефрактерные к медикаментозной терапии, объём ишемии, функциональная значимость стенозов по данным ФРК). Этап 2 — оценка анатомии: число поражённых сосудов, вовлечение ствола ЛКА, расчёт балла SYNTAX (≤22, 23–32, ≥33). Этап 3 — оценка клинических модификаторов: сахарный диабет, фракция выброса ЛЖ, почечная функция, хроническая обструктивная болезнь лёгких, старческая астения. Этап 4 — оценка операционного риска по EuroSCORE II или STS и прогноз по SYNTAX Score II 2020 для каждой стратегии. Этап 5 — обсуждение в Heart Team с информированием пациента о соотношении рисков и пользы и совместное принятие решения. Выход из алгоритма в пользу АКШ определяется наличием диабета, высокой анатомической сложностью или сниженной функцией ЛЖ при приемлемом хирургическом риске; в пользу ЧКВ — низкой анатомической сложностью с возможностью полной реваскуляризации либо высоким хирургическим риском.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что вопрос «АКШ или ЧКВ» не имеет универсального ответа и должен решаться с учётом совокупности анатомических и клинических факторов. Механистическим обоснованием преимущества АКШ при сложном поражении служит то, что шунт обходит не только целевой стеноз, но и проксимальные сегменты коронарного русла, в которых вероятно прогрессирование атеросклероза. ЧКВ устраняет лишь локальное поражение, что объясняет более высокую частоту спонтанного инфаркта миокарда и повторных вмешательств в отдалённом периоде [6, 13].

Результаты FAME 3 демонстрируют, что функционально ориентированное ЧКВ с использованием стентов современного поколения существенно сократило разрыв с АКШ по «жёстким» конечным точкам [8]. Вместе с тем интерпретация этих данных требует осторожности: исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки различий в смертности, а доля пациентов с высоким баллом SYNTAX и сахарным диабетом была ограничена. Кроме того, различия в выживаемости в исследованиях SYNTAX и FREEDOM проявлялись лишь при наблюдении свыше 5 лет [5, 10], что подчёркивает значение длительного мониторинга.

Расхождение между европейскими и американскими рекомендациями [1–3] в значительной мере обусловлено различной интерпретацией исследования ISCHEMIA, в

котором реваскуляризация не сравнивалась непосредственно с медикаментозной терапией у пациентов, являющихся типичными кандидатами на АКШ [14]. По нашему мнению, для практики более обоснован подход, при котором результаты ISCHEMIA учитываются при определении показаний к реваскуляризации, но не экстраполируются на выбор её метода.

Ограничениями настоящего анализа являются: открытый дизайн всех включённых исследований; различия в определении периппроцедурного инфаркта миокарда между исследованиями, влияющие на сопоставимость комбинированных конечных точек; включение в исследования только пациентов, одинаково подходящих для обеих стратегий; низкая частота использования внутрисосудистой визуализации в большинстве исследований. Существенным ограничением для применения полученных выводов в Республике Узбекистан является отсутствие опубликованных национальных регистровых данных о сравнительных результатах АКШ и ЧКВ.

Практическим выводом является необходимость обязательного обсуждения пациентов с многососудистым поражением и поражением ствола ЛКА в Heart Team до выполнения диагностической коронарографии либо непосредственно после неё, без проведения ЧКВ ad hoc в тех случаях, когда показания к обоим методам сопоставимы [1]. Решение должно учитывать ожидаемую продолжительность жизни пациента, его предпочтения и возможность достижения полной реваскуляризации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. АКШ сохраняет преимущество в отношении отдалённой выживаемости у больных сахарным диабетом с многососудистым поражением, у пациентов с трёхсосудистым поражением промежуточной и высокой анатомической сложности (SYNTAX >22), а также при фракции выброса ЛЖ ≤35%.

2. ЧКВ, в том числе под контролем ФРК, является равноценной по выживаемости альтернативой АКШ при низкой анатомической сложности и возможности полной реваскуляризации, а также при поражении ствола ЛКА с баллом SYNTAX ≤22, однако сопровождается более высокой частотой инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации.

3. Выбор метода реваскуляризации должен основываться на интегральной оценке анатомической сложности (SYNTAX), клинических факторов (SYNTAX Score II 2020), операционного риска (EuroSCORE II, STS) и предпочтений пациента в рамках решения мультидисциплинарной команды.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Перспективными направлениями представляются: рандомизированные исследования, сравнивающие ЧКВ под контролем внутрисосудистой визуализации и физиологической оценки с АКШ с множественным артериальным шунтированием; оценка гибридной реваскуляризации миокарда; разработка инструментов автоматизированного расчёта балла SYNTAX на основе методов искусственного интеллекта; изучение результатов у недостаточно представленных групп (женщины, пациенты старческого возраста, больные с хронической болезнью почек); анализ качества жизни и экономической эффективности. Приоритетной задачей для Республики Узбекистан является создание национального регистра коронарной реваскуляризации, позволяющего оценить отдалённые результаты АКШ и ЧКВ в условиях отечественного здравоохранения.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. 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
2. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. Circulation. 2022;145(3):e18–e114. doi:10.1161/CIR.0000000000001038

3. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. Circulation. 2023;148(9):e9–e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168
4. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381(9867):629–638. doi:10.1016/S0140-6736(13)60141-5
5. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. Lancet. 2019;394(10206):1325–1334. doi:10.1016/S0140-6736(19)31997-X
6. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. Lancet. 2018;391(10124):939–948. doi:10.1016/S0140-6736(18)30423-9
7. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. N Engl J Med. 2022;386(2):128–137. doi:10.1056/NEJMoa2112299
8. Fearon WF, Zimmermann FM, Ding VY, Takahashi K, Piroth Z, van Straten AHM, et al. Outcomes after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting (FAME 3): 5-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2025. doi:10.1016/S0140-6736(25)00505-7
9. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367(25):2375–2384. doi:10.1056/NEJMoa1211585
10. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM Follow-On Study. J Am Coll Cardiol. 2019;73(6):629–638. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.001
11. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. N Engl J Med. 2019;381(19):1820–1830. doi:10.1056/NEJMoa1909406
12. Holm NR, Mäkikallio T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. Lancet. 2020;395(10219):191–199. doi:10.1016/S0140-6736(19)32972-1
13. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O'Gara PT, Smith PK, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2021;398(10318):2247–2257. doi:10.1016/S0140-6736(21)02334-5
14. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Engl J Med. 2020;382(15):1395–1407. doi:10.1056/NEJMoa1915922
15. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, Farkouh ME, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. Lancet. 2020;396(10260):1399–1412. doi:10.1016/S0140-6736(20)32114-0
16. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41(4):734–744. doi:10.1093/ejcts/ezs043
17. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2 — Statistical Methods and Results. Ann Thorac Surg. 2018;105(5):1419–1428. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.003

ISSN: 2181-9904
www.tadqiqot.uz
БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

УДК 616.31-091.8:616.5-004.1

RIZAEV Jasur Alimdjanovich
DSc, professor
MAKHKAMOVA Okila Abdushukurovna
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CORRELATIONS IN ORAL TISSUE LESIONS IN PATIENTS WITH LIMITED AND DIFFUSE SYSTEMIC SCLEROSIS

For citation: Rizaev Jasur Alimdjanovich, Makhkamova Okila Abdushukurovna. Clinical and morphological correlations in oral tissue lesions in patients with limited and diffuse systemic sclerosis.

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.00000000

ABSTRACT

Aim: to compare clinical, functional and immunohistochemical features of oral tissues in limited (lcSSc) and diffuse (dcSSc) cutaneous systemic sclerosis (SSc). A total of 140 SSc patients (70 per subset) and 45 healthy controls were examined; gingival biopsies with immunohistochemistry were obtained from 40 patients and 15 controls. Fibrosis-driven changes (microstomia, periodontal ligament space widening, periodontal hypoperfusion) were governed by the extent of skin fibrosis, whereas periodontal destruction depended on disease duration. Active fibrogenesis prevailed in the gingiva in dcSSc (TGF-β1 185 ± 31 H-score; α-SMA+ myofibroblasts 57.7 ± 15.0/mm²), while mature sclerosis prevailed in long-standing lcSSc (collagen I/III ratio 2.90 ± 1.66). Criteria for three immunohistochemical stages of fibrosis are proposed; stage II (active) is associated with the most severe microstomia.

Keywords: systemic sclerosis, periodontium, microstomia, fibrosis, myofibroblasts, TGF-β1, immunohistochemistry, microcirculation.

RIZAEV Jasur Alimdjanovich
DSc, professor
MAXKAMOVA Oqila Abdushukurovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O‘zbekiston

TIZIMLI SKLERODERMIYANING CHEKLANGAN VA DIFFUZ SHAKLLARI BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA OG‘IZ BO‘SHLIG‘I TO‘QIMALARI SHIKASTLANISHINING KLINIK-MORFOLOGIK QIYOSIY TAHLILI

ANNOTATSIYA

Maqsad – tizimli sklerodermiyaning (TSD) cheklangan (lcSSc) va diffuz (dcSSc) shakllarida og‘iz bo‘shlig‘i to‘qimalarining klinik-funksional va immunogistokimyoviy xususiyatlarini qiyoslash. TSD bilan og‘rigan 140 nafar bemor (har bir shakl bo‘yicha 70 nafardan) va 45 nafar sog‘lom shaxs tekshirildi; 40 nafar bemor va 15 nafar nazorat guruhi vakilida milk biopsiyasi immunogistokimyoviy tahlil bilan bajarildi. Fibroz bilan bevosita bog‘liq o‘zgarishlar (mikrostomiya, periodontal yoriqning

kengayishi, parodont gipoperfuziyasi) teri fibrozining tarqalganligiga, parodont destruksiyasi esa kasallik davomiyligiga bog‘liq ekani aniqlandi. dcSSc da milkda faol fibrozlanish, uzoq davom etgan lcSSc da esa yetuk skleroz ustunlik qiladi. Fibrozlanishning uch immunogistokimyoviy bosqichi mezonlari taklif etildi; II (faol) bosqich eng yaqqol mikrostomiya bilan bog‘liq.
Kalit so‘zlar: tizimli sklerodermiya, parodont, mikrostomiya, fibroz, miofibroblastlar, TGF-β1, immunogistokimyo, mikrosirkulyatsiya.

РИЗАЕВ Жасур Алимджанович
Д.м.н., профессор
МАХКАМОВА Окила Абдушукуровна
Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ЛИМИТИРОВАННОЙ И ДИФФУЗНОЙ ФОРМАМИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

АННОТАЦИЯ

Цель – сопоставить клинико-функциональные, лучевые и иммуногистохимические характеристики тканей полости рта при лимитированной (lcSSc) и диффузной (dcSSc) формах системной склеродермии (ССД). Обследованы 140 больных ССД (по 70 с каждой формой) и 45 здоровых лиц, у 40 больных и 15 лиц контроля – биопсия десны с иммуногистохимией. Установлено, что изменения, непосредственно обусловленные фиброзом (микростомия, расширение периодонтальной щели, гипоперфузия пародонта), определяются распространённостью кожного фиброза, а деструкция пародонта – длительностью заболевания. При dcSSc в десне преобладает активное фиброзирование (TGF-β1 185 ± 31 H-score, α-SMA+ миофибробласты 57,7 ± 15,0 на 1 мм²), при длительно текущей lcSSc – зрелый склероз (соотношение коллагенов I/III 2,90 ± 1,66). Предложены критерии трёх иммуногистохимических стадий фиброзирования; II (активная) стадия сопряжена с наиболее выраженной микростомией.
Ключевые слова: системная склеродермия, пародонт, микростомия, фиброз, миофибробласты, TGF-β1, иммуногистохимия, микроциркуляция.

Введение

Системная склеродермия (ССД) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, патогенетическую основу которого составляет взаимодействие трёх процессов: поражения микрососудистого русла, иммунного воспаления и прогрессирующего фиброза кожи и внутренних органов (Allanore et al., 2015; Volkmann et al., 2023). Челюстно-лицевая область относится к зонам, вовлекаемым в патологический процесс наиболее рано и наиболее часто, однако её поражение длительно остаётся вне поля зрения как ревматолога, так и стоматолога. По данным многоцентрового канадского исследования, оральные проявления выявляются у подавляющего большинства больных ССД и существенно снижают качество жизни, связанное со здоровьем полости рта (Baron et al., 2015).

Метаанализы последних лет показали, что у больных ССД глубина зондирования, потеря клинического прикрепления и число утраченных зубов достоверно выше, чем в общей популяции (Zhang et al., 2021; Sredojevic et al., 2024), а маркеры ремоделирования тканей пародонта рассматриваются как перспективные диагностические показатели (Адилов и соавт., 2024). Однако клинические работы, как правило, ограничиваются констатацией частоты микростомии, ксеростомии и расширения периодонтальной щели (Селифанова и соавт., 2019; Iordache et al., 2019; Dagenais et al., 2015), не раскрывая тканевого субстрата этих изменений и не объясняя, почему одни из них связаны с распространённостью кожного фиброза, а другие – нет. Ключевые эффекторы фиброза – TGF-β1 и α-SMA-позитивные миофибробласты (Lafyatis, 2014; Hinz et al., 2012), а также феномен неэффективного ангиогенеза на фоне

гиперпродукции VEGF (Distler et al., 2004) хорошо изучены в коже и лёгких, но в тканях полости рта, особенно в сопоставлении двух форм заболевания, практически не исследованы. Между тем без морфологических ориентиров трудно выбрать тактику: вмешательства, сохраняющие эластичность тканей, оправданы в фазе активного фиброгенеза и малоэффективны при сформировавшемся склерозе (Ho et al., 2014).

Цель исследования – сопоставить клинико-функциональные, лучевые и иммуногистохимические характеристики тканей полости рта у больных лимитированной и диффузной формами системной склеродермии и разработать морфологические критерии стадии фиброзирования десны.

Материал и методы

Одномоментное сравнительное исследование выполнено в 1-й клинике Самаркандского государственного медицинского университета в 2023–2026 гг. с одобрения этического комитета и при наличии информированного согласия всех участников. Обследованы 140 больных ССД в возрасте 20–65 лет (критерии ACR/EULAR 2013 г. (van den Hoogen et al., 2013)): 70 с лимитированной (lcSSc) и 70 с диффузной (dcSSc) формой, а также 45 соматически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Не включали больных с перекрёстными синдромами, сахарным диабетом, декомпенсированными соматическими заболеваниями и получавших пародонтологическое лечение в предшествующие 3 месяца.

Группы были сопоставимы по возрасту и полу. При lcSSc была больше длительность заболевания (9,9±5,0 против 6,2±3,5 года), при dcSSc – выше mRSS (22,4±5,8 против 7,8±3,5 балла) и EUSTAR-AI (3,01±1,23 против 1,55± 1,13 балла; $p<0,001$ для всех).

Определяли индексы OHI-S, PBI, глубину зондирования и потерю клинического прикрепления (CAL) в шести точках у каждого зуба, стадию пародонтита по классификации 2017–2018 гг. (Papapanou et al., 2018), индекс КПУ, межрезцовое расстояние (MPP) и периметр ротовой щели; функциональные ограничения оценивали по шкале MHISS (Mouthon et al., 2007). Микроциркуляцию пародонта исследовали методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с вейвлет-анализом (Крупаткин, Сидоров, 2005), плотность капилляров слизистой оболочки – оральной капилляроскопией; выполняли конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ).

У 40 больных (по 20 с каждой формой) и 15 лиц контроля исследовали биоптаты маргинальной десны: окраска гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, пикросириусом красным с поляризационной микроскопией (Junqueira et al., 1979); иммуногистохимически оценивали экспрессию TGF-β1, VEGF, TNF-α, IL-6 (H-score), число α-SMA+ миофибробластов и CD34+ стромальных клеток, плотность CD31+ микрососудов, площадь коллагенов I и III типов. Морфометрию проводил исследователь, не осведомлённый о групповой принадлежности препарата.

Статистический анализ выполнен в IBM SPSS Statistics 26.0 с использованием критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, χ^2 и точного критерия Фишера (с поправкой Бонферрони), коэффициента корреляции Спирмена (ρ); значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-функциональная характеристика.

Хотя бы один из ведущих оральных симптомов отмечен у 80,0% больных lcSSc и 98,6% – dcSSc (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-функциональные и лучевые показатели у обследованных лиц

Показатель	Контроль (n=45)	lcSSc (n=70)	dcSSc (n=70)	p (lc–dc)
Симптом «кисета», %	0	40,0*	77,1*	< 0,001
Микростомия, %	0	18,6*	65,7*	< 0,001
Атрофия СОПР, %	6,7	38,6*	74,3*	< 0,001
Ксеростомия, %	2,2	62,9*	72,9*	0,833

Показатель	Контроль (n=45)	lcSSc (n=70)	dcSSc (n=70)	p (lc–dc)
PBI, баллы	0,83 ± 0,29	1,77 ± 0,44*	2,08 ± 0,44*	< 0,001
CAL, мм	1,80 ± 0,44	3,09 ± 0,82*	3,24 ± 0,72*	1,000
Пародонтит III–IV стадии, %	0	45,7*	51,4*	> 0,05
MPP, мм	48,2 ± 4,4	42,1 ± 3,7*	37,5 ± 4,0*	< 0,001
Периметр ротовой щели, мм	151,4 ± 8,2	136,2 ± 6,8*	118,8 ± 8,9*	< 0,001
MHISS, баллы	3,5 ± 2,1	14,8 ± 4,6*	21,1 ± 4,5*	< 0,001
ЛДФ: М, пф. ед.	25,1 ± 3,3	20,1 ± 2,8*	16,8 ± 2,7*	< 0,001
Ширина периодонтальной щели, мм	0,173 ± 0,036	0,199 ± 0,043*	0,243 ± 0,042*	< 0,001
Плотность губчатой кости, HU-экв.	646 ± 101	482 ± 102*	467 ± 80*	1,000

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контролем (с поправкой Бонферрони); MPP – межрезцовое расстояние; СОПР – слизистая оболочка полости рта; М – показатель микроциркуляции.

Показатели отчётливо распадаются на две группы. Проявления, непосредственно связанные с уплотнением тканей (симптом «кисета», микростомия, атрофия слизистой оболочки), при dcSSc встречались в 1,9–3,5 раза чаще, чем при lcSSc. Ксеростомия и поражение пародонта, напротив, одинаково часты при обеих формах: пародонтит выявлен у 94,3% и 97,1% больных против 42,2% лиц контроля, причём у здоровых – только I–II стадии, а у больных почти в половине случаев – III–IV стадии. Следует учитывать, что при выраженной атрофии десны кровоточивость нередко ниже ожидаемой из-за редукции капиллярного русла, поэтому индексы кровоточивости у больных ССД могут занижать активность воспаления.

Корреляционный анализ подтвердил различную природу двух групп изменений. MPP обратно коррелировало с общим mRSS (ρ=−0,57) и mRSS области лица (ρ=−0,59; p < 0,001), но не с длительностью болезни (ρ=0,15; p=0,069). Потеря прикрепления, напротив, нарастала с длительностью ССД (ρ=0,29; p<0,001) и не зависела от распространённости кожного фиброза.

Микроциркуляция и костная ткань.

Показатель микроциркуляции в пародонте был снижен на 20% при lcSSc и на 33% при dcSSc. Наиболее страдал эндотелиальный (NO-зависимый) механизм регуляции: амплитуда эндотелиальных колебаний уменьшалась на 34% и 44%, тогда как амплитуды пассивных – дыхательных и пульсовых – колебаний возрастали, указывая на затруднение венулярного оттока. Показатель микроциркуляции коррелировал с mRSS (ρ=−0,56; p<0,001), но не с CAL (ρ=−0,11; p=0,194).

При КЛКТ расширение периодонтальной щели выявлено у 54,3% больных dcSSc и 12,9% – lcSSc; её ширина коррелировала с mRSS (ρ=0,53; p<0,001) и не зависела от длительности ССД, что позволяет считать её внутриротовым индикатором фиброза периодонтальной связки (Iordache et al., 2019). Изменения мыщелковых отростков при dcSSc выявлены у 32,9% больных (при lcSSc – 8,6%), а плотность губчатой кости альвеолярного отростка была снижена на 25–28% при обеих формах и уменьшалась по мере увеличения длительности болезни.

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика десны.

В десне больных обеих форм выявлены истончение эпителия со сглаживанием эпителиальных гребней, гомогенизация и утолщение коллагеновых пучков, утолщение стенок и сужение просвета микрососудов; изменения слизистой оболочки щеки были однонаправлены с изменениями десны (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические и иммуногистохимические показатели десны

Показатель	Контроль (n = 15)	lcSSc (n=20)	dcSSc (n=20)	p (lc–dc)
Толщина эпителия, мкм	295 ± 20	250 ± 26*	203 ± 24*	< 0,001
Объёмная доля коллагена, %	38,5 ± 3,7	53,4 ± 6,9*	58,4 ± 5,2*	0,050
TGF-β1, H-score	63 ± 15	113 ± 24*	185 ± 31*	< 0,001
α-SMA+ миофибробласты, на 1 мм²	6,7 ± 3,4	18,7 ± 14,6*	57,7 ± 15,0*	< 0,001
Коллаген III типа, % площади	20,4 ± 3,0	18,8 ± 6,6	28,8 ± 5,5*	< 0,001
Соотношение коллаген I/III	1,53 ± 0,33	2,90 ± 1,66*	1,64 ± 0,61	0,007
VEGF, H-score	86 ± 19	121 ± 37*	172 ± 35*	< 0,001
CD31+ микрососуды, на 1 мм²	142 ± 14	97 ± 19*	110 ± 21*	0,159
CD34+ стромальные клетки, на 1 мм²	87 ± 10	50 ± 11*	38 ± 12*	0,011
TNF-α, H-score	37 ± 9	72 ± 38*	116 ± 31*	0,002
IL-6, H-score	42 ± 10	88 ± 37*	138 ± 36*	< 0,001

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контролем (критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони).

Экспрессия TGF-β1 при dcSSc превышала контроль в 2,9 раза, при lcSSc – в 1,8 раза; число миофибробластов – в 8,6 и 2,8 раза соответственно. Уровень TGF-β1 тесно коррелировал с mRSS (ρ=0,81) и обратно – с MPP (ρ=−0,48; p<0,001).

Площадь коллагена I типа была увеличена при обеих формах, а коллагена III типа, характеризующего вновь синтезируемый матрикс, – только при dcSSc. В результате соотношение I/III при lcSSc почти вдвое превышало показатели dcSSc и контроля. Эти данные, подтверждённые поляризационной микроскопией, свидетельствуют об активном новообразовании матрикса при dcSSc и о стабилизированном, «зрелом» фиброзе при длительно текущей lcSSc.

Сосудистое звено характеризовалось «ангиогенным парадоксом»: экспрессия VEGF в среднем в 1,7 раза превышала контрольную, но плотность CD31+ микрососудов была на 27% ниже, а число CD34+ стромальных клеток – вдвое меньше нормы, что воспроизводит феномен, описанный для кожи (Distler et al., 2004).

Экспрессия цитокинов отражала прежде всего системную активность болезни: корреляция с EUSTAR-AI для TNF-α составила ρ=0,86, для IL-6 – ρ=0,85; IL-6 был связан также с mRSS (ρ=0,62), что подтверждает его профибротическую роль (Khan et al., 2012). С CAL экспрессия цитокинов не коррелировала (для TNF-α ρ=−0,07), т.е. воспалительный инфильтрат в десне при ССД имеет преимущественно «системное» происхождение.

Иммуногистохимические стадии фиброзирования.

На основе профилей маркеров выделены три стадии фиброзирования десны (табл. 3): II (активная) – α-SMA+ миофибробласты ≥40 на 1 мм² и TGF-β1≥150 H-score; III (склеротическая) – соотношение коллагенов I/III≥3,0 и плотность CD31+ микрососудов < 90 на 1 мм²; I (умеренная) – остальные случаи.

Таблица 3

Иммуногистохимические стадии фиброзирования десны и клинико-функциональные показатели больных ССД

Показатель	I стадия (n=18)	II стад (n=15)	III стадия (n=7)	p
TGF-β1, H-score	120 ± 27	200 ± 19	114 ± 21	< 0,001
α-SMA+, на 1 мм²	28,1 ± 16,1	63,6 ± 9,6	9,9 ± 10,6	< 0,001
Коллаген I/III	2,05 ± 0,54	1,37 ± 0,33	4,73 ± 1,51	< 0,001
CD31+, на 1 мм²	104 ± 15	115 ± 19	76 ± 9	< 0,001

Показатель	I стадия (n=18)	II стад (n=15)	III стадия (n=7)	p
Доля больных lcSSc/ dcSSc, %	65/25	5/70	30/5	< 0,001
MPP, мм	41,8 ± 3,6	37,1 ± 3,3	41,5 ± 3,5	0,003
MHISS, баллы	17,4 ± 5,5	21,5 ± 5,1	15,1 ± 4,2	0,013
Ширина периодонтальной щели, мм	0,210±0,049	0,249±0,040	0,207±0,054	0,021
ЛДФ: М, пф. ед.	19,8 ± 3,4	16,7 ± 2,5	19,3 ± 3,1	0,022
CAL, мм	3,11 ± 0,88	3,22 ± 0,70	3,46 ± 0,59	0,666
Длительность ССД, лет	7,2 ± 2,8	5,3 ± 2,2	14,0 ± 2,6	< 0,001
EUSTAR-AI, баллы	1,37 ± 0,95	3,52 ± 1,02	0,87 ± 0,60	< 0,001

Примечание: p – критерий Краскела–Уоллиса или χ^2; доля больных указана в процентах от числа больных соответствующей формы (n = 20).

II стадия выявлена у 70% больных dcSSc, III стадия – у 30% больных lcSSc с длительностью болезни в среднем 14 лет. Клинически наиболее неблагоприятной оказалась активная, а не склеротическая стадия: именно во II стадии отмечены наименьшее MPP, наибольшие балл MHISS и ширина периодонтальной щели, наиболее выраженная гипоперфузия. Показатели деструкции пародонта между стадиями не различались; убыль альвеолярной кости была связана с объёмной долей коллагена и утратой CD34+ стромальных клеток.

Обсуждение

Полученные данные показывают, что за стоматологическими проявлениями ССД стоят два относительно самостоятельных механизма. «Фиброзно-сосудистый» определяется интенсивностью системного фиброза и активностью болезни; его тканевой субстрат – TGF-β1-зависимая активация миофибробластов и микроангиопатия. «Деструктивный» накапливается со временем и проявляется потерей прикрепления, утратой зубов и остеопенией альвеолярной кости. Это объясняет противоречивость данных о связи пародонтита с формой ССД (Sredojevic et al., 2024; Ciurea et al., 2024).

Тесная связь TGF-β1 в десне с кожным счётом (ρ=0,81) свидетельствует, что десна отражает системный фиброзный процесс не хуже кожи, а малотравматичная биопсия десны может информировать о фазе фиброгенеза (Lafyatis, 2014; Ho et al., 2014).

Наиболее важно, что максимальное ограничение открывания рта соответствует активной стадии фиброзирования. Следовательно, окно возможностей для миогимнастических и микроциркуляторных вмешательств приходится на период высокой клеточности тканей, а при склеротической стадии приоритетны компенсаторные мероприятия. Связь резорбции кости с утратой CD34+ стромальных клеток согласуется с представлением о нарушении репаративного потенциала сосудистого и стромального компартментов при ССД (Scardina et al., 2005; Matucci-Cerinic et al., 2013). Ограничения работы – одномоментный дизайн и небольшой объём морфологической подгруппы.

Выводы

1. При диффузной форме ССД значительно чаще выявляются изменения, обусловленные фиброзом (микростомия – 65,7% против 18,6%, расширение периодонтальной щели – 54,3% против 12,9%), тогда как ксеростомия и пародонтит III–IV стадии одинаково часты при обеих формах.

2. Выраженность микростомии, расширения периодонтальной щели и гипоперфузии пародонта определяется распространённостью кожного фиброза (ρ с mRSS от −0,57 до 0,53), а деструкция пародонта – длительностью заболевания (ρ = 0,29).

3. В десне больных диффузной формой преобладает активное фиброзирование (TGF-β1 – 185 H-score, α-SMA+ миофибробласты – в 8,6 раза выше нормы), при длительно текущей лимитированной форме – зрелый склероз (соотношение коллагенов I/III – 2,90); при обеих

формах выявляется «ангиогенный парадокс» с уменьшением плотности CD31+ микрососудов на 27%.

4. Предложенные иммуногистохимические критерии позволяют выделить три стадии фиброзирования десны; II (активная) стадия ассоциирована с наиболее выраженной микростомией, функциональными нарушениями и гипоперфузией пародонта и может служить ориентиром для назначения патогенетически направленных реабилитационных мероприятий.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES

1. Селифанова Е.И., Макеева М.К., Туркина А.Ю., Есаян М.С. Стоматологический статус пациентов с системной склеродермией // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 104–108.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
3. Адилов К.З., Ризаев Ж.А., Адилова Ш.Т. Диагностическое значение маркеров ремоделирования тканей пародонта в развитии хронического генерализованного пародонтита // Проблемы биологии и медицины. – 2024. – № 1 (151). – С. 366–371.
4. Allanore Y., Simms R., Distler O. et al. Systemic sclerosis // Nat Rev Dis Primers. – 2015. – Vol. 1. – P. 15002.
5. Volkmann E.R., Andréasson K., Smith V. Systemic sclerosis // Lancet. – 2023. – Vol. 401, № 10373. – P. 304–318.
6. Baron M., Hudson M., Tatibouet S. et al. Relationship between disease characteristics and orofacial manifestations in systemic sclerosis: Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study III // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2015. – Vol. 67, № 5. – P. 681–690.
7. Zhang S., Zhu J., Zhu Y. et al. Oral manifestations of patients with systemic sclerosis: a meta-analysis for case-controlled studies // BMC Oral Health. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 250.
8. Sredojevic S., Colak D., Gaspersic R. et al. Periodontal health status in systemic sclerosis patients: systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2024. – Vol. 19, № 2. – P. e0291078.
9. Ciurea A., Stanomir A., Șurlin P. et al. Insights into the relationship between periodontitis and systemic sclerosis based on the new periodontitis classification (2018): a cross-sectional study // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14, № 5. – P. 540.
10. Iordache C., Antohe M.E., Chirieac R. et al. Volumetric cone beam computed tomography for the assessment of oral manifestations in systemic sclerosis: data from an EUSTAR cohort // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1620.
11. Dagenais M., MacDonald D., Baron M. et al. The Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study IV: oral radiographic manifestations in systemic sclerosis compared with the general population // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2015. – Vol. 120, № 2. – P. 104–111.
12. Scardina G.A., Pizzigatti M.E., Messina P. Periodontal microcirculatory abnormalities in patients with systemic sclerosis // J Periodontol. – 2005. – Vol. 76, № 11. – P. 1991–1995.
13. Matucci-Cerinic M., Kahaleh B., Wigley F.M. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65, № 8. – P. 1953–1962.
14. Distler O., Distler J.H., Scheid A. et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis // Circ Res. – 2004. – Vol. 95, № 1. – P. 109–116.
15. Lafyatis R. Transforming growth factor β – at the centre of systemic sclerosis // Nat Rev Rheumatol. – 2014. – Vol. 10, № 12. – P. 706–719.
16. Hinz B., Phan S.H., Thannickal V.J. et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling // Am J Pathol. – 2012. – Vol. 180, № 4. – P. 1340–1355.
17. Khan K., Xu S., Nihtyanova S. et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71, № 7. – P. 1235–1242.
18. Ho Y.Y., Lagares D., Tager A.M., Kapoor M. Fibrosis – a lethal component of systemic sclerosis // Nat Rev Rheumatol. – 2014. – Vol. 10, № 7. – P. 390–402.

19. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 11. – P. 1747–1755.
20. Mouthon L., Rannou F., Bérezné A. et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66, № 12. – P. 1651–1655.
21. Junqueira L.C., Bignolas G., Brentani R.R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections // Histochem J. – 1979. – Vol. 11, № 4. – P. 447–455.
22. Papapanou P.N., Sanz M., Buduneli N. et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions // J Periodontol. – 2018. – Vol. 89, Suppl. 1. – P. S173–S182.

ISSN 2181-9300

DOI Journal 10.26739/2181-9300

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ
JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: http://www.tadqiqot.uz/; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: http://www.tadqiqot.uz/; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000