O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

NAZARIY va KLINIK TIBBIYOT JURNALI

JOURNAL of THEORETICAL and CLINICAL MEDICINE

Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

1

ТАШКЕНТ – 2025

Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы обращаться по адресу:
100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз
ответственному секретарю журнала
Тел. +998-71-207-08-17
Fax +998-71-207-08-23
E-mail: immunology2015@mail.ru
Internet: www.jtcm.uz

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

Сдано в набор 01.03.2025. Подписано в печать 14.03.2025.
Формат 50×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 40.
Усл. печ. л. 7,4. Уч. изд.л. 12,2.
Цена договорная.

Минитипография АН РУз
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

ГЕНЕТИКА

GENETICS

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL DISEASES

ПАТОГЕНЕЗ

PATHOGENESIS

ВИЧ-СПИД

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

HIV-AIDS

DERMATOVENEROLOGY

УДК: 612.017.1:575.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (ПИД) ИЛИ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА (ВОИ) В УЗБЕКИСТАНЕ (ОБЗОР)

Исмаилова А.А.[1], Арипова Т.У.[1], Полатова Д.Ш.[2], Касимова М.С.[1], Хабибулаев Ш.З.[1], Адылов Д.Г.[1], Убайдуллаев С.А.[1], Зарифова М.У.[2]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Научно-практический центр детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии Республики Узбекистан

XULOSA

Ushbu sharh maqolasi birlamchi immunitet tanqisligi (PID) yoki tug'ma immunitet xatolari (TIX) bilan og'rigan bemorlarni tashhislash va aniqlashning asosiy immunologik imkoniyatlarini tanishtirish va taqdim etishga bag'ishlangan. Birlamchi immunitet tanqisligini laboratoriya baholash qiyin, ammo bu bemorlarni davolash uchun zarurdir. Bosqichma-bosqich, tizimli test keraksiz testlarsiz to'g'ri tashhis qo'yish uchun muhimdir. Sinovga bunday ko'p bosqichli yondashuv bilan shifokorlar o'z bemorlariga foyda keltiradigan tegishli va yo'naltirilgan qarorlar qabul qilishlari mumkin. Sinov echimlariga o'xshab, ushbu natijalarning talqini har doim bemorning kontekstiga va uning hozirgi klinik holatiga joylashtirilishi kerak. So'nggi bir necha yil ichida immunodiagnostik tadqiqotlarda ko'plab yangi yangiliklar paydo bo'ldi va ufqda yangi protokollar paydo bo'ldi. Zamonaviy diagnostika laboratoriyalari endi hujayra belgilarini baholash bilan cheklanib qolmaydi, balki endi turli xil funktsional tahlillarni amalga oshirishi mumkin. Immunitet tizimi haqidagi bilimlar oshgani sayin, birlamchi immunitet tanqisligini aniqlashga yordam beradigan yangi testlar paydo bo'ladi.

Kalit so'zlar: *tug'ma immunitet xatolari, birlamchi immunitet tanqisligi, immunitet tizimi, klinik ko'rinishlar.*

SUMMARY

This review article is devoted to the introduction and presentation of the main immunological possibilities for the diagnosis and detection of patients with PID or IEI. Laboratory assessment of primary immunodeficiency is difficult, but necessary for the treatment of these patients. Step-by-step, systematic testing is important to make a correct diagnosis without unnecessary testing. Thanks to this multi-level approach to testing, doctors will be able to make appropriate and targeted decisions that will benefit their patients. Like testing decisions, the interpretation of these results should always be placed in the context of the patient and their current clinical situation. There have been many new innovations in immunodiagnostic research over the past few years, and new protocols are looming on the horizon. Modern diagnostic laboratories are no longer limited to the assessment of cellular markers, but can now perform a variety of functional analyses. As knowledge about the immune system expands, new tests will become available to help diagnose primary immunodeficiency.

Keywords: *inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, immune system, clinical manifestations.*

Важность изучения данной проблемы. За последние 25 лет обширные исследования и технологические достижения продвинули научное понимание иммунной системы. Клинические иммунологи смогли извлечь выгоду из этих научных достижений, передавая фундаментальные научные открытия пациентам, тем самым обеспечивая улучшения в диагностике и лечении первичных иммунодефицитов. Классификация первичных иммунодефицитов расширилась в результате этих возросших знаний, и в настоящее время известно более 250 ПИД [1,2,4,7,10]. Врачи могут диагностировать иммунные нарушения гораздо раньше, предоставлять более эффективное и целенаправленное лечение, снижать заболеваемость/смертность пациентов и повышать качество жизни своих пациентов [3,5,6,8,12,15].

Приблизительно 50–60 % всех выявленных первичных иммунодефицитов вызваны дефектами выработки антител [2,9,13,16,19,22]. Гуморальные дефекты также связаны с повышенной частотой развития аутоиммунитета, энтеропатии, гранулематозного заболевания и лимфоцитарного инфильтрата легких

[4,5,9,13,18]. Так, наиболее важными первоначальными скрининговыми тестами при подозрении на гуморальный иммунодефицит являются оценки количественных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM и IgE) [11,22,24,27,29]. Крайне важно, чтобы результаты этих тестов сравнивались с нормальными значениями, скорректированными по возрасту, особенно у детей. В целом, гипогаммаглобулинемия определяется, когда значение составляет менее двух стандартных отклонений ниже нормы, скорректированной по возрасту. Кроме того, агаммаглобулинемия определяется при уровне IgG менее 100 мг/дл. Если обнаруживается любой из этих признаков, следует провести дальнейшее иммунологическое обследование [10,12,24,28].

Поскольку специфичность антител так же важна, как и уровни иммуноглобулинов, оценка титров специфических антител также имеет решающее значение при оценке предполагаемого гуморального иммунодефицита.

Если первоначальный скрининг количественных уровней антител или специфической продукции антител дает тревожные результаты, можно провести дополнительное тестирование, например, проточную цитометрию для оценки количества и созревания лимфоцитов или генетическое тестирование на мутации, вызывающие гуморальные дефекты. Наконец, в некоторых медицинских центрах доступны другие методы тестирования, которые позволяют оценить дефекты сигнализации В-клеток и проблемы с биосинтезом иммуноглобулинов [5,17,21,25].

Одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к значительному гуморальному дефициту, является общий вариабельный иммунодефицит (ОВИН). Для диагностики ОВИН требуется низкий уровень IgG с низким уровнем IgA и/или IgM, а также дефектный ответ антител на вакцинацию [2,7,14,19].

Проточная цитометрия может использоваться для оценки состояния созревания В-лимфоцитов на основе экспрессии IgM, IgD, CD27 и CD38. Зрелые, наивные В-лимфоциты экспрессируют IgM и IgD, но не экспрессируют CD27 и CD38. После активации антигена В-лимфоциты повышают регуляцию маркера активации/памяти CD27 и становятся В-клетками памяти. Компартмент В-клеток памяти можно далее разделить на те, которые экспрессируют поверхностный IgD (непереключенные В-лимфоциты памяти), и те, которые не экспрессируют поверхностный IgD (переключенные В-лимфоциты памяти). Переключенные В-клетки памяти продуцируют IgG и IgA. Экспрессия CD38 также может быть использована для оценки клеток, секретирующих антитела, и плазматических клеток [3,5,9,16,18,24].

Врожденная агаммаглобулинемия относится к расстройствам, которые могут быть обнаружены до развития инфекционных эпизодов с использованием популяционных программ скрининга путем количественной оценки кругов резекции рекомбинации с делецией каппа (KREC) [9,16,18,24]. Подобно тому, как скрининг кругов резекции репликации Т-клеток (TREC) помог привести к более ранней диагностике расстройств с тяжелой Т-клеточной лимфопенией (т. е. тяжелым комбинированным иммунодефицитом), анализ KREC при рождении имеет потенциал для обнаружения любых врожденных расстройств, влияющих на развитие В-клеток. KREC представляют собой эписомальные фрагменты ДНК, образующиеся в процессе перестройки генов легкой цепи каппа во время развития В-клеток [23,27]. Используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР) пятен крови новорожденных для количественной оценки этих нерепликационных элементов ДНК, можно эффективно выявлять нарушения, которые нарушают развитие В-клеток, такие как Х-сцепленная агаммаглобулинемия, атаксия-телеангиэктазия и синдром разрыва Неймегена [3,14,17,24].

Проточная цитометрия может предоставить некоторые вспомогательные данные, поскольку ранее было показано, что у большой части этих пациентов наблюдается относительное увеличение популяции γδ Т-клеток и неадекватное расширение клонов Т-клеток, что приводит к низкому количеству CD4 + /CD45RA + Т-лимфоцитов у этих пациентов [11,16,18,27].

Т-лимфоциты являются центральным компонентом адаптивной иммунной системы. Дефекты, которые влияют на функцию или количество Т-клеток, препятствуют правильной функции В-клеток, что может привести к дефектной продукции антител и восприимчивости к инфекционным агентам, которые контролируются антителами [2,8,15,26]. Т-клетки необходимы для клеточного иммунитета, который имеет решающее значение для контроля внутриклеточных патогенов, вирусов и оппортунистических инфекций [5,6,18,24]. Активация фагоцитов CD4+ Т-клетками Th1-цитокинами или CD40L позволяет им очищать внутриклеточные патогены, грибки и простейшие. CD8+ Т-клетки необходимы для контроля вирусных инфекций. Пациенты с дефектами Т-клеток испытывают серьезные и частые инфекции кожи, дыхательной системы или желудочно-кишечного тракта. Эти инфекции также могут быть более трудными для лечения с помощью традиционных методов лечения и включают оппортунистические патогены, которые не являются вирулентными у иммунокомпетентного хозяина [4,11]. Когда речь идет о скрытом клеточном иммунном дефекте, одним из наиболее распространенных и наиболее упускаемых из виду элементов лабораторных данных является абсолютное количество лимфоцитов (ALC). ALC следует сравнивать с нормальными значениями, скорректированными по возрасту, поскольку у младенцев количество лимфоцитов намного выше, чем у взрослых [5,8,24,27].

Вторым уровнем оценки предполагаемых дефектов Т-клеток или комбинированных дефектов Т/В-

клеток является подсчет лимфоцитов с помощью проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет различать количество CD4, CD8, естественных киллеров (NK) и B-клеток. Это важно, поскольку невозможно адекватно оценить количество клеток только по общему анализу клеток крови и дифференциалу, поскольку можно пропустить селективный дефицит подмножества лимфоцитов [5,9,18,24]. Иммунофенотипирование особенно полезно при диагностике тяжелого комбинированного иммунодефицита, поскольку картина отсутствующих типов клеток помогает определить имеющийся иммунологический дефект. Хотя низкое количество Т-клеток обычно наблюдается при большинстве дефектов развития Т-клеток, это может быть замаскировано из-за трансплацентарного переноса материнских Т-лимфоцитов. Другим общедоступным тестом, который оценивает функциональный дефект Т-клеток, является тест на кожную гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Это тест, который измеряет клеточно-опосредованную реакцию памяти на ранее обнаруженный антиген [4].

Недавнее внедрение скрининга новорожденных посредством количественной оценки TREC помогло выявить тяжелую Т-клеточную лимфопению в младенчестве [2,6,15,23]. Это позволяет проводить раннюю диагностику и лечение, снижая заболеваемость и смертность.

Исходя из вышесказанного, следует сказать, что первичный скрининг на эти нарушения должен начинаться с общего анализа крови и дифференциального анализа для оценки абсолютного числа нейтрофилов (ANC) и морфологического анализа нейтрофилов. Высокий ANC может наблюдаться в ответ на инфекции, а также при определенных нарушениях адгезии лейкоцитов. Низкий или отсутствующий ANC наблюдается при дефектах, связанных с развитием или созреванием нейтрофилов.

Помимо использования иммунофенотипирования для оценки наличия NK-клеток и цитотоксических Т-клеток, также важно проверить их эффекторную функцию. Это можно сделать, выполнив анализ цитотоксичности, который включает культивирование меченых клеток-мишеней с мононуклеарными клетками периферической крови (PBMC), а затем измерение маркеров гибели клеток, таких как высвобождение радиоактивно меченого хрома или проточный цитометрический анализ маркеров апоптоза (например, аннексина V, 7-ADD) [3,5,19,21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторная оценка первичных иммунодефицитов сложна, но необходима для лечения этих пациентов. Поэтапное, систематическое тестирование важно для постановки правильного диагноза без ненужного тестирования. Благодаря такому многоуровневому подходу к тестированию врачи смогут принимать соответствующие и направленные решения, которые принесут пользу их пациентам. Подобно решениям по тестированию, интерпретация этих результатов всегда должна быть помещена в контекст пациента и его текущей клинической ситуации. За последние несколько лет в иммунодиагностических исследованиях появилось много новых инноваций, и на горизонте маячат новые протоколы. Современные диагностические лаборатории больше не ограничиваются оценкой клеточных маркеров, а теперь могут выполнять разнообразные функциональные анализы. По мере расширения знаний об иммунной системе станут доступны новые тесты, помогающие в диагностике первичных иммунодефицитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML, Franco JL, Gaspar HB. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol. 2015;35(8):696–726.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;5:162.
3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S182–94.
4. Chi CY, Lin CH, Ho MW, Ding JY, Huang WC, Shih HP, Yeh CF, Fung CP, Sun HY, Huang CT, Wu TS, Chang CY, Liu YM, Feng JY, Wu WK, Wang LS, Tsai CH, Ho CM, Lin HS, Chen HJ, Lin PC, Liao WC, Chen WT, Lo CC, Wang SY, Kuo CY, Lee CH, Ku CL. Clinical manifestations, course, and outcome of patients with neutralizing anti-interferon-γ autoantibodies and disseminated nontuberculous mycobacterial infections. Medicine. 2016;95(25):e3927.
5. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. PLoS ONE. 2014;9(6):e100324.
6. Duraisingham SS, Buckland MS, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Secondary antibody deficiency. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(5):583–91.
7. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency—causes and approach to diagnosis. Clin Med. 2016;16(6):571–6.
8. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007;27(5):497–502.

9. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Joint task force on practice parameters, representing the american academy of allergy, asthma & immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1186–205.
10. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. Blood. 2014;124(15):2337–44.
11. Mogensen TH. Primary immunodeficiencies with elevated IgE. Int Rev Immunol. 2016;35(1):39–56.
12. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S297–305.
13. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, Coustan-Smith E, Howard V, Campana D. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. Annu Rev Immunol. 2009;27:199–227.
14. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, Members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(5):1388–93.
15. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(1):38–59.
16. Lehman HK. Autoimmunity and immune dysregulation in primary immune deficiency disorders. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(9):53.
17. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Tang MLK. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015;35(8):727–38.
18. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. Semin Perinatol. 2015;39(3):194–205.
19. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs Accessed 7 Mar 2017.
20. Fleisher TA, Madkaikar M, Rosenzweig SD. Application of flow cytometry in the evaluation of primary immunodeficiencies. Indian J Pediatr. 2016;83(5):444–9.
21. Abraham RS, Aubert G. Flow cytometry, a versatile tool for diagnosis and monitoring of primary immunodeficiencies. Clin Vaccine Immunol. 2016;23(4):254–71.
22. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghonaium A, Al-Saud B, Al-Dhekri H, Arnaout R, Al-Muhsen S, Ades N, Elshorbagi S, Al Gazlan S, Sheikh F, Dasouki M, El-Baik L, Elamin T, Jaber A, Kheir O, El-Kalioby M, Subhani S, Al Idrissi E, Al-Zahrani M, Alhelale M, Alnader N, Al-Otaibi A, Kattan R, Al Abdelrahman K, Al Breacan MM, Bin Humaid FS, Wakil SM, Alzayer F, Al-Dusery H, Faquih T, Al-Hissi S, Meyer BF, Hawwari A. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(6):1780–7.
23. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, Pedergnana V, Moens L, Picard C, Cobat A, Bossuyt X, Abel L, Casanova JL. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(4):957–69.
24. Gallo V, Dotta L, Giardino G, Cirillo E, Lougaris V, D'Assante R, Prandini A, Consolini R, Farrow EG, Thiffault I, Saunders CJ, Leonardi A, Plebani A, Badolato R, Pignata C. Diagnostics of primary immunodeficiencies through next-generation sequencing. Front Immunol. 2016;7:466.
25. Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Treating immunodeficiency through HSC gene therapy. Trends Mol Med. 2016;22(4):317–27.
26. Kuo CY, Kohn DB. Gene therapy for the treatment of primary immune deficiencies. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(5):39.
27. Nahirniak S, Lazarus A. Chapter 4: Immune globlin products. In: clinical guide to transfusion. Canadian Blood Services Professional Education. 2016. https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/immune-globulin-products Accessed 10 Mar 2017.
28. Janssen WJ, Mohamed Hoesein F, Van de Ven AA, Maarschalk J, van Royen F, de Jong PA, Sanders EA, van Montfrans JM, Ellerbroek PM. IgG trough levels and progression of pulmonary disease in pediatric and adult common variable immunodeficiency disorder patients. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(1):303–6.
29. Government of Canada. Canadian immunization guide: part 3—vaccination of specific populations. immunization of immunocompromised persons—congenital (primary) immunodeficiency. https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#p3c7a3 Accessed 8 Mar 2017.

УДК: 616:612.017.11

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (ПИД) ИЛИ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА (ВОИ) В УЗБЕКИСТАНЕ (ОБЗОР)

Исмаилова А.А.[1], Полатова Д.Ш.[2], Касимова М.С.[1], Хабибулаев Ш.З.[1], Адылов Д.Г.[1], Убайдуллаев С.А.[1], Зарифова М.У.[2]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Научно-практический центр детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии Республики Узбекистан

XULOSA

Ushbu sharh maqolasi, ayniqsa, O'zbekiston mintaqamizga xos bo'lgan birlamchi immunitet tanqisligi (PID) yoki tug'ma immunitet xatolari (TIX) ning asosiy klinik ko'rinishlari bilan tanishish va taqdim etishga bag'ishlangan. Biz og'ir PID bilan og'rigan bemorlarni nafas olish alomatlari va asoratlari uchun muntazam ravishda tekshirish kerak degan xulosaga keldik. Nafas olish tizimi kattalar va bolalarda turli xil TIX klinik ko'rinishlarining eng keng tarqalgan joyidir. Yuqumli va yuqumli bo'lmagan nafas yo'llarining asoratlari bemorlarning prognozini aniqlaydi. TIX bilan bog'liq kasalliklarni kamaytirish uchun bunday bemorlarda nafas olish asoratlari to'g'risida xabardorlikni oshirish kerak. Tegishli testlar yordamida muntazam tekshiruvlar dastlabki bosqichlarda nafas olish patologiyalarini aniqlashi va mavjud anormalliklarni kuzatish uchun ham ishlatilishi kerak. Umuman olganda, TIX haqida xabardorlikni oshirish tufayli bu bemorlarning prognozi asta-sekin yaxshilanmoqda.

Kalit so'zlar: *tug'ma immunitet xatolari, birlamchi immunitet tanqisligi, immunitet tizimi, klinik ko'rinishlar.*

SUMMARY

This review article is devoted to the introduction and presentation of the main clinical manifestations of PID or IEI, especially characteristic of our region of Uzbekistan. We concluded that patients with severe PID should be regularly screened for possible respiratory symptoms and complications. The respiratory system is the most frequent site of clinical manifestations of various IEI in both adults and children. Infectious and non-infectious respiratory complications determine the prognosis of patients. Awareness of respiratory complications in such patients should be raised to reduce the incidence of IEI. Regular examinations using appropriate tests should identify respiratory pathologies at an early stage and should also be used to monitor existing abnormalities. Overall, the prognosis of these patients is gradually improving due to increased awareness of IEI.

Keywords: *inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, immune system, clinical manifestations.*

Важность изучения данной проблемы. Первичные иммунодефициты или врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) — это генетически-обусловленные заболевания, при которых один или несколько компонентов иммунной системы снижены, отсутствуют или не функционируют должным образом. Группа ПИД включает более 200 различных расстройств и синдромов, и число вновь выявленных и выявленных дефицитов продолжает расти. Их клиническая картина и осложнения зависят от типа дефектов, и существует большая вариабельность в отношениях между генотипами и фенотипами. Также представлена вариация клинической картины в разных возрастных категориях, и дети могут значительно отличаться от взрослых пациентов с ПИД [1,2,5,8].

Респираторные симптомы и осложнения представляют собой значительную причину заболеваемости, а также смертности среди пациентов, страдающих различными формами ПИД, и они наблюдаются как у детей, так и у взрослых. Они могут поражать в первую очередь либо верхние дыхательные пути (например, синусит и средний отит), либо нижние дыхательные пути (пневмония, бронхит, бронхоэктатическая болезнь и интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)). Осложнения со стороны нижних дыхательных путей обычно считаются более важными и также более специфичными для ПИД, и они определяют прогноз для пациентов. Спектр возбудителей обычно демонстрирует типичную картину, характерную для каждой категории ПИД [3,4,6,7,9,10].

Респираторные признаки ПИД можно разделить на инфекционные (инфекции верхних и нижних дыхательных путей) и неинфекционные (бронхоэктазы, злокачественные новообразования и доброкачественная лимфопролиферация). Ранняя диагностика и соответствующая терапия могут предотвратить или, по крайней мере, замедлить развитие и течение респираторных осложнений ПИД [11,12,14,18,20,22].

Самая большая проблема современной иммунологии заключается в установлении диагноза ПИД еще до появления клинических симптомов, чтобы как можно скорее начать правильную терапию и пре-

дотвратить возможные осложнения и последствия нелеченого или ненадлежащим образом леченного заболевания. Группа ПИД становится все более и более гетерогенной, и число вновь распознанных и выявленных дефицитов увеличивается с каждым годом [1,13,15,16,17,19].

Существует много ПИД с неизвестным или не полностью описанным и охарактеризованным генетическим фоном (общий вариабельный иммунодефицит (ОВИН) или селективный дефицит IgA). ПИД обычно являются редкими заболеваниями с общей распространенностью 1:10 000 живорождений. Однако некоторые из ПИД можно обнаружить довольно часто (например, селективный дефицит IgA, дефициты подклассов IgG, дефицит маннозосвязывающего лектина и т.д.) [3,5,7,8,12,18].

Среди всех иммунодефицитов дефицит антител является наиболее частым и составляет примерно 70–75% всех ПИД [14,16,20,21,24,28]. Эти пациенты обычно характеризуются различными респираторными симптомами и осложнениями из-за наследственного иммунного дефекта. У детей респираторные симптомы являются типичным начальным проявлением различных ПИД. С помощью двух простых широко доступных тестов — концентрации сывороточного иммуноглобулина (IgG, IgA, IgM и IgE) и дифференциального подсчета лейкоцитов — можно обнаружить и выявить большинство ПИД. Поэтому эти два простых теста можно в целом рекомендовать в качестве инструментов скрининга ПИД в первичной медицинской помощи [21,23,27,29].

Наиболее значимыми являются следующие признаки [7,15,20,28]: положительный семейный анамнез ПИД, более 2 месяцев антибактериальной терапии при ВОИ с нарушением функции нейтрофилов, задержка развития ± хроническая диарея при Т-клеточных иммунодефицитах, необходимость внутривенной антибактериальной терапии, желудочно-кишечные симптомы и рецидивирующие пневмонии в течение 12 месяцев.

Существуют также некоторые другие потенциально тревожные признаки и осложнения ПИД: аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, оппортунистические инфекции, осложнения после вакцинации живыми ослабленными вакцинами (особенно после вакцинации БЦЖ против туберкулеза), хронические реакции «трансплантат против хозяина» (приживление плода и матери), системный атипичный микобактериоз, стойкий и стойкий дерматит у младенцев, задержка отделения пуповины.

Следует отметить, что респираторные инфекции являются универсальной клинической проблемой и симптомом на протяжении всего детства. Следует различать ребенка с нормальной восприимчивостью к инфекциям, транзиторной повышенной заболеваемостью без каких-либо осложнений и последствий (так называемая физиологическая респираторная заболеваемость) и лиц с повышенной, тяжелой, осложненной респираторной заболеваемостью, которая вызывает возможный иммунный дефект [2,8,12,16]. Респираторные инфекционные осложнения показывают типичный спектр этиологических возбудителей в соответствии с иммунным дефектом.

Преимущественно гуморальные иммунодефициты представляют собой клинически самую важную и самую большую группу ПИД. Их распространенность широко варьируется в разных популяциях и географических условиях. Наиболее частыми дефектами являются: селективный дефицит IgA, дефицит подклассов IgG и дефицит специфических антител. Однако, поскольку частые заболевания обычно клинически проявляются только легкими симптомами, наиболее клинически важным заболеванием из этой категории ПИД является ОВИН, которое обычно проявляется инфекционными симптомами, особенно со стороны дыхательного или желудочно-кишечного тракта, но обычно связано с широким спектром различных неинфекционных осложнений [2,7,19,23,27].

Наиболее распространенным клиническим проявлением преобладающих гуморальных (и комбинированных иммунодефицитов с сопутствующими дефектами антител) являются рецидивирующие и длительные инфекции с участием дыхательных путей, например, риносинусит, средний отит, бронхит, бронхоэктазы и пневмонии. Респираторные инфекции у пациентов с ПИД обычно тяжелые, постоянные, вызванные необычными, атипичными или условно-патогенными микроорганизмами и рецидивирующие по сравнению с инфекциями у пациентов без ПИД [9,15]. Клинические симптомы при гуморальных дефицитах, как правило, возникают после первых 6 месяцев жизни (после исчезновения материнского IgG), однако недавние исследования показывают, что синусно-легочные инфекции могут возникать раньше. Согласно многим исследованиям, клинический анамнез является наиболее важным аспектом для подозрения на диагноз первичного гуморального иммунодефицита. Рецидивирующая пневмония является одним из наиболее частых, важных и характерных признаков первичных гуморальных дефицитов. Пневмонии при дефиците антител обычно вызываются инкапсулированными бактериями: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae и Staphylococcus sp. Поскольку первичный дефицит антител обычно связан также с нарушением выработки специфических антител после вакцинации, этиологическими агентами могут быть также инфекции, предупреждаемые вакцинацией (например, Bordetella pertussis) [3,7].

Комбинированные иммунодефициты Т- и В-клеток обычно представляют собой очень тяжелую форму иммунных дефектов, которая требует скорейшей диагностики и соответствующего лечения [13,37]. Наиболее важным заболеванием из этой категории ПИД является ТКИД, который вызывается дефектами почти в 20 генах. Комбинированный имму-

нодефицит обычно связан с несколькими сложными синдромными иммунодефицитами, которые теперь включены в другие категории ПИД, например, другие четко определенные иммунодефициты (например, иммунодефициты с дефектами репарации ДНК) [23,31,33,37].

Фагоцитарные заболевания вызваны либо уменьшением количества и/или дисфункцией фагоцитов. Эта группа ПИД встречается довольно редко, однако в случае абсцессов органов или глубоких кожных покровов, хронического дерматита, персистирующих грибковых инфекций или задержки отделения пуповины следует подумать о них. Наиболее важным заболеванием из этой категории ПИД являются хронические гранулематозные заболевания (ХГЗ), которые вызваны неспособностью фагоцитов вырабатывать активные формы кислорода для внутриклеточного уничтожения поглощенных микроорганизмов. Другая важная группа фагоцитарных иммунодефицитов представлена различными формами врожденной нейтропении (например, тяжелой врожденной нейтропенией и циклической нейтропенией) [5,23,27,30,32].

Иммунодефициты комплемента считаются самым редким типом ВОИ. Однако, они, вероятно, недооцениваются и недодиагностируются. Существует повышенный риск пиогенных инфекций при дефиците ранних компонентов классического пути (C1–C4). Дефицит терминальных компонентов комплемента (C5–C9) связан с повышенной восприимчивостью к Neisseria sp. Дефицит C3 приводит к серьезным осложнениям, таким как рецидивирующая пневмония (S. pneumoniae), менингит и перитонит [14,18,21,26,34].

Неинфекционные респираторные осложнения ПИД могут быть результатом рецидивирующих легочных инфекций или следствием самого ПИД. Рецидивирующие пиогенные бактериальные легочные инфекции приводят к образованию воздушных ловушек, утолщению бронхиальной стенки, развитию ателектаза и бронхоэктазов [21,28,35,38].

Злокачественные новообразования являются второй по значимости причиной смерти при ПИД после инфекций. Большинство опухолей связано с вирусом Эпштейна-Барр (30–60% случаев) [12,15,20,27,39].

Исходя из вышеизложенного, задержка в диагностике ВОИ приводит к ухудшению прогноза и значительной заболеваемости, особенно рецидивирующим пневмониям, что приводит к структурным повреждениям легких, таким как бронхоэктазы, легочная гипертензия и, в конечном итоге, легочное сердце. Терминальная стадия заболевания легких с развитием легочного сердца и дыхательной недостаточности была задокументирована как наиболее распространенная причина заболеваемости при первичных гуморальных иммунодефицитах. Поэтому пациентов, у которых развиваются хронические респираторные симптомы, следует лечить в многопрофильной команде, включая врача-пульмонолога, поскольку прогрессирование заболевания легких может происходить, несмотря на, казалось бы, оптимальную терапию иммуноглобулинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с тяжелым ПИД должны регулярно обследоваться на предмет возможных респираторных симптомов и осложнений. Дыхательная система является наиболее частым местом клинических проявлений различных ВОИ как у взрослых, так и у детей. Инфекционные и неинфекционные респираторные осложнения определяют прогноз пациентов. Для снижения заболеваемости, связанной с ВОИ, следует повысить осведомленность о респираторных осложнениях у таких пациентов. Регулярные обследования с помощью соответствующих тестов должны выявлять респираторные патологии на ранних стадиях и должны использоваться также для мониторинга уже имеющихся отклонений. В целом, благодаря повышению осведомленности о ВОИ прогноз у этих пациентов постепенно улучшается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Madkaikar M, Mishra A, Ghosh K. Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders. Indian Pediatr (2013) 50:579–86.
2. Puck JM. The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders. Ann N Y Acad Sci (2011) 1246:108–17.
3. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol (2014) 5:162.
4. Bierry G, Boileau J, Barnig C, Gasser B, Korganow AS, Buy X, et al. Thoracis manifestations of primary humoral immunodeficiency: a comprehensive review. Radiographics (2009) 29:1909–20.
5. Touw CM, van de Ven AA, de Jong PA, Terheggen-Lagro S, Beek E, Sanders EA, et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. Pediatr Allergy Immunol (2010) 21:793–805.
6. Hampson FA, Chandra A, Screaton NJ, Condliffe A, Kumararatne DS, Exley AR, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. Clin Radiol (2012) 67:587–95.
7. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? Curr Opin Allergy Clin Immunol (2012) 12:588–94.
8. Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. Recurrent respiratory infections in children – definition, diagnostic approach, treatment and prevention. In: Martin-Loeches I, editor. Bronchitis. Rijeka: InTech (2011). p. 119–48.
9. Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J,

Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from Pleurotus ostreatus) in children with recurrent respiratory tract infections. Int Immunopharmacol (2013) 15:395–9.
10. Jesenak M, Banovcin P, Freiberger T. Hereditary angioedema in paediatric and adolescent age – in centre experience. Lek Obz (2013) 62:245–9.
11. Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol (2014) 134:116–26.
12. Mendieta-Flores E, Del-Rivero-Hernandez LG, Zavala-Perez M, Segura-Mendez NH. Rhinosinusitis and its impact on the quality of life in patients with common variable immunodeficiency. Rev Alerg Mex (2012) 59:60–4.
13. Havlicekova Z, Jesenak M, Freiberger T, Banovcin P. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub (2013). doi:10.5507/bp.2013.011
14. Cant A, Battersby A. When to think of immunodeficiency? In: Curtis N, editor. Hot Topics in Infection and Immunity in Children. New York, NY: Springer Science+Business Media (2013). p. 167–77.
15. Jesenak M, Havlicekova Z, Banovcin P, Stasia MJ. Chronic granulomatous disease caused by a novel mutation in a 2-month-old boy with multifocal splenic abscesses. J Investig Allergol Clin Immunol (2013) 23:137–8.
16. Galindo-Pacheco LV, Amaya-Mejia AS, O'Farrill-Romanillos PM, Del Rivero-Hernandez LG, Segura-Mendez NH. Quality of life in adults with variable common immunodeficiency and bronchiectasis. Rev Alerg Mex (2013) 60: 123–8.
17. Amaya-Mejia AS, O'Farrill-Romanillos PM, Galindo-Pacheco LV, Vargas-Ortega G, Mendoza-Zubieta V, Del Rivero-Hernandez LG, et al. Vitamin D deficiency in patients with common variable immunodeficiency, with autoimmune diseases and bronchiectasis. Rev Alerg Mex (2013) 60:110–6.
18. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB, Strauchen JA, Cunningham-Rundles C. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol (2014) 133:535–42.
19. Bianchi MP, Letovanec I, Spertini F, Nicod LP, Lazor R. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. Rev Med Suisse (2013) 9:2175–80.
20. Chapel H (2012) Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. Clin Exp Immunol 168:58–59.
21. Fried AJ, Bonilla FA (2009) Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. Clin Microbiol Rev 22:396–414.
22. Conley ME, Dobbs AK et al (2009) Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. Annu Rev Immunol 27:199–227.
23. Chase NM, Verbsky JW et al (2012) Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). J Clin Immunol 33:30–9.
24. Chapel H, Lucas M et al (2008) Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 112:277–286.
25. Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C (2012) Janeway's immunobiology, 8th edn. Academic, New York. Paris K, Sorensen RU (2007) Assessment and clinical interpretation of polysaccharide antibody responses. Ann Allergy Asthma Immunol 99:462–464.
26. Kamchaisatian W, Wanwatsuntikul W, Sleasman JW, Tangsinmankong N (2006) Validation of current joint American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and American College of Allergy, Asthma and Immunology guidelines for antibody response to the 23-valent pneumococcal vaccine using a population of HIV-infected children. J Allergy Clin Immunol 118:1336–1341.
27. Ochs HD, Davis SD, Wedgwood RJ (1971) Immunologic responses to bacteriophage phi-X 174 in immunodeficiency diseases. J Clin Invest 50:2559–2568.
28. Orange JS, Ballow M et al (2012) Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 130:S1–S24.
29. Oliveira JB, Fleisher TA (2010) Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 125:S297–S305.
30. Cunningham-Rundles C (2001) Common variable immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep 1:421–429.
31. Warnatz K, Denz A et al (2002) Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(−)IgD(−)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. Blood 99:1544–1551.
32. Baumert E, Wolff-Vorbeck G, Schlesier M, Peter HH (1992) Immunophenotypical alterations in a subset of patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 90:25–30.
33. Wehr C, Kivioja T et al (2008) The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. Blood 111:77–85.
34. Isnardi I, Ng YS et al (2010) Complement receptor 2/CD21- human naive B cells contain mostly autoreactive unresponsive clones. Blood 115:5026–5036.
35. Warnatz K, Schlesier M (2008) Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. Cytometry B Clin Cytom 74:261–271.
36. Salzer U, Maul-Pavicic A et al (2004) ICOS defi-

ciency in patients with common variable immunodeficiency. Clin Immunol 113:234–240.
37. van Zelm MC, Reisli I et al (2006) An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. N Engl J Med 354:1901–1912.
38. Warnatz K, Salzer U et al (2009) B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 106:13945–13950.
39. Borte S, von Dobeln U et al (2012) Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. Blood 119:2552–2555

ГЕНЕТИКА

УДК: 616.98:578.834

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS8084 ГЕНА HLA-DRA НА ТЕЧЕНИЕ ВИЧ1 ИНФЕКЦИИ

Кадиров Ж.Ф.[1], Ризаев Ж.А.[1], Зиядуллаев Ш.Х.[2], Рузибакиева М.Р.[2], Бобоев К.Т.[3], Файзуллаева Д.Б.[4], Маматова М.Н.[1]
[1]Самаркандский государственный медицинский университет,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[3]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, г. Ташкент,
[4]Республиканский центр по борьбе со СПИДом, г. Ташкент

XULOSA

HLA-DRA rs8084 gen polimorfizmi OIV-1 infeksiyasining o'tishiga, yoshga oid xususiyatlarga OIV-1 va OIV-2 infektsiyalanganlar orasidagi CD4+ T-hujayralari darajasiga jiddiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Natijalarga ko'ra, HLA-DRA C/C, C/T va T/T genotiplariga ega bo'lgan OIV-1 bilan infektsiyalanganlarda CD4+ hujayralari darajasi statistic jihatdan sezilarli darajada kamaygan. Bundan tashqari, C/C genotipi bo'lgan shaxslar yuqori CD4% darajasini ko'rsatdilar, genotipning immune darajaga ta'sirini tasdiqlaydi. Ushbu tadqiqot, OIV-1 infeksiyasining rivojlanishini monitoring qilishda va davolashda shaxsiy yondashuvlarni ishlab chiqishda genetic omillarni hisobga olishning ahamiyatini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: *rs8084 polimorfizmi, HLA-DRA, OIV-1, CD4.*

SUMMARY

The rs8084 polymorphism of the HLA-DRA gene may significantly influence the course of HIV infection, age-related characteristics, and the level of CD4+ T-cells in individuals infected with HIV1 and HIV2. The results showed that HIV-1-infected individuals with the HLA-DRA C/C, C/T, and T/T genotypes exhibited a statistically significant decrease in the level of CD4+ cells. Furthermore, individuals with the C/C genotype showed higher levels of CD4%, which confirms the impact of genotype on immune status. This study highlights the importance of considering genetic factors in monitoring HIV infection progression and developing personalized treatment approaches.

Keywords: *rs8084 polymorphism, HLA-DRA, HIV1, CD4.*

Полиморфизм rs8084 гена HLA-DRA может оказывать влияние на течение ВИЧ-инфекции, возрастные особенности и уровни CD4 в крови у инфицированных ВИЧ1 и ВИЧ2. Исследования, связанные с HLA-генами, показывают, что они играют ключевую роль в иммунном ответе на ВИЧ. Ген HLA-DRA кодирует часть молекулы антиген-презентирующего комплекса MHC II, которая участвует в презентации антигенов Т-лимфоцитам, что критично для иммунного ответа на инфекции, включая ВИЧ [8]. Разные аллели гена могут влиять на эффективность распознавания вирусных антигенов и, соответственно, на прогрессию заболевания. Уровень CD4+ Т-клеток является важным маркером иммунной функции у ВИЧ-инфицированных. У людей с определенными аллелями HLA-DRA может наблюдаться лучший иммунный

контроль ВИЧ, что позволяет сохранять более высокие уровни CD4+ клеток в крови на протяжении длительного времени [6].

У людей, инфицированных ВИЧ, влияние полиморфизма rs8084 на определенные аллели могут замедлять прогрессию заболевания в более старшем возрасте, позволяя людям с определенными генотипами сохранять более высокие уровни CD4, даже если они инфицированы в позднем возрасте [5,6], что указывает на более эффективную активацию иммунного ответа с возрастом. ВИЧ2 обычно протекает более медленно, чем ВИЧ1, и в некоторых случаях носители ВИЧ2 могут сохранять нормальные уровни CD4 на протяжении более длительного времени. Это может частично объясняться различиями в полиморфизмах генов HLA, включая rs8084, которые могут способствовать иммунной системе эффективно контролировать вирус [2,3].

Для более точного понимания, как именно полиморфизм rs8084 HLA-DRA влияет на ВИЧ1-инфицированных, необходимо провести исследования, чтобы установить, как различные аллели гена HLA-DRA rs8084 коррелируют с клиническими исходами, такими как прогрессия заболевания, уровни CD4 и возрастные характеристики [1,8].

Течение ВИЧ-инфекции делится на несколько фаз, которые характеризуются различными клиническими признаками и уровнями вирусной нагрузки. Эти фазы могут различаться по продолжительности и интенсивности проявлений у разных людей [4,7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Молекулярно-генетическая часть работы выполнялись на базе РНПМЦ гематологии МЗ РУз., в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий (рук. проф. Каримов Х.Я.).

Генотипирование полиморфных участков гена rs8084 гена HLA-DRA проведено методом полимеразной цепной реакции ПЦР-ПДРФ с аллель-специфичными праймерами GeneScript Biotechnology Co., Ltd. (China) для HLA-DRA rs8084 (№ кат. SC1516 DNAOligo HLA-DRA rs8084). Нуклеотидные последовательности и оценки характеристик олигопраймеров этих генов проводили с использованием пакет программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США).

Таблица 1

Маркеры SNP HLA-DRA

Полиморфизмы	Праймеры
rs8084	TTGCAGGAGTAGACAAAGTA CTGTTCAAGTGGGGTGGTCA

Каждая реакционная смесь объемом 25 мкл при постановке ПЦР включала смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов 10 М 0,5 мкл, 1 е.а. Taq-ДНК-полимеразы, 10 х буфер Gold Star 0,5 мкл, MgCl2 10мМ 1,5 мкл, 0,1 мкМ каждого праймера и 1 мкл геномной ДНК в концентрации 0,1 мкг/мл.

В соответствии инструкции производителя для каждого гена были определены на основании интенсивности и сочетания полос амплифицированных фрагментов.

Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах было изучено с использованием логистического регрессионного анализа и с проверкой на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Учитывали соответствие больных и лиц контрольной группы по полу и возрасту. Статистически значимыми считали различия при $p< 0,05$.

В качестве материала для контрольной группы использованы препараты геномной ДНК, как выделенные самостоятельно, так и хранящиеся в банке ДНК отдела молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии МЗ РУз.

Контрольная выборка состояла из 83 условно-здоровых доноров узбекской национальности, соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе лиц ($p>0.05$) в возрасте от 15 до 57 лет, не связанные родственными узами, без клинических признаков ВИЧ-инфекции и наследственной отягощенности по данному заболеванию. Всего обследовано 143 пациента с диагнозом ВИЧ1 в возрасте от 14 до 66 лет. Все участники исследования подписали информированное согласие, генотипирование HLA-DRA rs8084 проведено у 63 ВИЧ1 инфицированных лиц.

Относительное содержание иммунорегуляторной субпопуляции Т-лимфоцитов определяли с помощью моноклонального антитела CD4 производства Института иммунологии МЗ РФ (Москва) в лаборатории Самаркандского областного центра по борьбе со СПИДом методом розеткообразования с эритроцитами человека 0(1) группы крови, сенсибилизированными in vitro соответствующими моноклональными антителами. Контрольную группу составили данные образцов проходившие проверку состояния показателя CD4% в Самаркандском областном центре по борьбе со СПИДом. Содержание CD4% исследовано у 143 ВИЧ1 инфицированных больных.

Для оценки полученных результатов и проведения статистической обработки данных в данной работе использовался пакет программ MicrosoftExcel, и в статистическом программном пакете Arlequin 3.5.2. и ряд формул, приведенных ниже.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований по распределению больных ВИЧ1 по стадиям заболевания в зависимости от возрастных групп приведены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных ВИЧ по стадиям заболевания и возрастным группам

Стадия ВИЧ1	Возрастные группы n=143				
Стадия I: 18-61	18-25 n=2	25-50 n=7	50≤ n=3	-	-
Стадия II:18-65	18-25 n=2	25-30 n=3	30-40 n=8	40≤ n=15	
Стадия III:14-59	14-20 n=43	21-25 n=9	25-30 n=6	31-35 n=4	35≤ n=24
Стадия IV:19-65	19-35 n=6	35≤n=11	-	-	-

Таблица 2 представляет распределение ВИЧ1, инфицированных по стадиям заболевания и возрастным группам.

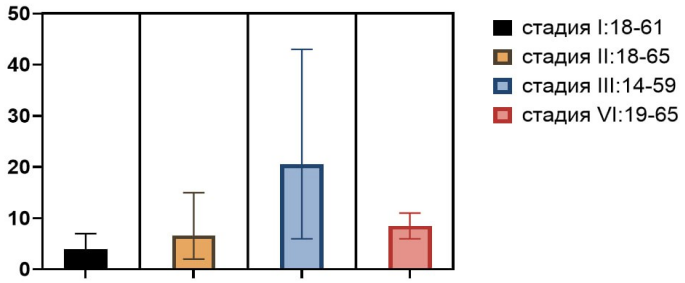


Рис. 1. Больные ВИЧ1 по стадиям заболевания и возрастным группам.

Первая стадия острая фаза первоначальная или остроинфекционная фаза характеризуется высокой вирусной нагрузкой, у большинства людей наблюдается синдром острых ретровирусных инфекций, схожий с симптомами гриппа или простуды: лихорадка, усталость, увеличение лимфоузлов, боль в горле, кожные высыпания, головная боль. Иммунная система ещё не разработала полноценный ответ на вирус, но начинают вырабатываться антитела. Период длительности составляет 2-4 недели после заражения. Как видно из таблицы 1 в исследованной группе с начальной стадией заболевания возраст инфицированных лиц составил от18-61 лет из них, 18-25 лет 2 больных ВИЧ1 инфицированных и от 25-50 лет 7 лиц инфицированных ВИЧ1, 50 лет и старше 3 больных состояли в стадия 1 из исследованной группы (рис.1.).

Стадия вторая латентная фаза клиническое латентное состояние, длительность периода составляет от 2 до 15 лет, в среднем 8-10 лет. Симптомы могут отсутствовать или быть минимальными, но вирус продолжает активно размножаться в организме. Иммунная система функционирует относительно нормально, количество CD4 клеток постепенно уменьшается. Вирусная нагрузка остается на низком уровне. Если не проводится антиретровирусная терапия, иммунный ответ продолжает ослабевать, и человек может стать уязвимым для других инфекций. В исследованной группе в таблице 1, лица инфицированные ВИЧ1 в промежуточной стадии заболевания находились лица от 18-65 лет, из них в группе от 18-25 лет 2 больных, от 25-30 лет 3 ВИЧ1 инфицированные, от 30-40 лет 8 больных и 40 лет и старше 15 больных состояли в 2 стадии заболевания.

Третья стадия симптоматической ВИЧ-инфекции, период длительности может наступить через несколько лет, если не проводится лечение. На этой стадии уровень CD4 клеток значительно снижается, и иммунная система становится ослабленной. Появляются симптомы, такие как хроническая усталость, потеря веса, диарея, ночные поты, увеличение лимфатических узлов. Больные ВИЧ1 становятся уязвимыми к различным бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, а также к оппортунистическим заболеваниям. В исследованной группе выявлено 86 больных ВИЧ1 с тяжелой стадией заболевания, возраст больных составил от 14-59 лет. Исследования по группам показывают от 14-20 лет самая большая численность инфицированных 43 человека, в группе от 21-25 лет составили 9 больных, от 25-30 лет 6 больных и от 31-35 лет 4 ВИЧ1 инфицированных, 35 лет и старше 24 ВИЧ1 инфицированных больных. Таким образом, в исследованной группе самая большая численность заболевших находились на третьей стадии заболевания в группе от 14 до 20 лет у молодых возрастных лиц.

На четвертой стадии СПИДа синдром приобретенного иммунного дефицита, период длительности которой составляет 10-15 лет после заражения, в исследованной группе ВИЧ1 инфицированных лиц находились всего 17 больных, от 19-65 лет. Из них 6 больных составляли возрастную группу от 19-35 лет, 11 больных от 65 лет старшую возрастную группу. Четвертая стадия заболевания характеризуется снижением уровня CD4 клеток до критического уровня менее 200 клеток/мм^3. Наличием оппортунистических инфекций или редких видов рака, таких как пневмоцистная пневмония, туберкулез, криптококковый менингит, саркома Капоши и других заболеваний. У больных СПИДом наблюдаются тяжелые осложнения, такие как нарушение работы многих органов и систем.

Таким образом, данные, приведенные в таблице 2 показывают количество больных на разных стадиях ВИЧ1 в зависимости от возрастных групп, большое количество ВИЧ1 инфицированных относятся к III стадии заболевания в возрасте 14-35 лет.

Таблица 3

Распределения частот аллелей и генотипов гена HLA-DRA, rs8084 у лиц узбекской популяции Самаркандской области

Генотип	Больные n=63	Больные%	Контроль n=83	Контроль%	χ^2	RR (95%CI)*
C	97	76,98	160	96,38	25.558 (p=0)	0.05 >0.125> 0.313
T	29	23,01	6	3,61		3.195 >7.973> 19.896
C/C	45	71,3	77	93,3	11.877 (p=0.000568)	0.072 >0.195> 0.527
C/T	7	11,4	6	6,6	0.665 (p=0.414634)	0.511 >1.604> 5.033
T/T	11	17,3	0	0	15.673 (p=0.001)	2.11 >36.58 > 633.95

Примечание:p≤0,001, p≤0,000568 по сравнению с контрольной группой

В таблице 3 показано, в группе больных генотип С встречается в 76,98% случаев, а в контрольной группе в 96,38%. Это свидетельствует о значительном снижении частоты данного генотипа у больных по сравнению с контрольной группой. Критерий хи-квадрат $\chi2 = 25.558$, p=0 указывает на статистически значимую разницу между группами, что подтверждается очень низким значением p. Однако, значение отношения рисков RR с интервалом доверия 0.05>0.125>0.313 указывает на слабое влияние генотипа С на заболевание.

Генотип Т имеет заметно более низкую частоту в контрольной группе 3,61%, по сравнению с группой больных 23,01%, что доказывает о связи генотипа Т может с более высоким риском заболевания. Отношение рисков для Т, RR=3.195, 95% CI>7.973>19.896 также подтверждает высокую степень вероятности ассоциации генотипа Т с развитием заболевания. Для генотипа С/С наблюдается значительное преобладание в контрольной группе 93,3%, в то время как в группе больных его частота составляет 71,3%, различие оказалось статистически значимым $\chi2 = 11.877$, p=0.000568.

Генотипы С/Т и Т/Т показали разные результаты, генотип С/Т не дает статистически значимой разницы p=0.414634, в то время как генотип Т/Т значительно реже встречается в контрольной группе, что подтверждается $\chi2 = 15.673$ p=0.001 и высоким значением RR 2.11>36.58 >633.95, указывающим на сильную ассоциацию этого генотипа с заболеванием.

Данные, представленные в таблице 2, показывают, что генотипы С и Т играют значимую роль в развитии заболевания. Особенно стоит отметить значительное преобладание генотипа Т в группе больных, что может свидетельствовать о его связи с повышенным риском заболевания. Различия в частоте генотипов С/С и Т/Т также подчеркивают их возможную роль в патогенезе.

Эти данные подчеркивают возможную роль гена HLA-DRA в иммунной реакции на ВИЧ-инфекцию и могут быть использованы для дальнейших исследований по разработке персонализированных методов профилактики и лечения ВИЧ. В целом, результаты данного исследования подтверждают важность изучения полиморфизма гена HLA-DRA как потенциального маркера для оценки риска ВИЧ-инфекции в разных этнических группах. Наличие значимых ассоциаций между различными генотипами HLA-DRA rs8084 и исследуемыми признаками/заболеваниями в узбекской популяции Самаркандской области может указывать на генетическую предрасположенность к определенным состояниям, таких как иммунные или воспалительные заболевания. Генотипы Т/Т, а также определенные гетерозиготы, такие как С/Т, показывают высокий риск, что требует дальнейших исследований для установления конкретных механизмов, лежащих в основе этих ассоциаций.

Данные исследования ВИЧ1 инфицированных лиц, по стадиям заболевания, в зависимости от уровня CD4% в сравнении с контрольной группой приведены в таблице 4.

Таблица 4

Содержания уровня CD4% у ВИЧ1 инфицированных в зависимости от стадии заболевания

стадия ВИЧ1	ВИЧ1 инфицированные n=143	больные ВИЧ1 CD4%	контрольная группа CD4% n=83
стадия I	n=12	15,4±2,4**	33,7±0,20
стадия II	n=28	18,7±4,7**	
стадия III	n=86	18,8±5,1**	
стадия IV	n=17	15,23±2,1**	

Примечание: **p≤0,01 по сравнению с контрольной группой

По данным таблицы 4 видно, у ВИЧ1 инфицированных лиц в первой стадии заболевания (n=12) средний уровень CD4% составляет 15,4 ± 2,4%, в то время как в контрольной группе показатель CD4% составил

33,7 ± 0,2%, у лиц ВИЧ1 инфицированных во второй n=25 и в третьей стадии заболевания n=88 уровень CD4% составил низкие показатели 18,7 ± 4,7%, 18,8 ± 5,1% по сравнению с контрольной группой. Лица находившиеся на четвертой стадии заболевания имели низкие показатели CD4% у больных ВИЧ 15,23 ± 2,1% по сравнению с контрольной группой.

Исследованная группа показывает снижение уровня CD4% во всех стадиях ВИЧ1 инфицированных лиц по сравнению с контрольной группой 33,7 ± 0,2%. На более ранних I, II стадиях заболевания уровень CD4% относительно выше, чем на поздних стадиях III и IV.

В таблице 4 видно, что по мере прогрессирования заболевания уровень CD4% у больных ВИЧ1 снижается, что является характерным признаком ослабления иммунной системы.

Таблица 5

Взаимосвязь полиморфизма HLA-DRA с уровнем CD4% в зависимости от стадии ВИЧ1 инфекции

HLA-DRA генотип n=63	Возраст	Стадия ВИЧ1	CD4% ВИЧ1 инф.n=143	CD4% контрольная группа n=83	P
C/C n=45	18-65	I-IV	17,4±2,4**	34,8±0,21	p≤0,01
C/ T n=7	14-65	II, III, IV	16,5±3,2**	31,7±0,18	p≤0,01
T/T n=11	18-59	II, III	14,8±2,1**	-	p≤0,01

Примечание: **p≤0,01 по сравнение с контрольной группой и с исследуемыми группами

Таблица 5 представляет данные о пациентах с ВИЧ1, распределённых по генотипу HLA-DRA C/C, C/T, T/T, возрасту, стадиям ВИЧ1 и уровням CD4%. В таблице 4 приведены значения уровня CD4% для различных генотипов на разных стадиях ВИЧ1. Из представленных данных видно, лица имеющие генотип C/C, и которые находились от первой до четвертой стадии заболевания в возрастной группе от 18-65 лет имели уровень CD4% 17,4±2,4% по сравнению с здоровыми лицами с генотипом C/C.

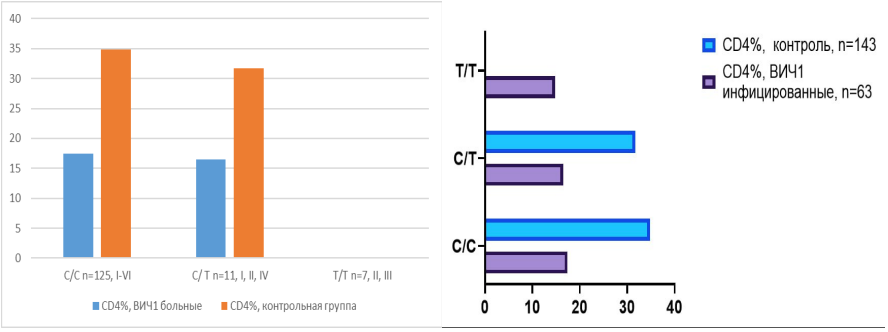


Рис. 2. Полиморфизм HLA-DRA с уровнем CD4% в зависимости от стадии ВИЧ1 инфекции.

Анализ показателя CD4% у лиц с гетерозиготным генотипом C/T HLA- DRA rs8084 в возрасте от 14-65 лет во второй, третьей, четвертой стадии заболевания, показали низкий уровень 16,5±3,2% по сравнению с другими группами, разница показателей имела достоверную значимость (P ≤ 0,05).

Лица, имеющие гомозиготный генотип T/T HLA-DRA rs8084 обнаружены только у ВИЧ1 инфицированных лиц, у лиц на второй и третьей стадии заболевания в возрасте от 18-59 лет уровень CD4% равнялся 14,8±3,1%, разница показателей имела достоверную разницу (p≤0,01).

Анализ данных показывают значительное влияние генотипа HLA-DRA на уровень CD4% у пациентов с ВИЧ1. В частности, лица с генотипом гомозиготным C/C демонстрируют более высокий уровень CD4% 17,4±2,4% по сравнению с лицами имеющими генотипы C/T и T/T, что особенно выражено на более поздних стадиях заболевания. У лиц с гетерозиготным генотипом C/T уровень CD4% составил 16,5±3,2%, а у лиц с генотипом T/T 14,8±2,1%. Все эти различия статистически значимы (p≤0,01), что подтверждает наличие взаимосвязи между генотипом HLA-DRA и уровнем CD4% в зависимости от стадии заболевания (рис.2.). Эти результаты подчеркивают важность учета генетических факторов при оценке иммунного статуса пациентов с ВИЧ1, что может способствовать улучшению методов диагностики и персонализированного подхода к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных о распределении больных ВИЧ1 по стадиям заболевания и возрастным группам можно сделать несколько значимых выводов, которые демонстрируют динамику течения инфекции среди различных возрастных категорий.

Исследование показало, что среди инфицированных ВИЧ1 лиц на ранних стадиях заболевания I и II преобладают молодые люди. На острой стадии I инфекция была выявлена у пациентов в возрасте от 18 до 61 года, среди которых наибольшее количество случаев наблюдается в возрастных группах 25-50 лет. Латентная стадия II, которая характеризуется минимальными симптомами и относительно нормальной функцией иммунной системы, также включает паци-

ентов в возрасте от 18 до 65 лет. Особенно заметно в этой группе большое количество больных в возрасте от 40 лет и старше.

Третья стадия заболевания, симптоматическая фаза, является самой распространённой среди исследуемой группы, в частности среди пациентов в возрасте от 14 до 35 лет. На этом этапе наблюдается снижение количества CD4 клеток, что приводит к ослаблению иммунной системы и повышенной уязвимости к различным инфекциям. Среди больных на III стадии значительно преобладает группа людей от 14 до 20 лет, что свидетельствует о высоком уровне заболеваемости среди молодых людей.

На четвертой стадии заболевания СПИД были зафиксированы 17 случаев, что указывает на относительно низкое количество пациентов, достигших этой тяжёлой фазы заболевания. В данной стадии, как правило, наблюдается критическое снижение числа CD4 клеток и развитие оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония и туберкулез. В исследованной группе большинство больных на IV стадии были в возрасте от 19 до 65 лет.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что ВИЧ1 инфекция наиболее активно развивается среди молодёжи, особенно в возрастной группе от 14 до 35 лет, при этом значительное число пациентов на поздних стадиях заболевания отмечается среди лиц старше 40 лет. Важно подчеркнуть, что адекватная антиретровирусная терапия способствует контролю заболевания и предотвращению его прогрессирования, что даёт пациентам шанс на нормальную жизнь даже в условиях хронической инфекции.

Результаты проведенного исследования показали существенные различия в распределении больных ВИЧ1 по стадиям заболевания в зависимости от возрастных групп. Наибольшее количество инфицированных пациентов наблюдается на третьей стадии заболевания симптоматической ВИЧ-инфекции, в основном среди молодежи в возрасте 14-35 лет. Это подчеркивает важность раннего выявления и начала лечения, особенно среди молодого населения, которое является основной группой риска.

Анализ уровня CD4% в зависимости от стадии заболевания выявил постепенное снижение этого показателя по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции. В первых стадиях I и II уровень CD4% был выше, в то время как на более поздних стадиях III и IV наблюдается значительное его снижение, что свидетельствует о постепенном ослаблении иммунной системы.

Кроме того, исследование взаимосвязи полиморфизма HLA-DRA с уровнем CD4% показало, что генотип HLA-DRA имеет влияние на иммунный ответ. Лица с генотипом C/C продемонстрировали более высокие значения CD4%, чем больные с генотипами C/T и T/T, особенно на поздних стадиях заболевания. Эти данные подчеркивают важность генетических факторов для оценки иммунного статуса пациентов с ВИЧ1 и могут способствовать разработке персонализированных подходов к лечению.

Таким образом, результаты исследования подтверждают необходимость учета возраста, стадии заболевания и генетических факторов при диагностике и лечении ВИЧ-инфекции, что может способствовать улучшению качества жизни пациентов и повышению эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging // Annu Rev Med. – 2011. – Vol. 62. – P. 141-155. DOI: 10.1146/annurev-med-042909-093756. Published in final edited form as: Annu Rev Med.
2. Fukui S.M., Piggott D.A., Erlandson K.M. Inflammation strikes again: Frailty and HIV // Curr HIV/AIDS Rep. – 2018. – Feb. – Vol. 15, № 1. – P. 20-29. DOI: 10.1007/s11904-018-0372-5.
3. Hassan A.S., Hare J., Gounder K., Nazziwa J., Karlson S., Olsson L., Streatfield C., Kamali A., Karita E., Kilembe W., Price M.A., Borrow P., Björkman P., Kaleebu P., Allen S., Hunter E., Ndung’u T., Gilmour J., Rowland-Jones S., Esbjörnsson J., Sanders E.J. A stronger innate immune response during hyperacute human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection is associated with acute retroviral syndrome // Clin Infect Dis. – 2021. – Sep 7. – Vol. 73, № 5. – P. 832-841. DOI: 10.1093/cid/ciab139.
4. Klotz S.A., Bradley N., Smith S., Ahmad N. HIV infection-associated frailty: The solution for now is antiretroviral drugs: A perspective // J Int Assoc Provid AIDS Care. – 2019. – Jan-Dec. – Vol. 18. – Article 2325958219831045. DOI: 10.1177/2325958219831045.
5. Langford S.E., Ananworanich J., Cooper D.A. Predictors of disease progression in HIV infection: A review // AIDS Research and Therapy. – 2019. – [s.l.]. – Vol. 16. – P. 1-10. DOI: 10.1186/s12981-019-0223-1.
6. Matern B.M., Olieslagers T.I., Voorter C.E.M., Groeneweg M., Tilanus M.G.J. Insights into the polymorphism in HLA-DRA and its evolutionary relationship with HLA haplotypes // HLA. – 2020. – Feb. – Vol. 95, № 2. – P. 117-127. DOI: 10.1111/tan.13730. Epub 2019 Nov 10.
7. Pirrone V., Libon D.J., Sell C., Lerner C.A., Nonnemacher M.R., Wigdahl B. Impact of age on markers of HIV-1 disease // Future Virol. – 2013. – Jan. – Vol. 8, № 1. – P. 81-101. DOI: 10.2217/fvl.12.127. Published in final edited form as: Future Virol. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 81-101.
8. Shams H., Hollenbach J.A., Matsunaga A., Mofrad M.R.K., Oksenberg J.R., Didonna A. A short HLA-DRA isoform binds the HLA-DR2 heterodimer on the outer domain of the peptide-binding site // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2022. – Vol. 719. – Article 109156. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109156.

УДК: 618.3-089.888.61:575.174

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР)

Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Maqsad. *Preeklampsiyaning molekulyar-genetik markerlari haqidagi adabiy ma'lumotlarni umumlashtirish, ularning kasallik xavfini bashorat qilishdagi o'rni va PE rivojlanishiga ta'sir qilish mexanizmlari.*

Material va usullar. *Oxirgi 10 yil ichida PubMed, eLIBRARY, Cochrane va Scopus ma'lumotlar bazalari bo'yicha adabiy manbalarga sharh qilindi. Qidiruv kalit so'zlar bo'yicha amalga oshirildi: preeklampsiya, genlarning polimorfizmi. Qidiruv natijasida preeklampsiyaning genetic prediktorlari muammosi bo'yicha 26 ta adabiy manba olindi.*

Natijalar. *Adabiyot ma›lumotlarini tahli lqilish, preeklampsiyaning molekulyar- genetic markerlari bilan bir nechta genetic omillar ushbu kasallikning rivojlanishi bilan bog›liq bo›lishi mumkinligini ko›rsatdi. Eng ko›p e›tibor immune tizimi, endotelyal disfunktsiya va qon bosimini boshqarish bilan bog›liq genlar polimorfizmlariga qaratilgan. Masalan, VEGF, ACE, MTHFR va boshqa genlardagi o›zgarishlar preeklampsiyaning patogenezida muhim rol o›ynaydi. Ushbu markerlar, ayniqsa yuqori xavf guruhi bo›lgan homilador ayollarda kasallik xavfini bashorat qilishda foydalanish mumkin. Molekulyar- genetic yondashuv, preeklampsiyani kuzatish va profilaktikasini yaxshilashga qaratilgan diagnostic va prognoz vositalarini ishlab chiqish uchun yuqori potensialga ega.*

Kalit so'zlar: *preeklampsiya, molekulyar biomarkerlar, genetic omillar, erta diagnostika, homiladorlikda asoratlar.*

SUMMARY

Objective. *To summarize the literature data on molecular-genetic markers of preeclampsia, their role in predicting the risk of the disease, and mechanisms of influence on the development of PE.*

Materials and methods. *A review of literary sources was conducted using the databases PubMed, eLIBRARY, Cochrane, and Scopus over the past 10 years. The search was conducted using the keywords: preeclampsia, gene polymorphism. As a result of the search, 26 literary sources on the problem of genetic predictors of preeclampsia were obtained.*

Results. *The analysis of literature data showed that several genetic factors may be associated with the development of preeclampsia through its molecular-genetic markers. The most attention is given to polymorphisms of genes related to the immune system, endothelial dysfunction, and blood pressure regulation. For example, changes in the VEGF, ACE, MTHFR genes, and others play a key role in the pathogenesis of preeclampsia. These markers can be used to predict the risk of the disease in pregnant women, especially in those with a higher risk. The molecular-genetic approach holds great potential for the development of diagnostic and prognostic tools that can improve monitoring and prevention of preeclampsia.*

Keywords: *preeclampsia, molecular biomarkers, genetic factors, early diagnosis, pregnancy complications.*

В последние годы особое внимание уделяется молекулярно-генетическим предикторам, способным прогнозировать риск развития ПЭ, что способствует разработке более эффективных стратегий профилактики и лечения. Генетическая предрасположенность к гестозу была впервые описана в 1968 году Chesley, который обнаружил, что риск заболевания значительно выше у женщин, чьи матери или сестры страдали этим заболеванием. В последующие годы подтвердилось, что генетический компонент может составлять до 50% всех факторов риска. Частота гестоза варьирует в зависимости от расы и этнической принадлежности. Например, среди белых женщин частота составляет 3,71%, среди чернокожих – 3,97%, среди китайцев – 1,44%, среди японцев – 1,84%, а среди филиппинцев – 2,88%. Эти данные подчеркивают важность генетических факторов, влияющих на риск развития ПЭ [2,6]. Современные исследования показывают, что несколько групп генов, отвечающих за метаболизм, иммунный ответ, коагуляцию, сосудистую функцию и воспаление, играют ключевую роль в развитии преэклампсии. Взаимодействие этих генов влияет на функционирование плаценты, сосудистую реактивность и иммунный ответ, что может привести к гипертензии, протеинурии и органным повреждениям. Генетические маркерами преэклампсии является данные гены [9,12].

Гены метаболизма: GSTM1, GSTT1, GSTP1, EPHX1, CYP1A1. Гены, связанные с детоксикацией и метаболизмом веществ, могут влиять на уровень окислительного стресса и воспаление, что в свою очередь нарушает сосудистую функцию и способствует развитию преэклампсии. Например, дефекты в генах GSTM1 и CYP1A1 могут нарушать де-

токсикацию токсичных веществ, что увеличивает воспаление и окислительный стресс. Это ведет к ухудшению сосудистого здоровья, нарушению ангиогенеза и развитию гипертензии. Zhao et al. (2015) показали, что полиморфизмы в этих генах повышают вероятность сосудистых нарушений, что напрямую связано с развитием гестоза. Генотипы гена GSTM1 играют важную роль в предрасположенности к преэклампсии (ПЭ), влияя на детоксикацию, уровень окислительного стресса и воспаление. Женщины с генотипом Del/Del (дефицит гена) имеют обе дефицитные копии GSTM1, что нарушает процессы детоксикации и приводит к накоплению токсичных веществ [1,13,16]. Гетерозиготный генотип Del/+ (одна копия гена GSTM1 дефицитна) снижает способность к детоксикации, что увеличивает риск развития преэклампсии, особенно при стрессе или неблагоприятных внешних факторах. Женщины с нормальным генотипом +/+ (обе копии функционируют нормально) имеют хорошую детоксикацию, что снижает окислительный стресс и воспаление, поддерживая нормальную сосудистую функцию и уменьшая риск преэклампсии. Примерно 50-60% женщин имеют этот генотип, что связано с меньшим риском заболевания [20,21].

Гены иммунной системы: HLA-G, DQA1, DQB1, DRB1. Гены, связанные с иммунной системой, играют важную роль в поддержании иммунной толерантности между матерью и плодом, что является ключевым элементом нормальной беременности. Полиморфизмы в гене HLA-G, который регулирует иммунную толерантность, могут вызывать усиление воспалительных реакций, нарушая нормальное функционирование плаценты. Он снижает активность цитотоксических Т-лимфоцитов и подавляет воспалительные реакции. Однако полиморфизмы в этом гене могут ослаблять его функцию, что нарушает иммунный баланс и способствует развитию преэклампсии. Полиморфизм в HLA-G может быть связан с изменением продукции белка, что нарушает иммунную толерантность к плоду. В исследовании Kovacs et al. (2019) было показано, что аллели HLA-G*0101, которые сопровождаются низким уровнем экспрессии, повышают риск развития преэклампсии. Это происходит из-за снижения способности подавлять иммунный ответ, что ведет к воспалению в плаценте, сосудистой дисфункции и, как следствие, повышенному риску гипертензии и других симптомов ПЭ. Полиморфизмы в генах главного комплекса гистосовместимости, таких как DQA1, DQB1, и DRB1, также влияют на иммунный ответ и могут приводить к активации иммунной системы, что способствует развитию ПЭ [9]. Эти гены изменяют способ распознавания антигенов и реакцию организма на плод, что может способствовать чрезмерной активации иммунных клеток и воспалению. Полиморфизм DQA1*0102 относится к одной из вариаций гена DQA1, который является частью главного комплекса гистосовместимости (MHC). Гены MHC, включая DQA1, участвуют в регулировании иммунного ответа организма [8].

Гены системы свертывания крови: FII и MTHFR. Полиморфизмы в генах FII (A20210G) и MTHFR (C677T) оказывают значительное влияние на развитие преэклампсии через нарушение сосудистой функции и коагуляции. Полиморфизм A20210G в гене протромбина (FII) приводит к повышению уровня протромбина в крови, что увеличивает склонность к тромбообразованию. Это нарушает нормальное кровоснабжение плаценты, создавая условия для развития гипертензии и других признаков преэклампсии. Женщины с генотипами A/G или G/G имеют повышенный риск тромбообразования, что усугубляет сосудистую дисфункцию при преэклампсии. Этот полиморфизм особенно выражен в европейской популяции, где частота аллеля G достигает 1-5% [6,10].

Полиморфизм C677T в гене MTHFR повышает уровень гомоцистеина, что повреждает сосудистую стенку, нарушает кровоснабжение плаценты и способствует развитию гипертензии. Высокий уровень гомоцистеина, связанный с генотипами T/T или C/T, увеличивает восприимчивость к сосудистым заболеваниям, что также повышает риск преэклампсии, особенно в условиях дефицита фолата или внешних стрессовых факторов. В азиатской популяции частота аллеля T составляет около 5-7%. Совместное влияние этих полиморфизмов — повышенный уровень гомоцистеина и нарушение коагуляции — может значительно усугубить сосудистые проблемы, создавая дополнительную нагрузку на сосудистую систему и увеличивая риск развития преэклампсии. Это взаимодействие между изменениями в свертывающей системе и повышенным риском сосудистых заболеваний делает эти генетические маркеры важными предикторами для оценки риска преэклампсии [10,23].

Гены эндокринной системы: ESR1 и INHA. Полиморфизмы в генах ESR1 (эстрогеновый рецептор 1) и INHA (ингибитор альфа) играют ключевую роль в развитии преэклампсии, нарушая сосудистую регуляцию и артериальное давление. Изменения в гене ESR1, такие как полиморфизмы PvuII (T> C) и XbaI (C> T), приводят к повышенной чувствительности к эстрогенам, что нарушает нормальную сосудистую функцию и способствует гипертензии, увеличивая риск преэклампсии. Женщины с определёнными вариантами полиморфизма PvuII и XbaI имеют более высокий риск гипертензии и преэклампсии [4,11,12].

Ген INHA, кодирующий ингибитор альфа, влияет на сосудистый тонус и артериальное давление. Полиморфизмы C1041T и G1447A могут повышать уровень ингибитора альфа, что нарушает сосудистую регуляцию и увеличивает риск гипертензии и преэклампсии. Исследования показали, что полиморфизм C1041T в INHA связан с повышением уровня ингибитора альфа и ухудшением сосудистой регуляции, что способствует гипертензии. Частота этих полиморфизмов варьирует в разных популяциях, например,

для ESR1 PvuII и XbaI частота аллелей составляет 40-50%, а для INHA C1041T — 25-30%, G1447A — 10-20%. Эти изменения влияют на сосудистую регуляцию и увеличивают риск преэклампсии[15,24].

Гены цитокинов и ростовых факторов: IL-10, IL-6, VEGF. Интерлейкин-10 (IL-10) — анти-воспалительный цитокин, играющий роль в регуляции воспалительных процессов. Полиморфизм rs1800896 гена IL-10 может влиять на уровень цитокина и риск преэклампсии (ПЭ). Генотип AA этого полиморфизма ассоциируется с более низким уровнем IL-10 и повышенным риском ПЭ (до 3,38 раза), согласно исследованиям Kamali-Sarvestani и коллег (2014). Однако другие исследования, включая работы Yang и коллег (2020), показывают, что аллель G может снижать уровень IL-10 и повышать риск ПЭ, а мета-анализы (2018) не подтверждают устойчивой связи между rs1800896 и ПЭ. Полиморфизмы rs1800871 и rs1800872 могут быть более точными маркерами риска ПЭ [7,14,18].

Полиморфизм генов интерлейкина-6 (IL-6) действительно может влиять на уровень этого цитокина и, следовательно, на риск развития преэклампсии (ПЭ). Например, исследования показывают, что определенные полиморфные варианты гена IL-6, такие как C-174G, могут коррелировать с повышенным уровнем IL-6 в сыворотке крови. Это, в свою очередь, может увеличивать риск развития воспалительных и аутоиммунных заболеваний, включая преэклампсию [5,7].

Полиморфизм -2578C> A в гене VEGF нарушает ангиогенез и кровоснабжение плаценты, увеличивая риск гипоксии и ПЭ. Частота аллеля A варьируется от 20% до 40% в различных популяциях. Исследование Orozco et al. (2014) показало, что этот полиморфизм снижает уровень VEGF, нарушая кровоснабжение плаценты и увеличивая вероятность ПЭ. Эти полиморфизмы влияют на воспаление, сосудистую функцию и кровоснабжение плаценты, играя важную роль в развитии преэклампсии. Ген VEGF-A кодирует белок, играющий ключевую роль в ангиогенезе и функции эндотелия. Генетические варианты VEGF-A, такие как rs699947, ассоциированы с повышенным риском развития преэклампсии (ПЭ). Например, генотип AA и AC увеличивает риск ПЭ по сравнению с генотипом CC. Изменения уровня белка VEGF могут служить индикаторами ранних стадий развития ПЭ. Полиморфизмы гена VEGF могут удвоить риск развития ПЭ. В одном исследовании было обнаружено, что у беременных с гомозиготным генотипом TT rs3025039 отмечается высокий риск развития тяжёлой ПЭ. Наличие аллеля T rs3025039 у матери и новорожденного значительно увеличивает риск тяжёлой ПЭ [18,14].

Гены сосудистой системы: ACE и AGT. Полиморфизмы в генах сосудистой системы, таких как ACE (ангиотензинпревращающий фермент) и AGT (ангиотензиноген), играют ключевую роль в развитии гипертензии и преэклампсии. Полиморфизм в гене ACE (аллель D в генотипах D/I) связан с повышенной активностью ангиотензиновой системы, что повышает артериальное давление. Генотип DD ассоциирован с более высоким риском преэклампсии. Частота аллеля D составляет 25-30% в европейских популяциях и до 50% в азиатских [3]. Полиморфизм M235T в гене AGT связан с повышенным уровнем ангиотензина II, что увеличивает риск гипертензии и преэклампсии. Частота аллеля T составляет 10-30%, и в азиатских популяциях может достигать 30% [17]. Эти полиморфизмы взаимодействуют, усугубляя сосудистую дисфункцию и способствуя развитию преэклампсии [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — опасное заболевание, которое может привести к осложнениям для матери и плода. Генетическая предрасположенность и молекулярно-генетические факторы, влияющие на воспаление, сосудистую функцию, иммунный ответ и метаболизм, играют ключевую роль в её развитии. Изученные генетические маркеры (например, полиморфизмы в генах метаболизма, иммунной системы, системы свертывания крови и ангиогенеза) важны для предсказания риска ПЭ. Эти маркеры могут нарушать сосудистую регуляцию и повышать воспаление, способствуя развитию гипертензии и других симптомов. Генетические варианты могут помочь в ранней диагностике и профилактике заболевания, особенно у женщин с предрасположенностью. Однако необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов ПЭ и разработки методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn, S. H., et al. (2017). CYP1A1 and EPHX1 gene polymorphisms in preeclampsia: Possible mechanisms and risk prediction. Journal of Korean Medical Science, 32(9), 1524-1531. https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.9.1524
2. Carter, J., & Liu, Y. (2015). Interleukin-6 polymorphisms and preeclampsia: A meta-analysis. American Journal of Reproductive Immunology, 73(4), 320-328. https://doi.org/10.1111/aji.12330
3. Chen, J., et al. (2016). AGT gene polymorphisms and the risk of preeclampsia in Chinese women. Hypertension Research, 39(3), 180-185. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26605755/
4. Degenhardt, T., et al. (2016). Endocrine-related genes and their involvement in preeclampsia: A review of ESR1 and INHA polymorphisms. Reproductive Biology and Endocrinology, 14, 42. https://doi.org/10.1186/s12958-016-0169-2
5. Hossain, M., et al. (2018). Influence of IL-6 and VEGF gene polymorphisms on preeclampsia susceptibility in South Asian populations. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 45(4), 474-480. https://doi.org/10.12891/ceog4563.2018
6. Hossain, M., et al. (2018). MTHFR gene

polymorphisms and preeclampsia risk: A review of clinical studies. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 45(4), 474-480. https://doi.org/10.12891/ceog4563.2018
7. Kamali-Sarvestani, E., & Nazari, N. (2014). Association of IL-10 gene polymorphisms with preeclampsia: A systematic review. Gene, 538(2), 289-295. https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.12.008
8. Kong, L., et al. (2018). IL-10 and HLA-G gene polymorphisms in preeclampsia: A large-scale study of Chinese women. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 228, 93-98. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.07.019
9. Kovacs, G., & Mandáková, M. (2019). HLA-G gene polymorphisms and preeclampsia: A systematic review. Reproductive Biology and Endocrinology, 17(1), 84. https://doi.org/10.1186/s12958-019-0525-0
10. Li, H., & Liu, Y. (2018). MTHFR polymorphism C677T and its association with preeclampsia in Asian populations: A meta-analysis. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 45(2), 206-211. https://doi.org/10.12891/ceog4094.2018
11. Li, X., et al. (2018). INHA gene polymorphisms and preeclampsia risk: A case-control study in Chinese women. Gene, 641, 1-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118892/
12. Li, Z., & Chen, S. (2015). Genetic polymorphisms in immune system genes and their relationship with preeclampsia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 41(2), 238-247. https://doi.org/10.1111/jog.12601
13. Matsuo, M., & Yamaguchi, T. (2021). CYP1A1 gene polymorphisms and preeclampsia in Asian populations. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 47(7), 2410-2416. https://doi.org/10.1111/jog.14649
14. Orozco, L., & López, M. (2014). VEGF gene polymorphisms and the risk of preeclampsia: A case-control study. International Journal of Molecular Sciences, 15(8), 13673-13684. https://doi.org/10.3390/ijms150813673
15. Sharma, P., & Vohra, R. (2017). ESR1 gene polymorphisms and their role in preeclampsia: Evidence from a case-control study. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 138(2), 115-120. https://doi.org/10.1002/ijgo.12283
16. Tavakkol-Afshari, J., & Mehdizadeh, M. (2020). GSTM1 polymorphism and preeclampsia susceptibility: A systematic review and meta-analysis. Journal of Hypertension, 38(9), 1692-1700. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002482
17. Wang, Z., Zhang, Y., & Liu, Y. (2016). Associations between polymorphisms in immune-related genes and preeclampsia risk. Journal of Human Genetics, 61(12), 1013-1020. https://doi.org/10.1038/jhg.2016.99
18. Yang, W., & Zhang, Z. (2020). IL-10 polymorphisms and their association with preeclampsia risk: A meta-analysis. Journal of Reproductive Immunology, 139, 103131. https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.103131
19. Yang, Y., & Wang, J. (2016). AGT gene polymorphisms and preeclampsia risk: A systematic review. Journal of Human Hypertension, 30(9), 529-535. https://doi.org/10.1038/jhh.2016.26
20. Zhao, J., et al. (2018). Polymorphisms in the CYP1A1 gene and their association with oxidative stress and inflammation in the development of hypertension and preeclampsia. Journal of Hypertension and Pregnancy, 37(5), 1123-1131.
21. Zhao, X., Liu, W., & Zhang, L. (2015). GSTM1 and CYP1A1 gene polymorphisms and susceptibility to preeclampsia: A meta-analysis. Pregnancy Hypertension, 5(3), 268-273. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.03.006
22. Zhao, X., et al. (2020). EPHX1 polymorphisms and their association with oxidative stress in preeclampsia: A case-control study in Northeast China. American Journal of Reproductive Immunology, 83(4), e13213. https://doi.org/10.1111/aji.13213
23. Zhang, L., et al. (2017). FII gene polymorphisms and their impact on preeclampsia risk: Meta-analysis. Journal of Hypertension, 35(3), 492-500. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001243
24. Zhang, S., Wang, Y., & Xu, X. (2020). Association of INHA gene polymorphisms with preeclampsia in Chinese women. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 252, 178-183. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.040

УДК 641.5:614.2

КУЛИНАРНЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: УЗБЕКСКАЯ КУХНЯ В ФОКУСЕ

Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г.
Республиканский специализированный научно практический центр кардиологии МЗ РУз

XULOSA

Maqsad. *Yurak-qon tomir kasalliklari bo'lgan bemorlar orasida oziqlanish qiziqishlarini tahlil qilish, ayniqsa O'zbek taomlari bilan bog'liq.*

Materiallar va usullar. *Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy- amaliy tibbiy markazi kardiologiyasida yurak-qontomir kasalliklari, shu jumladan, o'tkir miokard infarkti o'tkazgan bemorlarning ovqatlanish va turmush tarzini baholash uchun so'rov o'tkazildi. Turli yurak-qontomir kasalliklari bilan og'rigan 203 bemor so'roq qilindi. Namuna ichida erkaklar 46,8% ni, ayollar esa 52,7% ni tashkil etdi (p=0,27). Bemorlarning o'rtacha yoshi 62,16±9,97 yilni tashkil etdi. Bizning tadqiqotimizga ko'ra, o'zbek taomlari asosiy ovqatlanish hisoblanadi, chunki respondentlarning 89,66% uni har kuni iste'mol qiladi. Boshqa Markaziy Osiyo taomlari respondentlarning 32,51% tomonidan haftada 2-3 marta iste'mol qilinadi, evropacha taomlar esa dietada juda kam uchraydi (respondentlarning 47,78%).*

Xulosa. *Yurak-qontomir kasalliklari bo'lgan bemorlar orasida an'anaviy taomlarga bo'lgan qiziqish sezilarli darajada; ammo ular ko'pincha ushbu taomlarni oziqlanish qiymatini oshirish uchun o'zgartirish imkoniyatlari haqida ma'lumotga ega emaslar. Oziqlanishni yaxshilashda kam yog'li ingredientlardan foydalanishni, sabzavotlar proportsiyasini oshirishni va oq donalar o'rniga to'liq donlarni qo'llash bo'yicha tavsiyalarni amalga oshirish umuman sog'liqni yaxshilash va hayot sifatini oshirishga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin.*

Kalit so'zlar: *yurak-qontomir kasalliklari, o'zbek taomlari, oziqlanish tanlovlari, parhez, sog'liqni saqlash.*

SUMMARY

Objective. *To analyze the results of a survey on the culinary preferences of patients with cardiovascular diseases, particularly those associated with Uzbek cuisine.*

Materials and methods. *A survey study was conducted at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology to evaluate the diet and lifestyle of patients with cardiovascular diseases, including those who have experienced acute myocardial infarction. A total of 203 patients with various cardiovascular diseases were interviewed. The gender distribution in the sample was similar, with males constituting 46.8% and females 52.7% (p = 0.27). The average age of the patients was 62.16 ± 9.97 years. According to our study, Uzbek cuisine is the predominant diet among the participants, as 89.66% of respondents consume it daily. Other Central Asian cuisines are consumed 2-3 times a week by 32.51% of respondents, while European cuisine is rarely present in the diet (47.78% of respondents).*

Conclusion. *A significant portion of patients with cardiovascular diseases prefers traditional dishes; however, they are often unaware of the possibilities for modifying these dishes to enhance their nutritional value. Implementing recommendations to use lower-fat ingredients, increase the proportion of vegetables, and substitute white grains with whole grains can significantly affect overall health while improving quality of life.*

Keywords: *cardiovascular diseases, Uzbek cuisine, dietary preferences, diet, healthcare.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться одной из главных причин смертности в мире, по статистике Всемирной организации здравоохранения более 17 миллионов человек умирают от них ежегодно, что составляет 31% всех случаев смерти [8]. Эти заболевания наносят значительный урон не только здоровью населения, но и экономике стран, поскольку требуют значительных затрат на медицинское обслуживание и реабилитацию пациентов.

На фоне растущей урбанизации и изменения стилей жизни стратегически важным становится акцент на факторах риска, способствующих развитию ССЗ. Одним из наиболее значимых из них является неправильное питание, связанное с высоким потреблением насыщенных жиров, соли, сахара и недостатком

фруктов и овощей [3]. Исследования показывают, что смена привычек питания на более здоровые может существенно снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и улучшить общее самочувствие пациента [1].

Кулинарные традиции различных народов обладают значительным влиянием на формирование пищевых предпочтений. Узбекская кухня, богатая ароматами и разнообразием ингредиентов, имеет глубокие корни и традиции, которые отражают культуру и образ жизни народа. На сегодняшний день узбекская кухня включает в себя множество блюд, которые могут быть как полезными, так и вредными для сердечно-сосудистой системы. Однако для достижения оптимального состояния здоровья противопоказания и рекомендации врачей должны быть интегрированы в кулинарные традиции и привычки, что требует адаптации традиционных рецептов [2].

Данная статья направлена на анализ результатов опроса о кулинарных предпочтениях пациентов с ССЗ, в частности, связанных с узбекской кухней. Мы изучим, как популярные традиционные блюда могут быть модифицированы для повышения их питательной ценности и пользы для здоровья сердечно-сосудистой системы. В ходе исследования будут даны рекомендации по адаптации узбекских рецептов, что позволит пациентам не только наслаждаться любимыми блюдами, но и заботиться о своем здоровье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Кардиологии было выполнено опросное исследование с кросс-секционным дизайном, направленное на оценку питания и образа жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая тех, кто перенес острый инфаркт миокарда (ОИМ). Разработан структурированный опросник, который позволяет комплексно оценить фактическое питание, приверженность рекомендациям, наличие вредных привычек, физическую активность, а также степень приверженности пациента к традиционной среднеазиатской кухне. Это дает возможность разработать индивидуальные рекомендации по коррекции образа жизни с учетом национальных особенностей. Критерии включения: пациенты с диагнозом острый инфаркт миокарда и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированные в кардиологические отделения. Возрастная группа – 30-80 лет. Критерии исключения: Пациенты с острыми и хроническими заболеваниями, не связанными с сердечно-сосудистой системой; пациенты, не способные заполнить опросник (сильно сниженные когнитивные функции и т.д.). Опрос проводился в стационарных условиях в кардиологических отделениях больниц. Пациенты приглашались принять участие в опросе во время их пребывания в больнице, и им предоставлялась информация о целях исследования. Информированное согласие получалось от всех участников перед началом опроса. Опрос проводился медицинскими работниками, обученными адекватно задавать вопросы и обеспечивать конфиденциальность данных.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением программного обеспечения Statistica 12.0 и MS Excel 2019. Для анализа непараметрических показателей использовалась четырехпольная таблица и критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

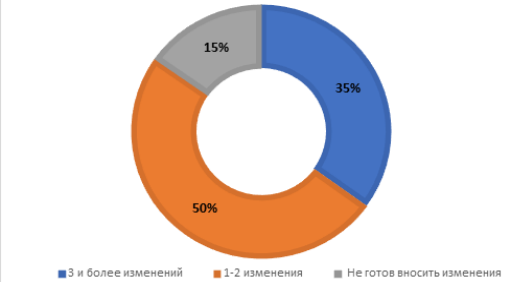
Было опрошено 203 пациента с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Количество мужчин и женщин в выборке практически не различалось: 46,8% составили мужчины, 52,7% - женщины, P = 0,27. Средний возраст пациентов составил 62,16 ± 9,97 лет. Основную массу пациентов составили пациенты со стабильной стенокардией напряжения (42,86%) и прогрессирующей (32,02%), еще 4,93% – пациенты с острым инфарктом миокарда различных локализаций. В оставшиеся 20,16% вошли пациенты с кардиомиопатиями различного генеза, хронической ревматической болезнью и другими не столь распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По результатам нашего исследования, узбекская кухня является основной в рационе участников, так как 89,66% респондентов употребляют ее ежедневно (рис. 1). Другие национальные кухни Центральной Азии употребляются 2-3 раза в неделю 32,51% опрошенных, в то время как европейская кухня редко присутствует в рационе (47,78% респондентов).

Однако при оценке осведомленности относительно блюд, подходящих для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, только 21,67% участников заявили, что они хорошо осведомлены и регулярно употребляют такие блюда, тогда как 29,06% не знают об этих блюдах вовсе. Низкий уровень осведомленности о полезности определенных блюд для сердечно-сосудистой системы указывает на необходимость мероприятий по образованию и информированию. При этом результаты опроса показали, что 45,32% респондентов употребляют «диетические» блюда, такие как супы, плов и овощные блюда, ежедневно или несколько раз в неделю, в то время как 11,82% участников практически не включают подобные блюда в свой рацион. В отношении приверженности к рекомендациям врача, стоит отметить, что 44,83% респондентов полностью им следуют, в то время как 52,22% выполняют эти рекомендации частично.

Что касается изменений в питании, 34,98% респондентов готовы внести три и более изменений в своем рационе для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы (рис. 2). В связи с этим, существует возможность для внедрения программ, ориентированных на осознанное питание. Эти программы могут включать мастер-классы по приготовлению более здоровых версий традиционных блюд, что не только поможет изучить новые рецепты, но и сохранить культурные традиции.

РИС. 2. ГОТОВНОСТЬ ВНОСИТЬ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРИВЫЧНУЮ ДИЕТУ



Таким образом, результаты нашего исследования не только подчеркивают культурную идентичность и приверженность узбекской кухне, но и указывают на необходимость более активного внедрения знаний о питании и изменений в рационе для улучшения здоровья пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это предоставляет возможность для пересмотра подхода к привычному питанию, с акцентом на адаптацию традиционных рецептов, что может привести к положительным изменениям в качестве жизни пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование, проведенное на выборке из 203 пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, позволило получить ряд интересных данных о привычках в питании и осведомленности участников относительно диетических рекомендаций для поддержания здоровья сердечно-сосудистой системы. Важным результатом является то, что большинство респондентов (89,66%) ежедневно употребляют блюда узбекской кухни, что подчеркивает доминирование национальных кулинарных традиций в рационе пациентов. Однако, несмотря на высокое потребление местной кухни, уровень осведомленности о блюдах, подходящих для сердечно-сосудистых заболеваний, оказывается низким: только 21,67% участников уверенно заявляют о своей осведомленности.

Полученные данные подчеркивают необходимость образовательных мероприятий, направленных на информирование пациентов о правильном питании и его влиянии на здоровье. Исследования, проведенные в разных странах, показали, что низкий уровень осведомленности о питательных веществах и их роли в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний может привести к несоблюдению диетических рекомендаций. Например, исследование, проведенное Kanejima Y. и соавт. [6], показало, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющие больше информации, чаще следуют диетическим рекомендациям. В нашем случае 29,06% опрошенных не знали о диетических блюдах, что подчеркивает необходимость образовательных мероприятий в этой области.

Hanif, M. K. и соавт выявили, что приготовление курицы, говядины и яиц в традиционном пакистанском стиле, а также употребление фаст-фуда связано с высоким риском ИБС, тогда как потребление топленого масла (гхи) не связано с увеличением риска заболевания. Напротив, употребление йогурта, овощей и фруктов оказывает профилактическое воздействие против ИБС [5]. Наши результаты показывают, что, несмотря на наличие таких «диетических» блюд, как супы и овощные блюда, только 45,32% респондентов регулярно их употребляют. Это указывает на то, что традиционная кухня может иметь высокое содержание насыщенных жиров и соли, что нежелательно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование Appel L.J. и соавт., отметило, что диета с низким содержанием натрия, насыщенных жиров и общего количества жиров, может значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также повысить качество жизни пациентов [4].

Тем не менее, 52,22% участников частично сле-

дуют рекомендациям врачей, что свидетельствует о необходимости более активного развития образовательных программ, направленных на повышение грамотности населения о здоровом питании.

Интересным аспектом исследования является то, что 34,98% респондентов готовы внести три и более изменения в своем рационе. Это открывает возможности для внедрения программ, ориентированных на осознанное питание, которые могут включать мастер-классы по приготовлению более здоровых версий традиционных блюд, сохраняя при этом культурные традиции. Работа Khanna S K подчеркивает важность учетом культурного контекста при изменении пищевых привычек [7]. Включение традиционных, но более здоровых рецептов может быть эффективным инструментом в повышении осведомленности и улучшении диетических привычек.

Важно отметить, что правильное питание играет центральную роль не только в поддержании здоровья сердца, но и в процессе реабилитации после острого инфаркта миокарда (ОИМ). Восстановление после ОИМ требует комплексного подхода, включающего изменения в образе жизни, физическую активность и самообразование в области питания. Питание должно быть направлено на снижение риска повторного инфаркта и поддержание сердечно-сосудистой функции.

Узбекская кухня славится своими яркими вкусами и разнообразием традиционных блюд, однако некоторые из них могут содержать компоненты, неблагоприятные для здоровья, особенно для людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Некоторая модификации традиционных узбекских блюд, поможет сделать их более полезными и соответствующими принципам здорового питания:

1. Использование менее жирного мяса. Вместо жирной баранины выбирайте курицу, индейку или нежирную говядину. Это поможет снизить содержание насыщенных жиров и калорийности блюда. Также стоит удалять видимые куски жира с мяса перед приготовлением.

2. Замена белого риса на цельнозерновые продукты. Убирайте белый рис, который часто используется в традиционных рецептах плова, и заменяйте его на красный слабошлифованый рис «девзира» или длиннозерновой рис «басмати» с низким гликемическим индексом. Цельнозерновые продукты содержат больше клетчатки и полезных веществ, что способствует улучшению пищеварения и поддержанию стабильного уровня сахара в крови.

3. Снижение содержания соли и специй. Уменьшите количество соли в рецептах. Вместо этого используйте свежие травы и специи для улучшения вкуса, такие как кинза, укроп, базилик или чеснок. Это поможет снизить риск гипертонии и других заболеваний, связанных с высоким потреблением натрия.

4. Предпочтение более здоровых методов приготовления. Избегайте жарки и выбирайте более полезные методы приготовления, такие как тушение, запекание или приготовление на пару. Это поможет сохранить полезные вещества и снизить употребление жиров.

5. Снижение порций. Уменьшая порции, можно избежать переедания и лучше контролировать потребление калорий.

6. Добавление источников полезных жиров. Используйте растительные масла, такие как оливковое или льняное, в умеренных количествах вместо сливочного масла, чтобы поддерживать здоровый уровень холестерина.

Традиционная узбекская кухня предлагает широкий спектр блюд, отличающихся сбалансированным составом и высокими кардиопротективными свойствами. Особое внимание стоит обратить на такие популярные узбекские блюда, как қайнатма шурва, манты, ажабсанга и мева ва сабзавот димламаси. Қайнатма шурва - суп с отварным мясом, овощами и зеленью. Эта традиционное узбекское первое блюдо поставляет легкоусвояемый белок, клетчатку, витамины, минералы в оптимальном соотношении, что способствует нормализации артериального давления, улучшению микроциркуляции и общему оздоровлению организма. Манты и ковокли манты представляют собой сбалансированные блюда с высококачественными белками (говядина, баранина), медленными углеводами (мука, рис), овощами и фруктами (тыква). Приготовление на пару позволяет сохранить максимум полезных нутриентов, а добавление сливочного масла обеспечивает усвоение жирорастворимых витаминов. Ажабсанга и мева ва сабзавот димламаси - примеры традиционных овощных и фруктово-овощных блюд узбекской кухни. Они отличаются высоким содержанием разнообразных овощей, фруктов, бобовых, которые являются богатым источником пищевых волокон, антиоксидантов, минералов. Приготовление на пару и тушение помогает сохранить максимум полезных веществ. Добавление сливочного масла дополняет блюда необходимыми жирами. Такое сбалансированное сочетание питательных веществ оказывает выраженное кардиопротективное действие. Расширяя ассортимент рекомендуемых блюд традиционной узбекской кухни для пациентов с ишемической болезнью сердца, следует также обратить внимание на такие позиции, как помидор қўймоқ, бўғлама беҳи и бўғлама қовоқ и т п. Помидор қўймоқ - помидоры, фаршированные яичной массой - сочетает в себе овощи, богатые ликопином, клетчаткой и витаминами, с высококачественным белком яиц. Добавление сливочного масла дополняет блюдо полезными жирами, благоприятно влияющими на сердечно-сосудистую систему. Бўғлама беҳи – айва, приготовленная на пару - представляет собой простое, но крайне полезное блюдо. Айва богата пищевыми волокнами, витамином С, антиоксидантами. Способ приготовления на пару позволяет сохранить максимум полезных

веществ, что способствует нормализации обмена веществ и функции сердца. Бўғлама қовоқ – тыква, приготовленная на пару, это полезное и несложное в приготовлении блюдо, насыщенное витаминами и минералами. Тыква содержит много клетчатки, витамина А, витаминов группы В, а также калий и магний. Приготовление на пару позволяет сохранить все питательные вещества и оптимизировать усвоение полезных элементов, что делает это блюдо отличным выбором для поддержания здоровья сердца и нормализации обмена веществ. Регулярное включение этих блюд в рацион способствует улучшению липидного профиля, нормализации артериального давления и снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адаптация национальной кухни, в частности узбекской, является важным инструментом для достижения целей в области здоровья сердца. В нашем исследовании было показано, что значительная часть пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями предпочитает традиционные блюда, однако зачастую они не осведомлены о возможностях их модификации для повышения питательной ценности. Внедрение рекомендаций по использованию менее жирных ингредиентов, увеличению доли овощей и замене белых злаков на цельнозерновые продукты может значительно повлиять на общее состояние здоровья, улучшая при этом качество жизни.

Разработка программ, направленных на обучение пациентов питательным аспектам знакомых им блюд, может значительно повысить приверженность к соблюдению диеты в процессе реабилитации. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе перенесшие острый инфаркт, могут получить значительные выгоды от таких подходов, что в конечном итоге способствует улучшению их состояния здоровья и качества жизни.

Важно отметить, что питание — это не только вопрос физиологии, но и отражение культурных традиций и предпочтений. Призыв к читателям учитывать свои культурные предпочтения при выборе здорового питания является не менее значимым. Люди склонны легче и с большим удовольствием следовать рекомендациям, которые допускают сохранение своих кулинарных традиций. Адаптация любимых рецептов с учетом современных требований к здоровью может помочь сделать процесс изменения питания более доступным и приемлемым.

Таким образом, в следующем поколении диетологов, кулинаров и медиков стоит учитывать не только медицинские аспекты, но и культурные особенности при разработке диет. Это позволит создать не только здоровую, но и разнообразную, вкусную кухню, которая будет удовлетворять потребности в питательных веществах и, в то же время, сохранять национальную идентичность. Мы призываем всех пациентов, их семьи и медицинских специалистов к совместной работе над адаптацией и улучшением традиционных рецептов, что в конечном итоге станет вкладом в здоровье и благополучие нашего общества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карамнова Н.С., Капустина А.В., Куценко В.А., Швабская О.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Котова М.Б., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Кулакова Н.В., Калачикова О.Н., Черных Т.М., Белова О.А., Артамонова Г.В., Гринштейн Ю.И., Либис Р.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Ефанов А.Ю., Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Характер питания и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты 6-летнего проспективного наблюдения за когортой исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):5999. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5999. EDN: AEIVYF].
2. Переверзева Э. В., Филиппова С. Н. Питание современного человека: путь развития или деградации? // Вестник РМАТ. 2015. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/pitanie-sovremennogo-cheloveka-put-razvitiya-ili-degradatsii (дата обращения: 21.02.2025
3. Стародубова А.В., Чазова И.Е., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Павловская Е.В., Кисляк О.А., Блинова Н.В., Брумберг А.А., Бубнова М.Г., Вараева Ю.Р., Гаппарова К.М., Гриневич В.Б., Громова М.А., Демидова Т.Ю., Дербенева С.А., Егорова В.В., Жернакова Ю.В., Карамнова Н.С., Костюкевич О.И., Косюра С.Д., Кошельская О.А., Ларина В.Н., Лейдерман И.Н., Лискова Ю.В., Ливанцова Е.Н., Остроумова О.Д., Павлова Н.Н., Погожева А.В., Саликова С.П., Самойлова Ю.Г., Теплова А.С., Хлынова О.В., Чернышева Т.В., Шарафетдинов Х.Х., Шулькина С.Г. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024). Евразийский Кардиологический Журнал. 2024;(4):6-67. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-4-6-66
4. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997 Apr 17;336(16):1117-24. doi: 10.1056/NEJM199704173361601. PMID: 9099655.
5. Hanif, M. K., Fan, Y., Wang, L., Jiang, H., Li, Z., Ma, M., Ma, L., & Ma, M. (2022). Dietary Habits of Patients with Coronary Artery Disease: A Case-Control Study from Pakistan. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(14), 8635. https://doi.org/10.3390/ijerph19148635.
6. Kanejima Y, Shimogai T, Kitamura M, Ishihara K, Izawa KP. Impact of health literacy in patients with cardiovascular diseases: A systematic

review and meta-analysis. Patient Educ Couns. 2022 Jul;105(7):1793-1800. doi: 10.1016/j.pec.2021.11.021. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34862114.
7. Khanna, Sunil. (2021). Cultural Influences on Food: Dietary and Health Implications. Ecology of Food and Nutrition. 60. 633-635. 10.1080/03670244.2021.1999153.
8. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds

УДК : 616 - 056.527 - 036.22

ОЖИРЕНИЕ: МНОГОФАКТОРНОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА И АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР)

Исламова М.С., Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И., Эшпулатов А.С., Акбарова Г. П.
Ташкентский государственный стоматологический институт,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Ortiqcha vazn bilan bog’liq kasalliklar har yili 2,8 million odamni o’ldiradi, o’limning aksariyati Evropada [JSST hisoboti, 2015]. BMI >40 kg/m2 bo’lgan 35-45 yoshdagi bemorlarda o’lim xavfi 6 baravar, 25-30 yoshdagi semirib ketgan bemorlarda esa 12 baravar ortadi [Semizlikning oldini olish va boshqarish, 2019]. Ortiqcha vaznli odamlar va yuqumli patologiyalari bo’lganlar orasida yuqori o’lim darajasi aniqlandi. Ko’rib chiqishda semizlikning tarqalishi, patogenezi va bog’liq kasalliklarning zamonaviy tushunchalarini aks ettiruvchi tadqiqotlar kiritilgan.

Kalit so’zlar: *semizlik, tarqalish, bog’liq kasalliklar.*

SUMMARY

Overweight-related diseases kill 2.8 million people annually, with most deaths occurring in the European part [WHO Report, 2015]. In patients aged 35–45 years with a BMI >40 kg/m2, the risk of death increases by 6 times, and in patients with obesity aged 25–30 years by 12 times [Obesity Prevention and Management, 2019]. A higher mortality rate was found among overweight individuals and those with infectious pathology. The review included studies reflecting modern understanding of the prevalence, pathogenesis, and associated diseases in obesity.

Keywords: *obesity, prevalence, associated diseases.*

По прогнозам экспертов ВОЗ к 2030 году от ожирения (ОЖ) среди европейского населения будут страдать 73% мужчин и 63% женщин [Report of a WHO, 2013]. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) среди населения земли более 650 млн человек страдает ОЖ [Report of a WHO, 2020]. Ожирение, является хроническим мультифакторным заболеванием, характеризуется отложением избыточной жировой массы в организме, имеет высокий кардиометаболический риск [20]. Жировая ткань (ЖТ) – это не только депо энергетических субстанций, но и сложный гетерогенный эндокринный орган в организме человека. Многогранный патогенез ОЖ обусловлен дисфункциями ЖТ, происходящих на разных этапах молекулярно-генетической регуляции [37]. Исследователями добыто много новых фактов, которые значительно расширили грани представления о старой и всеми известной проблеме ОЖ. Несмотря на это многие вопросы патогенеза развития ОЖ еще предстоит исследовать, понять и внедрять.

Патогенез ОЖ достаточно сложен, обнаружено, что за чувство голода отвечает латеральный гипоталамус, а за чувство насыщения – вентромедиальный. Соматостатин, галанин, b-эндорфин, соматолиберин, нейропептид Y, грелин, являются орексигенными, а бомбензин, норадреналин, холецистокинин, кортиколиберин, меланоцитостимулирующий гормон, серотонин, лептин, являются анароксигенными гормонами [4].

Гормон голода грелин, секретируется в органах ЖКТ, состоит из 28 аминокислот. Он воздействует на аркуатные нейроны нейропептида Y и обладает орексиногенным эффектом, в связи с чем, может быть использован для лечения кахексии и анорексии. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), являясь инкретином, оказывает влияние на регуляцию обмена и применяется для медикаментозной коррекции ОЖ [29].

Аметов А.С. [1] предположил, что риск развития ОЖ в 40–70 % зависит от генетической предрасположенности, а фенотип ОЖ определяется более чем 250 локусами на Y-хромосомах. В развитии моногенных и полигенных форм ОЖ участвуют гены, кодирующие компоненты лептин-меланокортинового пути [15]. Выделены две изоформы лептина в вентромедиальном ядре гипоталамуса, который является центром насыщения, хотя рецепторы к лептину были выявлены практически во всех тканях. Лептин приводит к сни-

жению выработки нейропептида Y - эндогенного стимулятора аппетита. Повышение содержания уровня лептина способствует нарушению лиганд-рецепторных взаимодействий. Лептин обладает способностью воздействовать на инсулиновый рецептор клетки, что приводит к формированию инсулинорезистентности (ИР),нередко сочетающейся с лептинорезистентностью [27], что приводит к нарастанию дислипидемии, ОЖ, ИР [31]. Груздева О.В с соавторами установили, что регуляция синтеза лептина и активность его рецепторов зависят от локализации ЖТ, так на эпикардиальных адипоцитах ЖТ секреция лептина оказалась более интенсивной, чем в подкожной [5,7].

Одним из значимых адипоцитокинов является адипонектин, который обладает противовоспалительной, антидиабетической и антиатерогенной активностью [1]. Выявлено снижение уровня адипонектина сыворотки крови при ОЖ, осложненной дислипидемией и СД-2, ИБС, АГ.

В 2001 г. был открыт гормон резистин, который имеет свое значение в развитии системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) сосудов, [34]. В висцеральной ЖТ резистина содержится в 250 раз больше, чем в подкожной клетчатке [26]. Обнаружена прямая корреляционная связь между тяжестью сердечно сосудистых заболеваний и уровнем резистина в плазме [26]. Через секрецию адипокинов, регулирующих обмен глюкозы и липидов, ЖТ принимают участие в регуляции энергетического гомеостаза. Также существует гормон ЖТ – бетатрофина, который может сыграть важную роль в процессе регенерации β-клеток [1]

Richey, Rossi выявили, что избыточное накопление жировой клетчатки связано с повышением активности эндогенной сигнальной эндоканнабиноидной системы, которая через СВ-1-рецепторы центральной нервной системы регулирует различные обменные процессы, которые влияют на потребление пищи. Обнаружено, что калорийная и обогащенная жирами пища активизирует липогенез, повышает аппетит [36]. Christine Ravinet Trillou и соавторы предполагают, что селективная блокада СВ1-рецепторов будет способствовать уменьшению проявлений инсулинорезистентности и снижению массы тела [33,22].

По результатам некоторых исследований выявлено, что избыточно развитая ЖТ блокирует про-витамин D, что в свою очередь уменьшает количество субстрата для синтеза 25(OH)D [11]. Финские исследователи [31] обнаружили, что у беременных женщин, имеющих повышенный ИМТ, возникает укорочение теломер в лейкоцитах крови плода. Другие авторы установили взаимосвязь между носительством коротких теломер и риском развития ОЖ, СД2, ИБС, ОИМ [28].

C. Ling, T. Rönn предположили, что на механизмы накопления жира влияет изменение привычек питания. Состояние физической активности и психического здоровья беременной и кормящей женщины, способны через различные эпигеномные механизмы влиять на формирование предпосылок к развитию ОЖ у ребенка [14,33]. Изменение питания кормящей матери, сопровождающийся приемом избытка высококалорийной пищи приводит к изменению состава тела новорожденных в пользу развития ЖТ [25].

Хроническое воспаление, является ведущим фактором в развитии многих ассоциированных с ОЖ заболеваний [39]. Воспаление ЖТ ассоциируется с увеличением продукции свободных радикалов, которые изменяют функциональное состояние сосудистой стенки, способствуют системным сосудистым изменениям, нарушению микроциркуляции, что ведет к развитию ССЗ, системного атеросклероза, СД-2, развитию неалкогольного стеатогепатита [35]. Выявлено, что в патогенезе воспаления ЖТ основное звено занимает избыточное поступление с пищей липидов и легких углеводов, что приводит к активации адипоцитов и макрофагов ЖТ, в результате запускается продукция воспалительных цитокинов интерлейкины 1, 6, 17, интерферона-γ plasminogen activator inhibitor-1, фактора некроза опухоли, monocyte chemotactic protein-1, которые коррелируют со степенью ОЖ и определяют выраженность воспаления ЖТ [32]. Baker с соавторами считают, что именно с действием адипоцитокинов связано поддержание хронического воспалительного процесса в ЖТ, что приводит к нарушению иммунного ответа, развитию коронарного атеросклероза, АГ, атеротромбозам и другим патологическим состояниям [17]. Ritter и другие в 2020 г. показали, что воспаление ЖТ при COVID-19 приводят к изменениям адекватного иммунного ответа и нарушению дифференцировки иммунных клеток, что приводит к фатальным последствиям. На интенсивность метаболических реакций оказывают воздействие дефекты генов фактора некроза опухоли, b-адренорецепторов, глюкокортикоидных рецепторов, ангиотензиновых рецепторов 1 типа, которые экспрессированы в висцеральной ЖТ [29]. Висцеральная ЖТ имеет способность секретировать большое количество провоспалительных цитокинов, что может формировать мультиорганные поражения. ВЖ может определятся не только в абдоминальной области, но и в гепатоцитах с формированием НАЖБП, поджелудочной железе с развитием стеатоза, что ведет к дисфункции бета-клеток и развитием СД-2 [35]. Выраженность ВЖ определяет развитие и прогрессирование фиброза печени [40].

Выявлены депо жира в кардиомиоцитах, следствием чего является их жировая дистрофия, утолщение эпикардиального жира (ЭЖ), который продуцирует провоспалительные цитокины IL1, IL6, TNFα [21]. В ЭЖ может определяться большое количество резистина, который повышает выработку эндотелина-1, увеличивает образование моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1) в эндотелиальных

клетках. [24].

От болезней, связанных с избыточным весом, ежегодно погибает 2,8 млн людей, при этом большая часть смертей приходится на европейскую часть населения [25]. У пациентов 35–45 лет с ИМТ >40 кг/м риск смерти повышается в 6 раз, а у пациентов с ОЖ в возрасте 25–30 лет в 12 раз [24]. Рост ожирения сопровождается ростом сопутствующих заболеваний [9,12], затрагивающих все системы организма: со стороны ССС - ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, со стороны дыхательной системы -синдром обструктивного апноэ сна, бронхиальная астма; со стороны ЖКТ - неалкогольная жировая болезнь печени, желчно-каменная болезнь; со стороны мочевыделительной системы - хроническая болезнь почек; со стороны опорно-двигательной системы - остеоартрозы, подагра, а также злокачественные опухоли молочной железы, матки, предстательной железы, толстого кишечника; бесплодие; синдром поликистозных яичников у женщин, эректильную дисфункцию у мужчин, все виды нарушений углеводного обмена, сахарный диабет 2 типа; цереброваскулярная болезнь.

Выявлен больший процент смертности среди лиц с избыточной массой тела и при инфекционной патологии, в частности при COVID-19 [38]. Установлено, что острый респираторный дистресс-синдром у пациентов с COVID-19 наиболее часто наблюдается у пациентов с ОЖ [41]. Zhu et al. обнаружили, что у пациентов с ожирением при коронавирусной инфекции выявлялась картина труднокомпенсируемых нарушений углеводного обмена [42].

Поражения почек у пациентов с ВО происходят также путем опосредованного влияния гормонов и цитокинов ЖТ. Воздействие лептина, способствует увеличению синтеза коллагена I-типа мезангиальными клетками, в результате чего возникает процесс фиброзирования в почках с развитием гипертрофии клубочков, что приводит нарушению почечной и системной гемодинамики [23]. В последние годы доказана роль в патогенезе ОЖ нейротрансмиттерных нарушений в работе оси «кишечник – головной мозг» [26]. Изменения кишечной экосистемы - микробиома, могут являться предиктором развития ОЖ. Обнаружено, что отличительным признаком микробиоты больных с ОЖ является повышение числа бактерий типа Firmicutes и снижение содержания бактерий типа Bacteroidetes [2,15].

Наиболее частыми и наиболее тяжелыми заболеваниями, имеющими прямую взаимосвязь с ожирением, является сахарный диабет 2 типа, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Более 7% случаев развития злокачественных новообразований связано с избыточной массой тела. Нарушения репродуктивной сферы отмечаются у 30-50% пациентов детородного возраста, страдающих избыточной массой тела. И это не полный перечень ассоциированных заболеваний, связанных с избыточной массой тела и ожирением.

Как показала практика, ИМТ выше нормального в соответствии с классификацией ВОЗ не является надежным критерием прогноза риска преждевременной смерти от хронических неинфекционных заболеваний, и эта проблема обозначена в современной литературе как «парадокс ожирения» [13,16]. С помощью простых методов антропометрического и клинического обследования клиницист должен определить метаболический фенотип ОЖ, провести стратификацию пациентов по степени кардиометаболического риска, сохранив оценку ИМТ и степени ОЖ по классификации ВОЗ. Стратификация суммарного СС риска проводится по шкале SCORE, КМР – с использованием шкалы CMDS [30]. Исходя из наличия ассоциированных с ОЖ заболеваний и степени их тяжести, определяется стадия ОЖ и осуществляется выбор соответствующей тактики [20]. Заслуживают особого внимания рекомендации о детальном метаболическом фенотипировании лиц с ОЖ [17].

ОЖ по праву можно признать междисциплинарной патологией, лечение которой может потребовать вмешательства врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, эндокринологов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, хирургов, реабилитологов, диетологов и специалистов по профилактической медицине [4,6].

Изложенные данные иллюстрируют исключительную социальную значимость роста заболеваемости ожирением населения всей планеты Земля и позволяют рассматривать ее, наравне с многими другими проблемами, в качестве требующих неотложного решения не только в рамках системы здравоохранения, но и в масштабах долгосрочной государственной политики.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.

УДК:615.234-616.233

БРОНХИАЛ АСТМАДА ГЛЮКОРТИКОИДРЕЗИСТЕНТЛИК МУАММОСИ ВА ГЕН-ИНЖЕНЕРЛИ ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ

Суяров А.А., Хатамов Х.М., Киреев В.В., Очилов С.И.
ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти

РЕЗЮМЕ

Несмотря на то, что в клинической практике накоплен большой опыт лечения бронхиальной астмы препаратами группы ГКС, у многих пациентов отмечается различная эффективность лечения тем или иным ГКС. В то же время точный метод определения степени чувствительности пациентов к ГКС не разработан и не внедрен в практику. Генно-инженерные препараты — лекарственные средства, созданные с помощью современной генной инженерии и применяемые для купирования патологического воспалительного процесса в дыхательных путях больных, страдающих неконтролируемой формой астмы, показывая высокую эффективность. Нет сомнений, что изучение влияния генно-инженерных препаратов на резистентность к глюкокортикоидам у пациентов с бронхиальной астмой будет эффективным в лечении астмы в будущем.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, глюкокортикостероиды, глюкокортикоидорезистентность, генно-инженерные препараты.*

SUMMARY

Despite the fact that extensive experience in the treatment of bronchial asthma with (glucocorticosteroids) GCS drugs has been accumulated in clinical practice, many patients have varying treatment efficacy with one or another GCS. At the same time, an accurate method for determining the degree of sensitivity of patients to GCS has not been developed and has not been put into practice. Genetically engineered drugs are drugs created with the help of modern genetic engineering and used to stop the pathological inflammatory process in the respiratory tract of patients suffering from uncontrolled asthma, showing high effectiveness. There is no doubt that studying the effect of genetically engineered drugs on glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma will be effective in treating asthma in the future.

Keywords: *bronchial asthma, glucocorticosteroids, glucocorticoid resistance, genetically engineered drugs.*

Бронхиал астма (БА) нафас йўлларининг сурункали яллиғланиши билан кечадиган касаллик бўлиб, унда бронхлар гиперреактивлиги, қайталанувчи ҳансираш, нафас чиқариш ва балғам ажралишининг қийинлашуви, кечаси ёки эрталабга яқин кузатиладиган буғилишлар билан кечадиган касаллик ҳисобланиб, дунё тиббиётидаги жиддий муаммолардан бири ҳисобланади. Ушбу касалликдан дунё аҳолисининг 5-10%и азият чекади [3].

Ҳозирги кунда ушбу касаллик билан оғриётган беморлар сони йилдан-йилга ошиб бораётганлигини кўришимиз мумкин. 2019 йили БА билан оғриётган беморлар сони 262 миллион кишини ташкил қилган бўлса, ушбу касаллик асоратидан кузатилган ўлим сони 461000 нафарни ташкил қилган. Биргина охирги йиллардаги Россия Федерациясида ўтказилган эпидемиологик текширувлар катта ёшли кишиларнинг 6,9%ини, болалар ва ўсмирларнинг 10%ига яқинини БА билан оғриган беморлар ташкил қилишини кўрсатди. АҚШда ушбу касаллик билан оғриган беморлар сони 25,25 миллион кишини ташкил қилган бўлса: улардан 4,2 миллион (5,8%) нафари болаларни ташкил қилиб, 2,0% беморлар 4 ёшгача, 6,6% болалар 5 дан 14 ёшгача, 9,1%и 15 дан 17 ёшгачани ташкил қилди. Ушбу ҳисобот маълумотларига қараганда астма сабабли ўлим ҳолатлари болаларда 1 миллион кишига нисбатан 204 нафарга етган [22]. ЖССТ маълумотларига қараганда ҳозирги кунда дунё аҳолисининг 348 миллион кишиси ушбу касаллик билан азият чекади.

Ривожланган давлатларда БА билан оғриган беморларнинг 12%и шифохоналарнинг қабул бўлими ва шошилинч тез тиббий ёрдамга мурожаат қиладиган бўлса, ушбу беморларнинг 20–30%и махсус бўлимларга ётқизилиб, уларнинг 4-7%и реанимация ёки интенсив терапия бўлимларига олинади. Юқоридаги беморларнинг ўртача 5%ида трахея интубацияси қилиниб, суньий нафас олишга ўтқазилса, улардаги ўлим кўрсаткичи 7%гачани ташкил қилади [21].

Шунинг учун ҳам жаҳон миқёсида БА касаллигини эрта босқичларида ташҳислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада БАни келиб чиқиши хавф омилларини аниқлаш, иммуногенетик тадқиқотлар ўтказиш, БАда биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, олдини олиш ва даволашда глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанликни аниқлашга бағишланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда БА касаллигига чалинган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, глю-

кокортикорезистентлик ривожланишини бартараф қилиш ва амалиётга янги даволаш усулларини тадбиқ этиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади [6, 15, 18].

БАнинг келиб чиқишида қуйидаги омиллар кўпроқ аҳамиятли ҳисобланади. Буларга, ички омиллар: ирсий мойиллик, жинси (болалик даврида кўпроқ ўғил болаларда, ўсмирларда ва катта ёшлиларда эса аёлларда), семириш;

Ташқи омиллар; уй каналари, уй чанги, уй ҳайвонлари аллергенлари, суварак аллергенлари, замбуруғ аллергенлари, ўсимлик аллергенлари, овқат аллергенлари;

Касбий омилларга, аэрополлютантлар: азон, олтин гугурт ва азот диоксиди, дизел ёқилғисининг ёнишидан ҳосил бўлган маҳсулотлар, тамаки тутуни (фаол ва пассив чекиш);

Озиқ овқатлардан: юқори кимёвий ишлов берилган махсулотларни кўп истъемол қилиш, тўйинмаган омега-3 (ёғли балиқ навларини) ва омега-6 ёғ кислоталарининг меъёридан ортиқ истьемол қилиш кабиларидир.

БАнинг патогенези жуда мураккаб бўлиб, механизми охиригача ўрганилмаган ва ўз ичига генетик омиллар, туғма ва орттирилган ҳужайра иммунитети, эпителиал баръер, цитокин ва хемокинлар, нейромедиаторлар ва кўпгина ҳужайра ва медиатор элементлари, касалликнинг шаклланувчи турли фенотип ва эндотиплари киради [38].

Астманинг турли биологик фенотипларининг юзага чиқиши мураккаб бўлиб, унинг асосида 1-чи и 2-чи иммун жавоблар ётади. БАнинг асосида Т2-яллиғланиш (Т2-астма), Т2-яллиғланиш бўлмаган (Т2-астма бўлмаган) ва аралаш (генетик, эпигенетик, метаболик, нейроген ва қайта модулловчи хусусияти) иммун- яллиғланиш механизмлари сабабли юзага келади [23].

Ушбу концепцияга мувофиқ, аллергик БА, кечки эозинофилли БА, аспирин сабабли келиб чиқадиган респиратор касалликлар, шу билан бирга семизлик билан кечадиган БА ва жуда кеч бошланадиган БАнинг асосида Т2-эозинофилли яллиғланиш ётади. Бу эса, ўз навбатида БА шакланишида Т2-профил цитокинларининг (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) нейтрофил ёки гранулоцитларга нисбатан аҳамиятли бўлишини кўрсатади. Пастки нафас йўлларининг яллиғланишида Т2- иммун жавобнинг устунлик қилиши кўпгина ҳолатларда БАда имунологик бузилишнинг асосини ташкил этади. БАнинг келиб чиқишига генетик мойиллик бўлган инсонларда аллергенларнинг қайта таъсири натижасида Th2 ҳужайралар ишлаб чиқарадиган ИЛ-4, ИЛ-5 ва ИЛ-13 ҳужайраларнинг ривожланишига сабаб бўлади [30].

Патогенлар: бактерия, вирус ва замбуруғлар шу билан бирга, аллерген ва поллютантлар эпителийни зарарлаши натижасида ИЛ-33, ИЛ-25, тимуснинг стромал лимфопоэтини, ИЛ-5 ва ИЛ-13 ҳужайраларининг ишлаб чиқарилишини кучайтирувчи туғма иммун тизими ҳужайралари ҳамда Th2 пролиферацияси фаоллашади. Охир оқибат нафас йўллари шиллиқ қаватида эозинофил яллиғланиш ривожланади. Нафас йўлларидаги эозинофиллар сонининг ошиши ушбу касалликка хос белгилардан бири ҳисобланиб, бунда фаолллашган эозинофиллар ҳисобига бронхлар деворининг инфильтрацияси сабабли нафас йўлларининг эпителийсининг зарарланишига олиб келади [18].

БАни таснифи бўйича: бошқариладиган, қисман бошқариладиган ва бошқариб бўлмайдиган турларга бўлинади. Ушбу касалликни бошқарилиш даражаси кундузги ва кечки буғилиш ҳуружлари сони, симптоматик терапияга қанчалик эхтиёж сезиши ва бунинг натижасида қанчалик фаоллигининг чекланганлиги билан аниқланади. Бошқариб бўлмайдиган БА турли сабабларга кўра ҳар қандай оғирлик даражасида учраши мумкин. Уларга базис терапиянинг етарлича эмаслиги, нафас олиш техникасини нотўғри бажариш, даволаш режимига риоя қилмаслик, даволашга салбий таъсир кўрсатувчи қўшимча касалликларнинг мавжудлиги, қўзғатувчи омилларнинг (аллергенлар, тамаки тутуни) доимий таъсири каби омилларга боғлиқ бўлади.

Ҳозирги кунда БА касаллигини базис даволашда глюкокортикостероид (ГКС) препаратлари кенг қўлланилади. 1965 йилдан буён клиник амалиётда касалликларни ГКС препаратлари билан даволаш давомида катта тажриба тўпланган бўлсада, кўпчилик беморларда у ёки бу ГКСларга нисбатан сезувчанликнинг турли хил бўлиши кузатилган. Беморларда ГКСларга нисбатан бирламчи резистентлик препарат биринчи марта қабул қилиш давомида дарҳол аниқланса, иккиламчи резистентлик эса ГКСларни қўллаш давомида маълум вақтдан сўнг бошланади. Кўпинча даволаш давомида ушбу белгилар инобатга олинмайди. Бу эса, ушбу ҳолатни ташҳислашни анча қийинлаштиради. Табиийки, бунинг натижасида касаллик асоратлари ривожланиб, касаллик оғирлашади, баъзида фожиали якунга олиб келади. Натижада беморларда ГКС билан даволашда уларда асоссиз қўрқувга ва ушбу препаратлар билан даволашдан бош тортиши кузатилади. Бу эса ўз навбатида беморларнинг аҳволини оғирлашишига олиб келиши мумкин. Узоқ вақтдан буён тажрибада ГКС препаратларини қўллаб келинишига қарамай, уларни қўллашда бир қатор, ГКС миқдорини ва қайси ГКСдан фойдаланиш ҳамда унга нисбатан сезучанлик даражасини аниқлаш каби ноаниқликлар мавжуддир [33].

Ҳозирги кунда амалиётда беморларни ГКСлар билан даволашда уларнинг сезувчанлик даражасининг аниқлашнинг аниқ бир усули кўрсатилмаган. Шу билан бирга, беморларни алоҳида гурухларини қамраб оладиган, ГКСларга сезувчанлик даражаси бўйича тадқиқотлар фақатгина индувидуал касалликларда олиб борилган. Бундан ташқари, ГКСга нисбатан сезувчанликнинг маълум бир частотаси бўйича ҳам тўлиқ маълумотлар мавжуд эмас [29, 31, 35].

Масалан, тарқалган склероз билан оғриган беморларнинг 40%ида ГКСлар билан даволашда, даволаш самарадорлиги муолажага нисбатан етарли даражада жавоб бермайди [10]. Бошқа бир тадқиқот маълумотларига кўра, ревматик полимиалгия билан оғриган беморларнинг 75 нафаридан 61 нафарида (81,3%) ГКСга нисбатан сезувчанлик кузатилмаган [24]. Бошқа тадқиқот натижаларига кўра, ўткир лимфобластли лейкозда ГКСларга нисбатан генетик мутациялар 8,9%дан 54,4%гачани ташкил қилган [16, 39].

Тадқиқотлар натижасига кўра нефротик синдромда ГКСларга нисбатан резистентлик 10-12% беморларда кузатилган [25, 32]. Нефротик синдром билан оғриган беморларда ГКСларга резистентлик подоцит генларининг мутацияси билан боғлиқ бўлиб, 52%гачани ташкил қилганлиги аниқланган [11, 40]. Нейросенсор эшитиш қобилиятини йўқотганда беморларда эса ГКСга резистентлик 25,8%ни ташкил қилган [37]. БА билан оғриган беморларда ГКСга резистентлик 65,7%ни, бошқа тадқиқот натижаларига кўра эса 22,8%ни ташкил қилганлиги кузатилган [13].

Ревматоидли артрит билан оғриган беморларда ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра 3,5% беморларда ГКС препаратларига нисбатан мультирезистентлик кузатилган бўлса, метатрексатга нисбатан 50%дан ошганлиги аниқланган [25, 34, 36]. Бундан ташқари, ГКСлар билан даволаш самарадорлиги фарқли равишда, генетик полиморфизм ва касалликнинг фаоллигига боғлиқ бўлади. ГКСга нисбатан резистентлик асосида молекуляр механизмнинг ётиши тушунилиб, биринчидан ножўя таъсирларини минималлаштириш натижасида даволаш терапиясини максимал даражага ошириш, иккинчидан эса, минимал ножўя таъсирларга эга бўлган, иммунсупрессив хусусиятига эга янги селектив ГКС рецепторларининг агонистларини ишлаб чиқишга ундайди [35].

Юқоридаги муаммоларни ҳисобга олган ҳолда ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти олимлари (Арипова Т.У., Киреев В.В., Суяров А.А. ва б.) томонидан in vitro глюкокортикоидларга сезувчанликни аниқлаш усули ишлаб чиқилиб, амалиётга тадбиқ этиб келинмоқда. Бунда усулнинг принципи периферик қондаги лимфоцитларнинг реакциясига асосланиб, биоэквивалентликни ҳисобга олган ҳолда ва сезгирлик градациясига эга эритмалар билан ишлов берилган олтита ГКС танлаб олинган. Ушбу усул периферик қонда бир вақтнинг ўзида олтита ГКСга сезувчанликни даражасини аниқлаш имконини беради ва мураккаб ускуналар ва реагентларни талаб қилмайди, бажариш осон ва битталаб орант томонидан нисбатан қисқа вақт ичида (1,5-2соат) бажарилади. Бунда беморни махсус тайёрлашни талаб қилмайди. Ушбу усул ёрдамида биринчи марта БА ва бошқа баъзи- бир касалликларда бир вақтнинг ўзида олтита тизимли ГКСларга нисбатан сезувчанликни хусусиятини аниқлаш имконини берди [2, 4].

БА билан оғриган беморларда касалликнинг босқичи, даражаси ва жинсига қараб сезувчанлик табиатидаги фарқлар аниқланди. Ушбу усул универсал бўлиб, БА ва барча аутоиммун ревматик касалликларда ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражасини аниқлаш учун ишлатилиши мумкин.

Ушбу усулнингсамарадорлиги, яъни клиник маълумотларга мос келиши 100% га яқинлиги аниқланди. Айрим ҳолатларида, бир-бирига мос келмаслиги, эҳтимол, ГКСларга нисбатан сезувчанликнинг ривожланиш механизмлари ёки ушбу механизмнинг ривожланишида ҳали ўрганилмаган бошқа механизмларнинг (ҳужайра ва гуморал иммун тизими) иштироки ҳақидаги билимларимизнинг тўлиқ етарли эмаслиги билан боғлиқдир. Турли хил касалликларда ГКСларга нисбатан резистентликнинг табиати тўғрисида маълумотларнинг тўпланиши, маълум бир ГКСга нисбатан резистентликнинг хусусиятини тушунишга, касалликни даволаш натижаларини яхшилашга имкон беради.

Кўпгина ҳолларда БА касаллиги ингалялцион глюкокортикостероидлар (ИГКС) билан муваффақиятли назорат қилинади, баъзида узоқ муддатли бета-2 агонистлари ва лейкотриенга қарши дорилар билан комплекс равишда қўлланилади. Беморларнинг 5-10%ида эса, анъанавий даволашда ГКСларга нисбатан резистентлик кузатилмоқда. Бундай беморлар доимий интенсив даволанишга муҳтож бўлиб, кўпинча шифохонада узоқ вақт даволаниб ёки тез-тез асоратлар билан тушиши кузатилади. БАнинг назорат қилиш қийин бўлган тури томонидан етказилган иқтисодий зарар жуда катта бўлиб, беморларнинг ушбу тоифасини даволаш учун умумий беморларга мўлжалланган маблағларнинг тахминан 50%и сарфланади.

Юқоридаги келтирилган маълумотлар БАни ГКС препаратлари билан даволаш давомида ушбу препаратларнинг самарадорлиги билан бирга, гюкокортикоидрезистентлик муаммоси долзарб бўлиб, касалликнинг даволашда янги даволаш имкониятларини излаб топишни тақозо этади.

Ҳозирги кунда БАни бошқариб бўлмайдиган турини даволашда бир қатор ген инженерли биологик препаратлар (ГИБП) мавжуд бўлиб, ушбу препаратлар ёрдамида касалликнинг симптомлари устидан назорат қилиш, касаллик қўзишлари сонини камайишига, беморларни шифохонага шошилинч ётқизилишлар сонининг камайишига эришилади. ГИБП препаратлари билан даволаш БА касаллигининг фенотипидан келиб чиққанлиги сабабли, касалликни даволашда биологик препаратни тўғри танлаш даволаш самарадорлигини таъминлайди. Т2-астмада (патогенезида Т лимфоцитларга боғлиқ астма) биологик препаратларни танлашда критерийлар (атопиянинг мавжудлиги, қондаги ва балғамдаги эозинофилия, зардобда IgE ва нафас чиқаришдаги азот оксиди фракциясининг юқори бўлиши) ва клиник маркерлар (касалликнинг тез-тез қўзиши, тизимли ГКСлар

билан даволаш яхши натижа бермаслиги, рецидивланувчи полинозлар, риносинусит, атопик дерматит) каби ёндош касалликларнинг бўлиши каби омиллар аҳамият касб этади [14, 32].

ГИБП замонавий ген-инженерияси томонидан яратилган дори препаратлари ҳисобланиб, инсон организмидаги аниқ бир молекулага қаратилган бўлиб, нишонга тўғридан- тўғри таъсир кўрсатади. БА билан оғриётган беморларнинг нафас йўлларидаги патологик яллиғланиш жараёнини тўхтатиш учун ГИБП қўлланилиши, касаллик патогенезига бевосита боғлиқ бўлган тегишли яллиғланиш оқсилларини блоклайди. ГИБП терапияси препарат туридан келиб чиққан ҳолда, маълум бир вақтда 2 ҳафтадан 8 ҳафтагача тери ости ёки вена ичига инъекциялар шаклида қўлланилади. Ҳозирги кунда БАни даволашда бир нечта ГИБП препаратлари - омализумаб, бенрализумаб, меполизумаб, реслизумаб, дупилумаб ва тезепелумаб кенг қўлланилади.

Омализумаб – (инсон IgG1 асосида ишлаб чиқилган IgEга қарши моноклонал антителоларни блоклайди). Ушбу препарат IgEнинг юқори аффинли Fc-рецепторлари билан боғланиб, аллергик реакциянинг каскад омили ҳисобланган IgEнинг концентрациясини камайишига олиб келади. Атопик БА (АБА) билан оғриган беморларда омализумабни қўллаш натижасида базофиллар, семиз ҳужайралар ва дендрит ҳужайралар юзасидаги IgEнинг юқори аффинли Fc-рецепторларининг камайишига олиб келади [17, 19, 20, 21]. Омализумабни беморларда базис даволашга қўшиб қўлланилиши, клиник томондан атопиянинг борлиги исботланган ҳолда ва тизимли ГКСларга нисбатан яхши жавоб бергандагина самарали ҳисобланади.

Меполизумаб – ИЛ-5га қарши йўналтирилган инсон моноклонал антителоси (IgG1κ) ҳисобланади. Бунда эозинофил ҳужайралари юзасида экспрессияланувчи (ифодаланувчи) а-занжир билан ўзаро таъсир рецепторларини тўхтатиши натижасида эозинофиллар миқдорини, суяк кўмиги ва нафас йўллари шиллиқ қаватидан ишлаб чиқарилучи эозинофил олди ҳужайраларини миқдорини камайтиради. Меполизумаб аллергик ва аллергик бўлмаган БАнинг оғир даражаси билан оғриган беморларда эозинофил миқдорини мўътадиллаштиради [8, 20].

Реслизумаб –ИЛ-5га қарши таъсир кўрсатувчи инсон моноклонал антителоси (IgG4k) бўлиб, эркин айланиб юрувчи цитокинларни нейтраллаштиради ва эозинофиллар билан боғланишига тўсқинлик қилади. Реслизумаб БАнинг оғир эозинофилли шаклида 18 ёшдан ошган беморларда оғирлигини ҳисобга олган ҳолда вена ичига қўлланилади [7, 12].

Бенрализумаб – инсон моноклонал антителоси (IgG1k) ҳисобланиб, эозинофиллар ва базофиллар юзасида жойлашган юқори аффинли ва ўзига хоса-суббирлик ИЛ-5 (ИЛ-5Ра) рецепторлари билан боғланади. Сўнгра антителога боғлиқ цитотоксик ҳужайра воситасида эозинофилларни тўлиқ депиляция қилади. Эозинофилларда хос яллиғланиш медиаторлари (эйкозаноидлар, лейкотреинлар, цитокинлар) ва оқсил гранулаларини (эозинофилнинг катион оқсили, эозинофилли нетроксин ва асосий бош оқсил) ўзида сақлайди [5, 26, 27].

Дупилумаб – ИЛ-4 (ИЛ-4Рα) ва ИЛ-13 (ИЛ13Рα) альфа-суббирлик рецепторларига қарши таъсир кўрсатувчи инсон моноклонал антителолари ҳисобланади. Дипилумаб ИЛ-4Ра/ИЛ-13Ра-лар билан селектив боғланиб, яллиғланиш жараёнида воситачилик қиладиган Т2 ҳужайралардан ҳужайраларга сигнал берилишини тўхтатади [1]. Ушбу препарат, патогенезида Т2-яллиғланиш ётадиган ҳамда БАнинг гормонга қарам шакли билан оғриган беморларга тавсия қилинади. Шу билан бирга дупилумаб оғир атопик дерматит билан оғриган беморларга (6 ойликдан катта, сурункали полипозли риносинусит, эозинофилли эзофагит) билан кечаётган Т2-яллиғланишли АБА касаллигида тавсия этилади [9, 32].

Тезепелумаб – инсон маноклонал антителоси (IgG2λ) бўлиб, нафас йўлларида яллиғланишни бошланиши ва сақланиб қолиниши, бронхлар гипереактивлигига нафас йўллари структураси ҳужайраларига (фибробласт, нафас йўллари силлиқ мушаклари ҳужайраларига) билвосита таъсир кўрсатувчи асосий калит ролини ўйновчи, келиб чиқиши бўйича эпителиал цитокин тимуснинг стромал лимфопоэтинига таъсир кўрсатади. Ушбу препарат тимуснинг стромал лимфопоэтинини блоклаши натижасида яллиғланишнинг ривожланишида иштирок этадиган (шу билан бирга қондаги эозинофиллар, IgE, нафас чиқаришдаги азот оксиди фракцияси, ИЛ-5 ва ИЛ-13) кенг спектрли биомаркерлар ва цитокинлар ишлаб чиқарилишини тўхтатади [28].

ГИБПини самарадорлигини дастлабки баҳолаш даволаш бошлангандан 2 ҳафтадан кейин бошланади. Агар самарадор бўлса, даволаш 12 ой давомида давом эттирилади. Бугунги кунгача ушбу препаратлар билан даволаш давомийлиги бўйича далилий базалар мавжуд эмас. Касалликни қанча вақтгача даволаш давомийлиги, касалликни назорат қилиш ва базис терапиядаги ИГКСлар билан даволашда унинг миқдорини камайтириш ёки ошириш мутахассис томонидан белгиланади.

Чегараланган тадқиқотларда ГИБП препаратлар билан даволаш давом эттирилганда беморларда жуда яхши клиник натижалар берганлигини ва натижада бошқа енгилроқ даволаш усулига ўтганлигини кўрсатди. Бу эса ўз навбатида қўлланилаётган ГИБПни ва ушбу препарат билан даволаш давомийлигини тўғри танлаш муҳим эканлигини кўрсатади [37].

Шундай қилиб, тизимли ГКСларга яхши жавоб берувчи эозинофил характерли яллиғланиш билан кечувчи АБА билан оғриган беморларни даволашда юқоридаги гурух препаратлари қўлланилса яхши самара беради. Ушбу ГИБП гуруҳидаги препаратларнинг таъсир қилиш механизмининг ўхшашлигига қарамай, улардаги ёш чекловлари, периферик қонда-

ги эозинофилларининг бошланғич даражаси, ушбу препаратларнинг қўллаш усули ва ГКСларни бекор қилиш бўйича клиник тадқиқотлар натижаларида бир– биридан фарқлар мавжуд. Бизнинг республикамизда эса, ушбу препаратлар билан БА касаллиги бор беморларни даволаш натижалари тўғрисидаги илмий маълумотлар (мақолалар) келтирилмаган.

ГИБП гуруҳидаги препаратларнинг БА билан оғриган беморлар организмидаги юзага келадиган глюкокортикоидрезистентликка таъсирини ўрганиш, келажакда БА касаллигини даволашда ўз самарасини беришига шубҳа туғдирмайди.

АДАБИЁТЛАР

1. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность.// Практическая пульмонология. - 2004. - №1. -С. 21-26.
2. Арипова Т.У, Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Усманбекова Х.Т. Способ определения чувствительности к глюкокортикоидаminvitro. Патент на полезную модель. № FAP 02182.
3. Борукаев А.Ю, Сокуров И.А. Современные иммунобиологические препараты в лечении бронхиальной астмы: эффективность анти-IgE-терапии с помощью моноклональных антител (омализумаб) в лечении атопической бронхиальной астмы. // Молодой ученый. -2019. - №48 (286). -С. 97-99.
4. Мухтаров Ш.М., Хатамов Х.М., Суяров А.А., Арипова Т.У., Киреев В.В. Патент на полезную модель. «Способ определения чувствительности к глюкокортикоидам при бронхиальной астме» №FAP 02183.
5. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Белевский А.С. Практическое применение препарата бенрализумаб.// Практическая пульмонология. – 2022. - №1. - С. 67-72.
6. Abbafati C., AbbasK.M., Abbasi M., Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abbastabar H., Abd-Allah F., Abdelalim A., Abdollahi M., Abdollahpour I., Abedi A., Abedi P., Abegaz K.H., AbolhassaniH., Abosetugn A.E., Aboyans V., Abrams E.M., Abreu L.G., Abrigo M.R.M., Murray C.J.L. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study.//Lancet. London, England. 2019. -№396(10258). -P.1204-1222. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-94.
7. Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G.W., Casale T., Chivato T., Corren J., Del Giacco S., Eiwegger T., Firinu D., Gern J. E., Hamelmann E., Hanania N., Mäkelä M., Hernández-Martín I., Nair P., O'Mahony L., Jutel, M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma.//Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020 -№75(5). -P.1023–1042. https://doi.org/10.1111/all.14221.
8. Albers, F. C., Licskai, C., Chanez, P., Bratton, D. J., Bradford, E. S., Yancey, S. W., Kwon, N., &Quirce, S. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment 99 response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma.//Respiratory Medicine. 2019. -№159. https://doi.org/10.1016/J.RMED.2019.105806.
9. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N., Lee S. E., Mullol J., Greos L.S., Bosso J.V., Laidlaw T.M., Cervin A.U., Maspero J.F., Hopkins C., Olze H., Canonica G.W., Paggiaro P., Cho S.H., Fokkens W.J., Fujieda S., Mannent, L. P. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials.// Lancet. London. England. -2019. -№394(10209). -P.1638–1650. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1 218.
10. Bagnoud M., Remlinger J., Joly S., Massy M. et al. Predicting glucocorticoid resistance in multiple sclerosis relapse via a whole blood transcriptomic analysis.//NS NeurosciTher2024 Feb;30(2):e14484. doi: 10.1111/cns.14484. Epub. 2023 Oct 10.
11. Büscher A. K, Kranz B., Büscher R., Hildebrandt F. et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome.// Clin J Am SocNephrol. -2010. -№5.(11). -P.2075-84. doi: 10.2215 /CJN. 01190210. Epub 2010 Aug 26.
12. Busse W. W., Castro M., Casale T. BAsthma Management in Adults.//The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice. -2023. -№11(1), -P.21–33. https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2022.10.015 202.
13. Chambers E.S., Nanzer A.M., Pfeffer P.E., Richards D.F. et al.Dendritic cell phenotype in severe asthma reflects clinical responsiveness to glucocorticoids.//Clin. Exp. Allergy. 2018 -№ 48(1). -P.13-22. doi: 10.1111/cea.13061. Epub 2017 Dec 18.PMID: 29130617.
14. Chen S, Tran TN, Cook W, Altraja A, Bourdin AA, Sheu CC, Tsai MJ, Hoyte F, Quinton AR, Emmanuel B, Goh C, Carter V, Price DP. Clinical outcomes and emergency health care utilization in patients with severe asthma who continued, switched, or stopped biologic therapy: results from the CLEAR STUDY. //Chest.-2022.-№162(4).-P.23-27. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.019.
15. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H.S., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk

factors in 12 regions of the Russian Federation.// International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. -2014. -№9. -P.963–974. https://doi.org/10.2147/COPD.S67283.
16. Du J., Li M., Zhang D. Flow cytometry analysis of glucocorticoid receptor expression and binding in steroid-sensitive and steroid-resistant patients with systemic lupus erythematosus. //Arthritis Res Ther. -2009. -№11.https: //doi.org/10.1186/ar2763.
17. Farne H.A., Wilson A., Milan S., Banchoff E., Yang F., Powell C.V.E. Anti-IL-5 therapies for asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews. -2022. 17 p. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.PUB4.
18. Global strategy for asthma management and prevention Updated 2020. 209 p. www.ginasthma.org.
19. Gon Y., Maruoka S., Mizumura K. Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma.// Frontiers in Pharmacology. -2022. -№13. https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.839011.
20. Henriksen D.P., Bodtger U., Sidenius K., Maltbaek N., Pedersen,L., Madsen H., Andersson E.A., Norgaard O., Madsen L.K., Chawes B L. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis.//European Clinical Respiratory Journal. -2018. -№5(1). https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097.
21. Katsaounou, P., Buhl R., Brusselle G., Pfister P., Martínez R., Wahn U., Bousquet J. Omalizumab as alternative to chronic use of oral corticosteroids in severe asthma.//Respiratory Medicine. -2019. -№.150, -P.51-62. https://doi.org/10.1016/J.RMED.2019.02.003.
22. Krishnan V., Diette G.B., Rand C.S., Bilderback A.L., Merriman, B., Hansel N.N., Krishnan J.A. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States.//American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. -2006. -№174(6), -P.633-638. https://doi.org/10.1164/RCCM.200601-007OC
23. Lengton R., Iyer A.M., van der Valk E.S. Variation in glucocorticoid sensitivity and the relation with obesity.// Obesity Reviews. -2022. -№23(3) e13401. doi: 10.1111/obr.13401.
24. Leon L., Madrid-Garcia A., Lopez-Viejo P., González-Álvaro I. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis (D2T RA): clinical issues at early stages of disease.//RMD Open. 2023 Mar;9(1):e002842. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002842. PMID: 36889800; PMCID: PMC10008455.
25. Little J., Parker B., Lunt M., Hanly J.G. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort.//Rheumatology. -2018. -P.1857. -P.677–687. doi: 10.1093 /rheumatology/kex444.
26. Matucci A., Maggi E., Vultaggio A. Eosinophils, the IL-5/ IL-5Ra axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma.//Respiratory Medicine. -2019. Nov-Dec;160:105819.
27. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G., Corren J., Bel E.H., Maspero J., Harrison T., Jackson D.J., Price D., Lugogo N., Kreindler J., Burden A., de GiorgioMiller A., Padilla K., Martin U.J., Garcia Gil E. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm 119 study.//The Lancet. Respiratory Medicine. -2022. -P.10(1). -P.47–58. https://doi.org/10.1016/S2213- 2600(21)00352-0 205.
28. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X., D'Agostino R., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A.A., Dweik R. A., Israel E., Peters S.P., Bleecker E.R. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program.//American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. -2010. -№181(4). -P.315-323. https://doi.org/10.1164/RCCM.200906-0896OC.
29. Nakai T., Honda N., Soga E., Fukui S.Effect of remission, clinical remission with active serology, and glucocorticoid dosage on the pregnancy outcome of pregnant patients with systemic lupus erythematosus.//Arthritis Res Ther. -2024. 9;26(1):63.doi: 10.1186/s13075-024-03298-6.
30. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters, E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. //The Cochrane Database of Systematic Reviews. -2014(1). https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.PUB4.
31. Paredes-Ruiz D., Martin-Iglesias D., Ruiz-Irastorza G. Balancing risks and benefits in the use of hydroxychloroquine and glucocorticoids in systemic lupus erythematosus Expert Rev.//Clin. Immunol -2024.-№20(4). -P.359-373. doi: 10.1080/1744666X.2023.2294938.
32. Pham T.H., Damera G., Newbold P., Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma.//Respiratory Medicine. -2016. -№111.– P. 21-9.
33. Pongratz G. Glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis – pro.//Dtsch Med Wochenschr. -2016. -№141(22). -P.1650. doi: 10.1055/s-0042-110983.
34. Quax R.A., Manenschijn L., Koper J.W., Hazes J.M., Lamberts S.W., van Rossum E.F., Feelders R.A. Glucocorticoid sensitivity in health and disease.//Nat Rev Endocrinol. -2013. -№9(11). -P.670-86.
35. Ray, A., Camiolo, M., Fitzpatrick, A., Gauthier, M., & Wenzel, S. E. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma.//Physiological Reviews. -2020.

-№.100(3). -P.983–1017. https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00023.2019.
36. Takanashi S., Kaneko Y., Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice.//Rheumatology Vol. 60. Issue 11. -P. 5247–5256. https://doi.org/10.1093/rheumatology /keab209.
37. Van der GoesM.C. Low dosed prednisolone in older patients with rheumatoid arthritis. // Ned TijdschrGeneeskd. 2022 Nov 30:166:D7091.
38. Wangberg H., Woessner K. Choice of biologics in asthma endotypes.//Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. -2021. -№21(1). -P.79–85. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000708.
39. Zhang J.F., Zeng L.J., Wang Y.L., Pan J.W. et al. Gene mutations related to glucocorticoid resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia.// Front Pediatr2022 Jun 6:10:831229.doi: 10.3389/fped.2022.831229. eCollection 2022.
40. Zheng F., Zhong B., Chen L., Jiang M., Guo X. et al.A single-center, cross-sectional study of children with steroid-resistant nephrotic syndrome in Southern China. //Iran J. Kidney Dis. -2021. -№1(2). -P.101-108.

ПАТОГЕНЕЗ

УДК.615.322: 616.61-002

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФРОЦИЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сыров В.Н., Юсупова С.М., Эгамова Ф.Р.
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

ХУЛОСА

Кириш. *Нефроцизин - Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Ўсимлик моддалари кимёси институтида ишлаб чиқилган гипоазотемик таъсирга эга препарат. Препаратнинг фаол моддаси Ferula varia дан ажратилган флавоноид, цинарозиддир.*

Тадқиқот мақсади. *Ўткир буйрак етишмовчилиги бўлган тажрибавий ҳайвонларда нефроцизинни буйракларнинг функционал ҳолатига таъсирини ўрганиш.*

Материаллар ва усуллар. *Оғирлиги 190-200 г бўлган эркак каламушлар қўлланилди. Уларда ўткир буйрак етишмовчилиги 50% сувли глицерол эритмасини 10 мг/кг дозада мушак остига юбориш орқали чақирилди. Нефроцизин 50 мг/кг дозада оғиз орқали юборилди. 1, 3 ва 5-кунларда ҳайвонлардан кунлик сийдик йиғилди. Каламушлар енгил эфирли бехушлик остида декапитация қилинди. Мочевина ва креатининнинг қондаги миқдори аниқланди. Сийдикда креатинин ва оқсил миқдори ҳам аниқланди. Гломеруляр фильтрация тезлиги ва сувнинг реабсорбсияси ҳисоблаб чиқилди. Буйрак тўқималарида диен конъюгатлари, малондиальдегид, каталаза фаоллиги, супероксиддисмутаза ва камайган глутатионнинг таркиби аниқланди.*

Натижалар. *Нефроцизин ўткир буйрак етишмовчилиги шароитида аниқ гипоазотемик таъсир*

SUMMARY

Introduction. *Nephrocysin is a drug of hypo-azotemic action, developed at the Institute of the Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. The active substance of the drug is a flavonoid, cinaroside, isolated from Ferula varia.*

The aim of the study. *To study the effect of nephrocysin on the functional state of the kidneys in experimental animals with acute renal failure.*

Materials and methods. *Male rats weighing 190-200 g were used. Acute renal failure in them was caused by intramuscular administration of 50% aqueous glycerol solution at a dose of 10 mg/kg. Nephrocysin was injected orally at a dose of 50 mg/kg. At the end of the first day, then on the 3rd and 5th days, daily urine was collected from the animals. The slaughter of rats was made by decapitation under light ether anesthesia. The serum levels of urea and creatinine were determined. Creatinine and protein levels were also determined in urine. Glomerular filtration rate and water reabsorption were calculated. The content of diene conjugates, malondialdehyde, catalase activity, superoxide dismutase and reduced glutathione were determined in kidney tissue.*

Results. *It has been shown that nephrocysin exhibits a pronounced hypoazotemic effect in conditions of acute renal failure, reduces the degree of impaired excretory function of the kidneys, and a decrease in poly-*

кўрсатиши, буйракларнинг экскретор функциясининг бузилиш даражасини пасайтириши ва полиурия ва протеинуриянинг пасайиши қайд этилганлиги кўрсатилди. Гломеруляр фильтрация ва сувнинг реабсорбцияси нормаллашди. Нефроцизинни буйракларнинг бузилишиган функционал ҳолатини тикловчи таъсири кузатувнинг биринчи кунида намоён бўлган, бу айниқса кузатувнинг учинчи кунида яққол намоён бўлди. 5-куни барча кўриб чиқилган кўрсаткичлар интакт ҳайвонлардан фарқ қилмади. Назоратда ўзгаришларнинг салбий характерига эга бўлган барча ўрганилаётган кўрсаткичлар интакт ҳайвонлар билан солиштирганда сезиларли даражада ажралиб турди. Глицерол билан чақирилган ўткир буйрак етишмовчилигининг ривожланиши буйраклардаги липид пероксидланиш жараёнларининг кучайиши билан бирга кечади. Нефроцизин бу жараёнларни ингибирлайди, зарарланган органда антиоксидант тизимни фаоллаштирди. Бу маълум даражада ушбу турдаги патология шароитида унинг нефропротектив таъсирининг намоён бўлишига ёрдам берди.

***Хулоса.** Нефроцизин ўткир буйрак етишмовчилиги шароитида буйракларнинг функционал ҳолатини нормаллаштирувчи восита сифатида катта қизиқиш уйғотди.*

***Калит сўзлар:** Нефроцизин, ўткир буйрак етишмовчилиги, нефропротектив таъсир.*

uria and proteinuria is noted. Glomerular filtration and water reabsorption are normalized. The corrective effect of nephrocysin on the violation of the functional state of the kidneys was manifested already on the first day of observation, but it was especially pronounced on the third day of observation. On the 5th day, all the considered indicators did not differ from intact animals. In the control, all the tested indicators, having a negative character of changes, remained significantly distinguishable compared with intact animals. The development of acute renal failure caused by glycerol is accompanied by an increase in the processes of lipid peroxidation in the kidneys. Nephrocysin inhibits these processes, activates the antioxidant system in the affected organ. This to a certain extent contributes to the manifestation of its nephroprotective effect in conditions of this type of pathology.

***Conclusion.** Nephrocysin is of considerable interest as a means of normalizing the functional state of the kidneys in conditions of acute renal failure.*

***Keywords:** nephrocysin, acute renal failure, nephroprotective effect.*

Нефроцизин – лекарственный препарат гипоазотемического действия, разработан в ИХРВ АН РУз. Действующей субстанцией препарата является флавоноид цинарозид, выделенный из Ferula varia (Батиров Э.Х. и др., 1979). Предприятие-производитель лекарственной формы (таблетки по 50 мг.) ООО «NIKA PHARM» (номер регистрации DV/M02475/03/19). К настоящему времени наиболее полно лечебное действие нефроцизина изучено у больных с хроническими заболеваниями почек. Показано, что препарат в этом случае не только понижает уровень мочевины и креатинина в крови больных, но и оказывает оптимизирующее действие на резко нарушенное функциональное состояние почек в целом [6]. Вместе с тем вопрос о возможности и целесообразности его использования у пациентов при развитии острой почечной недостаточности, являющейся одним из наиболее опасных состояний, встречающихся в нефрологической практике [3,4,10,11], остаётся открытым. Исследования в этом плане позволили бы более чётко определить показания к назначению нефроцизина больным с почечной патологией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние нефроцизина на функциональное состояние почек у экспериментальнкх животных при острой почечной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В опытах использовали беспородных белых крыс-самцов массой 190-210г. Содержание животных и все манипуляции с ними проводили в соответствии с международными правилами (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях). Для воспроизведения острой почечной недостаточности (ОПН) животным внутримышечно вводили 50% водный раствор глицерола в дозе 10мг/кг [7,8]. Нефроцизин вводили перорально в дозе 50мг/кг сразу после инъекции глицерола и далее на протяжении всего опыта (5 суток). Контрольные животные получали эквивалентное количество воды. Суточную мочу собирали в обменных клетках, забор крови производили декапитацией крыс под лёгким эфирным наркозом в первый раз по истечению суток, а затем на 3-и и 5-ые сутки развития ОПН. Содержание мочевины в сыворотке крови определяли по С.Г. Гасанову (1961). Содержание креатенина в сыворотке крови и моче определяли по цветной реакции Яффе (метод Поппера) (Popper H. et al., 1937), содержание белка в моче по O. Lowry et al., 1951. Парциальные функции почек рассчитывали по описанию О. Шюк (1975). С целью выявления некоторых сторон механизма действия нефроцизина проводили определение интенсивности протекания в поражённом органе процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для этого анализировали содержание в гомогенате почек диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) (Стальная И.Д., 1977; Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977). Определяли также активность каталазы по описанию Е.Е. Дубининой и др. (1983); супероксиддисмутазы

(СОД) по описанию М.А. Королюк и др. (1988); восстановленного глютатиона (Путилина Ф.Е., 1982). Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было установлено в ходе проведённых экспериментов в сыворотке крови крыс контрольной группы уже через сутки после воспроизведения ОПН содержание мочевины и креатинина по отношению к интактным животным повышалось на 21.6 и 34.6%. На 3-и сутки это повышение составляло 73.2 и 98.3%. Содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови на 5-ые сутки было выше, чем у интактных животных на 43.9 и 71.6% (табл. 1).

О нарушении нормальной функции почек при моделируемой патологии также убедительно свидетельствовала развивающаяся полиурия и повышенная суточная экскреция белка (рис.). Заметно нарушалась экскреция креатинина. Скорость клубочковой фильтрации у контрольных животных через сутки, на 3-и и 5-ые сутки была ниже, чем у интактных крыс на 30.5, 40.4 и 27.2, реабсорбция воды в эти сроки была ниже на 42.4, 46.2 и 30.0% (рис.) Из представленных данных видно, что наиболее выраженные негативные изменения всех рассматриваемых показателей в условиях нашего эксперимента наблюдаются на 3-и сутки, а к 5-ым суткам выявляется определённая тенденция к их нормализации, однако до уровня интактных крыс они не доходят и продолжают достоверно с ними различаться ($p<0.05$).

Таблица 1

Влияние нефроцизина на содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови крыс при острой почечной недостаточности (M±m, n=6)

Условия эксперимента	Сутки наблюдения	Интактные животные	Контроль (ОПН)	ОПН+нефроцизин
Мочевина, ммоль/л	1	4,26±0,12	5,18±0,24*	4,42±0,161
	3	3,95±0,10	6,84±0,36*	4,62±0,341
	5	4,10±0,14	5,90±0,18*	4,12±0,101
Креатинин, ммоль/л	1	0,130±0,002	0,175±0,006*	0,136±0,0061
	3	0,124±0,002	0,246±0,009*	0,143±0,0091
	5	0,134±0,003	0,230±0,007*	0,130±0,0051

Примечание. Здесь, в таблице 2 и на рисунке *- достоверно по отношению к интактным животным, 1- по отношении к контролю ($p<0,05$).

При введении животным на фоне развивающейся ОПН нефроцизина тестируемые показатели, характеризующие поражение почек, изменялись менее значительно. Столь выраженных нарушений, как в контроле не выявлялось ни по истечению первых суток, ни на 3-и сутки. Через 5 суток все они практически не отличались от соответствующих значений интактных животных. Это особенно относится к показателям содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови (табл.1). Также достоверно нефроцизин корригировал нарушение выделительной функции почек при ОПН. Значительно снижалась полиурия и протеинурия, возрастала скорость клубочковой фильтрации и реабсорбция воды (рис.). Экскреция креатинина была на уровне соответствующего интактного контроля. В принципе, наблюдалась полная аналогия с ранее полученными данными, касающимися изучения гипоазотемического действия самой субстанции нефроцизина – флавоноида цинарозида на различных экспериментальных моделях, приводящих к нарушениям функции почек [9].

Влияние нефроцизина на выделительную функцию почек крыс при острой почечной недостаточности, на 1-ые, 3-и и 5-ые сутки наблюдения (в % к показателям интактных животных (ИЖ), принятых за 100%).

Одним из факторов, играющих важную роль в развитии патологических процессов в различных органах и тканях, является усиление в них процессов ПОЛ. Описаны соответствующие изменения и при развитии экспериментальной острой почечной патологии, вызванной глицеролом [7,8]. Поэтому в настоящей работе было обращено внимание на возможную взаимосвязь нефропротекторного действия

нефроцизина и наличием у него антиоксидантных свойств. Проведение соответствующих экспериментов показало, что в почечной ткани животных контрольной группы процесс ПОЛ был резко активизирован (табл. 2).

Таблица 2

Влияние нефроцизина на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус почек крыс при строй почечной недостаточности на 3-и сутки эксперимента (M±m, n=6)

Условия эксперимента	Интактные животные	Контроль (ОПН)	ОПН+нефроцизин
ДК, мкМ/г	32,7±2,2	56,4±3,2*	40,2±2,4*,1
МДА, нМ/г	7,2±0,16	13,2±1,6*	9,0±0,18*,1
Каталаза, мМ/мин/г белка	11,4±1,6	6,8±0,42*	10,6±1,21
СОД, УЕ/мин/мг белка	3,2±0,14	1,8±0,08*	2,8±0,181
Восстановленный глютатион, мкМ/г белка	58,4±4,2	31,2±2,2*	44,6±2,8*,1

Увеличение содержания ДК и МДА составляло 72.5 и 83.3% (приведены результаты исследования, полученные, на 3-и сутки эксперимента). Активность ферментов антиоксидантной защиты организма: каталазы и СОД уменьшалось на 40.4 и 43.3%. Резко сниженным оказалось и содержание в почках восстановленного глютатиона (на 46.6%), играющего значительную роль в защите клеточных систем от разрушающего действия продуктов липопероксидации. В группе крыс, получавших на фоне развития ОПН препарат нефроцизин на 3-и сутки наблюдения процессы ПОЛ были значительно ослаблены. Содержание начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов – ДК и МДА в почках было на 28.7 и 31.8% ниже, чем в контроле. Активность каталазы и СОД, а также содержание восстановленного глютатиона в почках было выше, чем у контрольных крыс на 55.9, 55.5 и 42.9% (табл.2). Полученные данные свидетельствуют о том, что нефроцизин способен оказывать выраженное ингибирующее влияние на ПОЛ биологических мембран в почках при развитии в них патологического процесса. Благодаря этому нефроцизин может, в частности, предохранять от повреждения связанные с мембранами транспортные системы проксимальных канальцев нефрона, ответственных за процессы канальцевой реабсорбции. В результате возрастает реабсорбция воды и происходит уменьшение полиурии т.е. устраняется один из симптомов ОПН. Роль активации антиоксидантной системы в почках при введении нефроцизина в устранении других негативных симптомов, характеризующих ОПН, в настоящее время однозначно интерпретировать трудно. Однако тот факт, что препараты, содержащие флавоноиды, обладающие, как правило, антиоксидантной активностью (индивидуальные – фларонин, суммарные экстрактивные препараты: леспенефрил, леспефлан и др.), оказывают благоприятное влияние на нарушенные функции почек неоднократно подтверждался в различных исследованиях и отражён в справочной литературе [1,2,5].

ВЫВОДЫ

1. Нефроцизин в условиях токсической острой почечной недостаточности у крыс достоверно уменьшает нарушения функционального состояния почек. Наряду с гипоазотемическим эффектом препарат снижает полиурию и протеинурию, оказывает позитивное влияние на скорость клубочковой фильтрации и реабсорбцию воды.
2. Нефроцизин ингибирует процессы перекисного окисления липидов в почках при развитии глицероловой модели острой почечной недостаточности, активизирует антиоксидантную систему. Это в определённой степени способствует проявлению его нефропротекторного действия в условиях данного вида патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатырёва З.Н. Перспективы использования травы астрагала серпоплодного в медицине// Фундаментальные исследования. – 2014. – №12 (часть 10). – С. 2154-2156.
2. Вичканова С.А., Колхир В.К., Сокольская Т.А., Воскобойникова И.В., Быков В.А. Лекарственные средства из растений. – М.: АДРИС, 2009. – С. 179-190.
3. Думанский Ю.В., Кабанова Н.В., Верхулецкий И.Е., Синепупов Н.А., Осипов А.Г., Синепупов Д.Н. Острая почечная недостаточность// Медицина неотложных состояний. – 2012. – №7-8. – С. 174-183.
4. Ливанов Г.А., Михальчук М.А., Калмансон М.Л. Острая почечная недостаточность при критических состояниях. – Спб, 2005. – С. 320.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА “Новая волна”. – 2008. – С. 512-514.
6. Мунавваров Б.А. Оптимизация терапии больных хронической болезнью почек с применением гипоазотемических препаратов. - Автореф. дис. … докт. философии (PhD) по мед. наукам. – Ташкент, 2020 – С.46.
7. Назаренко М.Е. Эффективность стандартизированного экстракта Ginkgo biloba (билобила) при острой почечной недостаточности в эксперименте. – Автореф. … канд. мед. наук. – Курск. – 2004. – С.20.

8. Назаренко М.Е., Штрыголь С.Ю., Слободин В.Б. Нефропротекторный эффект билобила при экспериментальной острой почечной недостаточности//Эксперим. и клин. фармакол. – 2003. – Т.66, №6. – С. 29-31.
9. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Батиров Э.Х., Маматханов А.У., Грунина И.И. Влияние цинарозида на азотистый обмен и функциональное состояние почек при их экспериментальном поражении в опытах на лабораторных животных// Хим.-фарм. журн. – 1993. – №7. – С. 60-64.
10. Mercado M.G., Smith D.K., Guard E.L. Acute kidney injury: Diagnosis and Management//American Family Physician. – 2019. - 100 (11). – P.687-694.
11. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Acute Kidney injury//The Lancet. – 2019. – 394 (10212). – P. – 1949-1964. Doi: 10. 1016 / S0140 – 6736 (19) 32563-2.

UDC: 616.36-002:615.322

EFFECT OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENT (M-1) ON A MODEL OF MICE WITH TOXIC HEPATITIS

Fayzullaeva N.Ya.[1]; Kayumov A.A.[1], Raufov A.A.[1], Baratov K.R.[2]
[1]Institute of immunology and human genomics,
[2]Institute of Bioorganic Chemistry at the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

XULOSA

Jigar kasalliklari, ayniqsa toksik gepatit, yuqori tarqalishi va samarali davolash usullarining cheklanganligi sababli dolzarb sog'liqni saqlash muammosi bo'lib qolmoqda. Ushbu tadqiqotda M-1 biofaol qo'shimchasining CCl4 yordamida chaqirilgan o'tkir toksik gepatit modelida gepatoprotektiv ta'siri o'rganildi. Turli dozalarda M-1 qo'llangandan so'ng sichqonlarning yashovchanlik darajasi, jigar og'irligi koeffitsienti va umumiy fiziologik ko'rsatkichlari baholandi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, 10 ml/kg doza eng yuqori gepatoprotektiv faollikka ega bo'lib, hayotiylikni oshirish va jigar shikastlanishini kamaytirishda samaradorligini namoyon etdi. Ushbu natijalar M-1 preparatini jigar himoyasi uchun istiqbolli vosita sifatida ko'rsatmoqda, ammo uning molekulyar mexanizmlarini va klinik qo'llanilish imkoniyatlarini chuqurroq o'rganish zarur.

Kalit so'zlar: *gepatoproteksiya, biofaol qo'shimcha, toksik gepatit, jigar shikastlanishi, tetraklormetan, eksperimental model.*

РЕЗЮМЕ

Заболевания печени, в частности токсический гепатит, представляют серьезную проблему для здравоохранения из-за высокой распространенности и ограниченных методов лечения. В данном исследовании изучена гепатопротекторная активность биологически активной добавки М-1 на модели острого токсического гепатита, вызванного введением тетрахлорметана (CCl4) у лабораторных мышей. Оценивались показатели выживаемости, коэффициент массы печени и общее физиологическое состояние животных после введения различных доз М-1. Результаты показали, что доза 10 мл/кг обладает наибольшей гепатопротекторной активностью, способствуя улучшению выживаемости и снижению повреждений печени. Эти данные свидетельствуют о перспективности М-1 как потенциального средства для защиты печени, однако необходимы дальнейшие исследования его молекулярных механизмов и клинической эффективности.

Ключевые слова: *гепатопротекция, биологически активная добавка, токсический гепатит, поражение печени, тетрахлорметан, экспериментальная модель.*

Liver diseases, particularly toxic hepatitis, represent a significant global health burden, with rising incidences attributed to environmental toxins, pharmaceuticals, and lifestyle factors [2,6,9]. Carbon tetrachloride (CCl4) is widely used as an experimental hepatotoxin to study mechanisms of liver damage and hepatoprotective agents [4,8,11]. Despite advances in pharmacotherapy, there remains a critical need for safe and effective hepatoprotective agents derived from natural or bioactive compounds [5,10,13]. Various studies have demonstrated the hepatoprotective potential of bioactive supplements; however, their mechanisms and efficacy require further validation [3,7,13,15]. The M-1 bioactive supplement has shown promise in mitigating hepatic injury, yet its precise effects and optimal dosing have not been fully elucidated [4,7,14]. Animal models are essential for assessing the efficacy of hepatoprotective agents, particularly in the context of acute toxic hepatitis. Research indicates that bioactive compounds can enhance hepatocyte regeneration and modulate inflammatory responses in toxin-induced

liver injury. Histopathological evaluation remains a key method for confirming the protective effects of hepatoprotective agents [2,5,11]. The Hepatoprotective Activity Coefficient (HAC) is a useful parameter in determining the efficacy of these agents in experimental models. This study aims to evaluate the hepatoprotective properties of M-1 in a CCl4-induced acute toxic hepatitis model and determine its therapeutic potential. The findings could provide valuable insights into the development of novel hepatoprotective strategies. Further exploration of molecular mechanisms underlying the hepatoprotective effects of M-1 could pave the way for clinical applications [5,9,12].

The aim of the work of M-1 biologically active additiveThe study consists of studying its activity against acute toxic hepatitis induced by CCl4 (tetrachloromethane) in mice.

THE AIM OF THE STUDY

Biologically active supplement M-1 has a specific smell and was presented in the form of oil for the experiment.

RESEARCH METHOD AND OBJECTS

Experimental animals were kept in the vivarium of the Institute of Bioorganic Chemistry and provided with generally accepted daily food and water.

Acute toxic hepatitis. It is characterized by liver damage caused by certain toxic substances and is caused by a number of hepatotoxins. The hepatoprotective activity experiment was conducted to comprehensively evaluate the effectiveness of the biologically active supplement M-1 and select the most promising dose with hepatoprotective activity. For this purpose, the obtained M-1 sample was tested in a CCl4-induced acute toxic hepatitis model in mice.

The experiments were conducted on healthy, male white laboratory mice with a body weight of 20±2.0 g, which had passed the quarantine period for 10-14 days. Six mice were taken for each group, totaling 30 mice. To create an acute toxic hepatitis environment, the LD50 dose of CCl4, which causes necrosis of hepatocytes, was used. According to the experiment conducted on mice on the acute poisoning properties of the studied sample, it was 2.7 ml/kg of animal body weight. In order not to cause damage (burns) to the animal, CCl4 was introduced into it mixed with olive oil, maintaining the appropriate dose in a 1:1 ratio [3.4].The results obtained were compared with intact and control mice, which were divided into the following groups:

The experimental groups consisted of I - intact (healthy), II - control group (CCl4 + water); III - (CCl4 + 5 ml / kg of M-1 sample); IV - (CCl4 + 10 ml / kg of M-1 sample), V - (CCl4 + 15 ml / kg of M-1 sample). 1 hour after the introduction of tetrachloromethane into the abdominal cavity of mice at a dose of 2.7 ml / kg, M-1 sample was administered in doses of 5, 10 and 15 ml / kg, and the control group animals were given purified water in an equivalent volume (10 ml / kg) for 5 days using a special probe. After 5 days, its hepatoprotective effect was evaluated by the following parameters: survival (%), life expectancy (in days), liver weight ratio (relative to body weight) and the dynamics of body weight of animals. For the comparative evaluation of the obtained results, the coefficient of hepatoprotective activity (GFK) was determined as follows:

$$GFC = (N - T)/(N - I)$$

where: I – intact group (healthy), T – experimental group animals, N – control group (untreated) animals results.

General GFK was determined by four parameters as follows:

$$GFCum. = \sum GFC/4.$$

According to the level of hepatoprotective activity: GFK>0.7 high level; GFK>0.40-0.69 medium level; GFK>0.20 - 0.39 is a relatively low level; GFK>0.20 has no hepatoprotective activity.

On the 6th day of the experiment, the animals were anesthetized with chloroform, decapitated, and examined to determine the differential efficacy and mechanisms of pathological changes. The results of the study were statistically processed using Microsoft Excel using conventional methods to determine the mean value (M) and the standard error of the mean (m); differences according to the Student's test (t) were considered statistically significant at the $p<0.05$ level.

OBTAINED RESEARCH RESULTS

In mice the effect of the M-1 sample on CCl4-induced toxic hepatitis was studied by treating it with doses of 5 ml/kg, 10 ml/kg, and 15 ml/kg for 5 days.

The obtained results are presented in table below.

Evaluation of the effect of M-1 sample against acute toxic hepatitis induced in mice, (M±m, n=6)

Groups	Survival rate, (%)	Life expectancy (in days)	Weight coefficient of the liver	Dynamics of body weight, g	Σ GFC
Intact	100	6.0	50.36±1.42*	(+) 2.00 ± 0.24	1
Control	33.3	3.0	66.57± 4.9	(-) 2.17 ± 0.28	0
High level of hepatoprotective activity					
10 ml/kg	83.3	5.8	55.71±2.03*	(+)1.70±0.33	0.76
Moderate level of hepatoprotective activity					
15 ml/kg	50	5.0	58.1±4.09	(-)1.33±0.08*	0.40
Relatively low level of hepatoprotective activity					
5 ml/kg	50	4.0	58.66± 3.66	(-) 1.5 ± 0.31	0.30

Note: *$p<0.05$ significant differences compared to the control group.

During the experiment, the survival rate of mice in the intact group was 100%, while in the control group (CCl4 + water) this indicator was 33.3%, and death was recorded in 4 out of 6 animals. The average life expectancy was 3 days, and the dynamics of body weight decreased by 2.17 ± 0.28 grams, or 16.5%, compared to the initial body weight. The liver weight coefficient in the intact group was 50.36 ± 1.42, and in the control group it increased by 1.32 times compared to the intact one, to 66.57 ± 4.9, and when compared with each other, a statistically significant difference was observed ($p < 0.05$).

Model M-15 ml/kg dosed animals had 50% viability, and the average life expectancy was 4 days, 1.3 times higher than the control group. The weight coefficient of the liver at this dose is 58.66±was 3.66, decreased compared to control but no statistically significant difference was observed. When evaluated according to the dynamics of body weight, the weight of the animals was 1.5±0.31 g, which decreased compared to the initial weight, and the differences were not statistically significant compared to the control. The 5 ml/kg dose of sample M-1 was 0.30 on GFK and showed a relatively low level of hepatoprotective activity.

Model M-1the survival rate of 10 ml/kg animals was 83%, and the life expectancy was 5.8 days, which was 1.93 times higher than the control group. The weight coefficient of the liver is 55.71 at the dose of 10 ml/kg of this sample±2.03 is,achieved a statistically significant difference compared to the control,($p<0.05$). When assessed by body weight dynamics, the body weight of mice increased by 1.70±0.33 grams compared to the initial one, and the differences were statistically significant compared to the control ($p<0.05$). The level of GPC at a dose of 10 ml/kg of M-1 showed an indicator of 0.76, indicating a high level of hepatoprotective activity.

Model M-1 administered to mice at a dose of 15 ml/kg, the survival of the animals was 50%, and the life expectancy was 5 days, which was 1.66 times longer than the control group. The weight coefficient of the liver is 58.1 at this dose±It is 4.09,did not reach a statistically significant difference when compared to the control, but when assessed by the dynamics of their weight, their body weight decreased by 1.33±0.08 grams compared to the initial one, and the differences were statistically significant compared to the control ($p<0.05$). The level of GFR at a dose of 15 ml/kg of M-1 was 0.40, indicating a moderate level of hepatoprotective activity.

So, when the hepatoprotective activity of the M-1 sample was studied in the acute toxic hepatitis model induced in mice, it was found that the M-1 sample had a high level of GFK at a dose of 10 ml/kg, a medium level at a dose of 15 ml/kg, and a relatively low level of hepatoprotective activity at a dose of 5 ml/kg.

CONCLUSION

Tetrachloromethane in an acute toxic hepatitis model induced using sample M-1 was administered to mice at doses of 5, 10 and 15 ml/kg for 5 days, the highest level of GFK was recorded at the dose of 10 ml/kg. A medium level of GFK was recorded at a dose of 15 ml/kg, and a relatively low level of activity was recorded at a dose of 5 ml/kg of the sample.

REFERENCES

1. Abdel Moneim E. S., Sherif M. S., Ahmed A. E., Mohanad A., Vajid N. V. Evaluation of antimicrobial activity of safflower (Carthamus tinctorius) and its synergistic effect with antibiotic. EC Microbiology. 2018;14(3):160–166.
2. Barmak MJ, Nouri E, Shahraki MH, Ghalamfarsa G, Zibara K, Delaviz H, Ghanbari A. Safflower seed oil, a rich source of linoleic acid, stimulates hypothalamic neurogenesis in vivo. Anat Cell Biol. 2023 Jun 30;56(2):219-227. doi: 10.5115/acb.22.220. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36967238; PMCID: PMC10319475.
3. Cho S.-H., Jang J.-H., Yoon J.Y., Han C.-D., Choi Y., Choi S.-W. Effects of a safflower tea supplement on antioxidative status and bone markers in postmenopausal women. Nutr. Res. Pr. 2011;5:20–27. doi: 10.4162/nrp.2011.5.1.20.
4. Du S., Deng Y., Yuan H., Sun Y. Safflower Yellow B Protects Brain against Cerebral Ischemia Reperfusion Injury through AMPK/NF-kB Pathway. Evid. Based Complement. Altern. Med. 2019;2019:7219740. doi: 10.1155/2019/7219740.
5. Emongor V. Safflower (Carthamus tinctorius L.) the Underutilized and Neglected Crop: A Review. Asian J. Plant Sci. 2010;9:299–306. doi: 10.3923/ajps.2010.299.306.
6. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A., Kayumov A.A., Mukhtorov Sh.M. Significance of oxidative stress marker in bronchopulmonary pathology // Journal of theoretical and clinical medicine. 2024 г. №4 P.35-39
7. Guo X., Zheng M., Pan R., Zang B., Gao J., Ma H., Jin M. Hydroxysafflor yellow A (HSYA) targets the platelet-activating factor (PAF) receptor and inhibits its human bronchial smooth muscle activation induced by PAF. Food Funct. 2019;10:4661–4673. doi: 10.1039/C9FO00896A.
8. Jiang S., Shi Z., Li C., Ma C., Bai X., Wang C. Hydroxysafflor yellow A attenuates ischemia/reperfusion-induced liver injury by suppressing macrophage activation. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014;7:2595–2608.
9. Kim N.-H., Moon Y.-S., Park T.S., Son J.-H. Serotonins of safflower seeds play a key role in anti-inflammatory effect in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. J. Plant. Biotechnol. 2015;42:364–369. doi: 10.5010/JPB.2015.42.4.364.
10. Takimoto T., Suzuki K., Arisaka H., Murata T., Ozaki H., Koyama N. Effect of N-(p-coumaroyl)serotonin and N-feruloylserotonin, major anti-atherogenic polyphenols in safflower seed, on vasodilation, proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. Mol. Nutr. Food Res. 2011;55:1561–1571. doi: 10.1002/mnfr.201000545.

11. Wang C., He Y., Yang M., Sun H., Zhang S., Wang C. Safflor yellow B suppresses angiotensin II–mediated human umbilical vein cell injury via regulation of Bcl–2/p22(phox) expression. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2013;273:59–67. doi: 10.1016/j.taap.2013.08.018.
12. Wang T., Ding Y.-X., He J., Ma C.-J., Zhao Y., Wang Z., Han B. Hydroxysafflor Yellow A Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Neurotoxicity and Neuroinflammation in Primary Mesencephalic Cult ures. Molecules. 2018;23:1210. doi: 10.3390/molecules23051210.
13. Yu S.-Y., Lee Y.-J., Kim J.-D., Kang S.-N., Lee S.-K., Jang J.-Y., Lee H.-K., Lim J.-H., Lee O. Phenolic Composition, Antioxidant Activity and Anti-Adipogenic Effect of Hot Water Extract from Safflower (Carthamus tinctorius L.) Seed. Nutrients. 2013;5:4894–4907. doi: 10.3390/nu5124894.
14. Yu Z., Gao X., Zhao Y., Bi K.-S. HPLC determination of safflor yellow A and three active isoflavones from TCM Naodesheng in rat plasma and tissues and its application to pharmacokinetic studies. Biomed. Chromatogr. 2007;21:577–584. doi: 10.1002/bmc.764.
15. Zhang H.L., Nagatsu S., Watanabe T., Sakakibara J., Okuyama H. Antioxidative compounds isolated from safflower (Carthamus tinctorious L.) oil cake. Chem. Pharma. Bull. 1997;45:1910–1914. doi: 10.1248/cpb.45.1910.

УДК 571.27

ЦИТОКИНОВАЯ РЕАКЦИЯ НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ ТРАНСЛОКАЦИЮ НА МОДЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У МЫШЕЙ И ОБЕЗЬЯН

Амаба С.Т.[1], Конджария И.Г.[1], Матуа А.З.[1], Трапш Х.З.[1], Дьяченко А.Г.[2], Миквабия З.Я.[1]

[1]ГНУ «Институт экспериментальной патологии и терапии, Академия наук Абхазии», Сухум, Абхазия,

[2]Сумской государственный университет, Сумы, Украина

ХУЛОСА

Мақсад. *Макака резус ва оқ сичқонларнинг ичакларида кимевий усул билан индуцирланган яллиғланишда микробли транслокацияга бўлган цитокин жавобни ўрганиш эди. Материал ва услублар. Сичқонлар ва макака резусларнинг қон зардобини намуналари текширилди. Яллиғланишни чақирувчи омил сифатида сульфатирланган декстраннинг натрий тузи (ДСН, 3-5%) ишлатилди, ва уни ҳайвонларга 5-7 кун давомида оғзи орқали юборилди. Зардобдаги яллиғланиш (IL-1β,IL-6,IL-10, TNF-α, IFN-γ) ва транслокация (16SpДНК, FITC-декстран, sCD14) омиллари иммунфермент усули билан (Вектор-Бест, Invitrogen (АҚШ) тўпламлари ердамида) ва реал вақтдаги (rt - PCR) полимераза занжирли реакция (ПЗР) HycultBiotech ҳамда ZymoRes тўплами ёрдамида аниқлаш ўтказилди.*

Натижалар. *Макака резусларга ДСНни юбориш фонида 16SpДНК ва CD14 (sCD14) иккинчи суткадан бошлаб ошгани қайд этилди, ва бу ўсишнинг максимал даражаси 6чи суткада кузатилиб тажрибани охиригача давом этди. Оқ сичқонларда FITC-декстран 3чи суткада ошди, максимал миқдори 7чи суткада қайд этилди ва 14 суткада пасайиш кузатилди. IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ каби цитокинлар реакцияси ДСН таъсиридан кейин биринчи/иккинчи суткадан бошлаб сезиларли ошганлиги билан тавсифланди, максимал миқдори макака резусда 5-7 суткада кузатилди, оқ сичқонларда эса 3-6 суткада қайд этилди.*

Хулоса: *1. Икки хил ҳайвонларда микробли транслокация маркерларини яллиғланиш чақирувчи омилни юборишга жавобан динамик ошиб кетиши кўрсатилди.*

2. Яллиғланиш индукторини қўллашдан сўнг ва бактериал транслокацияга жавобан цитокинлар реакциялари фаоллашди. Кўрсаткичларни динамик ўзгаришлари асосан Th1 цитокинлар профили билан

SUMMARY

Objective. *To study the cytokine response to microbial translocation in rhesus macaques and white mice with chemically induced intestinal inflammation.*

Materials and methods. *Blood serum samples from mice and rhesus macaques were studied. The sodium salt of sulfated dextran sulfate (DSN, 3-5%) was used as an inducer of intestinal inflammation and given to animals per os adlibitum for 5-7 days. Serum markers of inflammation (IL-1β,IL-6,IL-10, TNF-α, IFN-γ) and translocation (16SpDNA, FITC-dextran, sCD14) were determined by enzyme immunoassay (Vector-Best, Invitrogen (USA), HycultBiotech kits and real-time PCR (rt-PCR) with ZymoRes kit.*

Results. *Against the background of DSN administration to rhesus macaques 16SpDNA and soluble CD14 (sCD14) increased from the second day, reached a maximum by the 6th day and remained at a high level until the end of the experiment. In white mice, FITC-dextran increased from day 3, reached a maximum level by day 7, and decreased slightly by day 14. The cytokine response was characterized by significant production of IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ on the first/second day after DSN exposure, reaching a maximum on days 5-7 in rhesus macaques and on days 3-6 in white mice.*

Conclusions: *1. The dynamic increase of microbial translocation markers into the vascular bed after the introduction of inflammatory inducer in both animal species was shown.*

2. In response to inducer administration and bacterial translocation, cytokine response activation occurred. The dynamics of changes in the indices was characterized predominantly by Th1 cytokine profile.

Keywords: *rhesus macaques, mice, sodium dextran sulfate, microbial translocation, cytokines.*

тавсифланди.

Калит сўзлар: *макака резуслар, сичқонлар, декстрансульфат натрийси, микробли транслокация, цитокинлар.*

Воспалительные заболевания кишечника определяются как хронические рецидивирующие воспалительные заболевания, которые поражают толстую кишку и другие отделы желудочно-кишечного тракта. Выделяют два основных типа ВЗК человека: болезнь Крона (БК), для которой характерно трансмуральное повреждение малого кишечника и толстой кишки, и язвенный колит (ЯК), при котором наблюдаются язвенные повреждения слизистой оболочки толстой кишки [5,12].

Регуляторные иммунные клетки постоянно взаимодействуют с кишечными бактериями и молекулами пищи, регулируя провоспалительные эффекторные клетки и стимулируя противовоспалительные пути [4]. В ряде случаев при нарушении регуляции развиваются те или иные реакции иммунного конфликта, индуцирующие повреждение тканей. Такие события, как разрушение эпителиального барьера, неконтролируемая бактериальная колонизация, нерегулируемая стимуляция иммунных эффекторов и нарушение гомеостатического баланса, могут способствовать возникновению заболевания. Следует отметить, что эти явления могут наблюдаться в любом месте кишечника. Микрофлора, которая колонизует кишечник человека, отделена от иммунной системы монослоем тесно прилегающих друг к другу эпителиальных клеток. Тем не менее, небольшое количество бактериальных продуктов и (в меньшей степени) целых бактерий из просвета кишечника все же регулярно проникает через этот плотный эпителиальный клеточный барьер, попадая в подлежащие мукозные ткани, мезентериальные лимфоузлы, кровь или печень в ходе процесса, который носит название микробная транслокация и является критически важным для развития и поддержания компетенций иммунной системы [1,2]. Повреждение эпителиального барьера характеризуется повышением экспрессии цитокинов в крови. Результатом устойчивого повышения микробной транслокации может стать хроническая системная иммунная активация, которая неизбежно ведет к иммунному истощению и потере иммунных функций. Несмотря на временные и локальные воспалительные эффекты в тонкой или толстой кишке, неконтролируемое воспаление кишечника всегда оказывает системное воздействие на организм [3,7,8].

Хотя точная этиология ВЗК неизвестна, считается, что она включает комбинацию ряда факторов: генетическую предрасположенность, измененную экспрессию рецепторов распознавания бактериальных паттернов, изменения микробиоты, нарушения рационального питания, предшествующие острые воспалительные заболевания, вызванные вирусами, бактериями, паразитами, нарушение регуляции кишечного иммунного ответа или аутоиммунными нарушениями [11,10].

Моделирование на животных может быть чрезвычайно полезным для выяснения этиологии воспалительных заболеваний кишечника и разработки новых видов терапии, которые могут вызвать ремиссию или предотвратить рецидив [18]. Ниже представлены результаты экспериментального колита, вызванного декстрансульфатом натрия (ДСН) у обезьян вида Macacamulatta и белых мышей. Индуцированный таким образом колит является довольно близкой моделью острого кишечного повреждения, которое имитирует несколько типов поражений, развивающихся в стенке толстого и (в меньшей степени) тонкого кишечника, что согласуется с типичной патологией ВЗК [13,17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ цитокинового ответа на повышение проницаемости кишечного барьера и микробной транслокации на модели ВЗК у мышей и обезьян.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные:

• белые б/п мыши, самцы, возраст 8- 12 недель, вес 18 - 22 г.;

Контрольная группа – 10 шт;

Опытная группа (введение DSSperos) – 30 шт.

• обезьяны макаки резусы (Macacamulatta), самцы, возраст 11 - 25 лет, вес 7 - 10 кг;

Контрольная группа - 2 особи;

Опытная группа - 5 особей.

В эксперименте в качестве индуктора острого воспаления кишечника использовали натриевую соль сульфатированного декстрана (ДСН).

Анализ маркеров воспаления и транслокации проводили иммуноферментным методом при помощи наборов Вектор-Бест, Invitrogen (США), HycultBiotech и ПЦР в реальном времени (rt - PCR) с набором ZymoRes соответственно.

Декстрансульфатнатриевую соль (DSS, MP Biomedicals, мол. вес 30-50 kD, Ref.160110) в виде 3 % и 5% стерилизованного раствора давали мышам и макакам резусам из опытной группы соответственно per os adlibitum вместо питьевой воды в течение 5-7 дней, после чего раствор DSS заменяли чистой водой.

Точки исследования: 1, 3, 5, 7, 10, 14 сутки для мышиной модели и 1, 2, 3, 6, 14, 16 и 42 сутки – для обезьяньей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждение кишечного мукозного барьера и, как следствие, возрастание проницаемости способствует усиленной транслокации компонентов микробных

клеток, таких как ЛПС и 16S рДНК, в системный кровоток,что индуцируют цитокиновую реакцию. Эндотоксин граммотрицательных бактерий ЛПС активирует ядерный фактор транскрипции NF-κB после связывания с мембранными CD14 (mCD14) и комплексом миелоидной дифференцировки (MD - 2) - TLR4. Результатом этих событий является продукция IL- 6, IL- 1β, TNF- α и интерферонов I типа. Для предотвращения чрезмерной стимуляции моноцитов в организме продуцируется молекула - приманка растворимый CD14 (sCD14), которая подобно mCD14 способна связывать ЛПС - комплекс, но сигнал не передает. sCD14 широко используется в качестве маркера ЛПС - индуцированной активации моноцитов. sCD14 является суррогатным маркером микробной транслокации и достаточно корректным предиктором клинического развития и исхода различных заболеваний (6, 9, 14). Концентрация этого фактора в крови интактных обезьян вида Macacamulatta составляла в среднем 1,8 мкг/мл. Введение ДСН привело к быстрому и значительному росту содержания sCD14. В отдельные дни были зафиксированы уровни, превышающие 8 мкг/мл. Высокая концентрация sCD14 в крови экспериментальных животных сохранялась до конца исследования.

Лабораторным маркером микробной транслокации было динамическое повышение уровня 16S рДНК. По результатам эксперимента повышение проницаемости кишечного мукозного барьера у обезьян под действием ДСН ведет к транслокации16S рДНК. Концентрация 16S рДНК начинала повышаться со вторых суток и достигала максимальных уровней к 6 суткам (10 - 17копий в 1 мкл), снижаясь до фоновых значений к концу эксперимента (рис. 1).

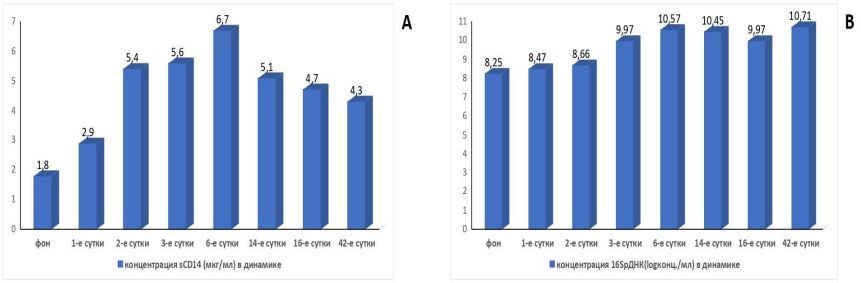


Рис. 1. Показатели 16SрДНК и sCD14 у макак-резусов с индуцированным ВЗК в динамике.

Провоспалительные цитокины являются местными провоспалительными медиаторами, которые продуцируют макрофаги и лимфоциты, а также эпителиальные и мезенхиальные клетки, и которые участвуют в развитии и патогенеза воспаления и иммунитета. Эти медиаторы играют, по-видимому, важнейшую роль в патогенезе ВЗК, включая язвенный колит и болезнь Крона. Повышенная кишечная проницаемость с последующей инфильтрацией иммунных эффекторных клеток увеличивает, как полагают, мукозную продукцию провоспалительных цитокинов как эпителиальными, так и иммунными клетками (15, 16).

Мы изучали продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β, IL - 10, TNF-α, IFN-γ в ответ на воздействие ДСН. Обнаружено значительное увеличение уровня в крови всех изученных цитокинов.

В наших исследованиях цитокиновый ответ на введение ДСН у обезьян характеризовался значительным увеличением в крови уровня всех изученных цитокинов (IL - 6, IL - 1β, TNF - α, IFN - γ). Эта стимуляция обнаруживается очень рано, в первый - второй день после воздействия, достигая максимума на 6 день. Уровень экспрессии большинства медиаторов значительно превышает контрольные значения: TNF - α – в 1,5раза, IFN - γ и IL - 1β – в 2 раза, IL - 6 – почти в 3 раза. После отмены ДСН эти медиаторы остаются на высоком уровне, постепенно снижаясь к концу опыта (рис. 2).

Проницаемость кишечного барьера у мышей оценивали при помощи FITC-d - декстрана (флюоресцеин - изотиоцианат декстран, ФИТЦ - декстран, мол. вес 4 KDa, Sigma - Aldrich, США). Мышей на 4 часа оставляли без воды и пищи, после чего перорально через канюлю вводили 0,2 мл раствора FITC-d в ФСБ (50 мг/мл). Через 3 ч собирали кровь, удаляли клетки, разводили сыворотки 1:5 ФСБ и измеряли интенсивность флюоресценции каждого образца на флюориметре LB 942 BertholdTechnol (ФРГ) (возбуждение 492 нм, эмиссия 525 нм). Концентрация FITC-d определялась по стандартной калибровочной кривой, построенной по интенсивности флюоресценции шести двухкратных серийных разведений маркера, начиная со значения 20 мкг/мл (рис. 3).

Введение индуктора воспаления ДСН привело к повышению кишечной проницаемости, которая стала увеличиваться с 3-х суток введения, достигла максимального уровня на 7-е сутки и незначительно снизилась к концу наблюдения – на 14 сутки.

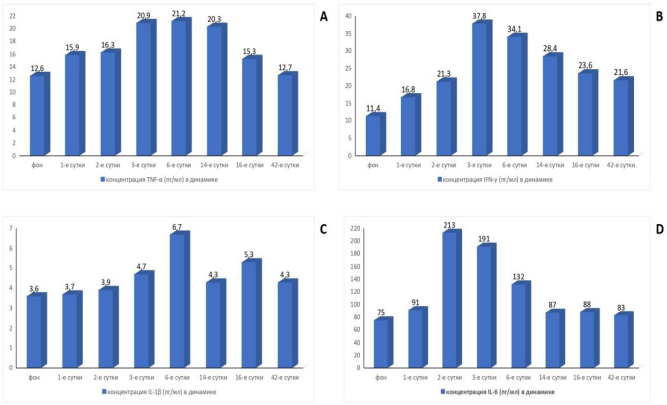


Рис. 2. Показатели IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-γ у макак резусов с индуцированным ВЗК в динамике.

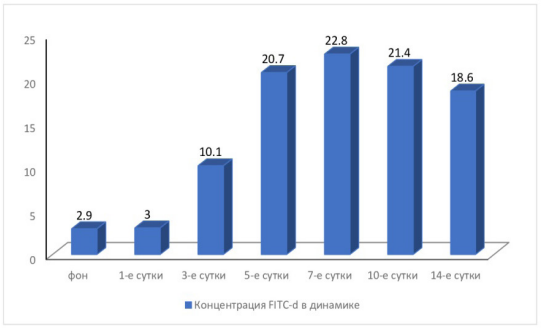


Рис. 3. Показатели FITC-d у мышей с индуцированным ВЗК в динамике.

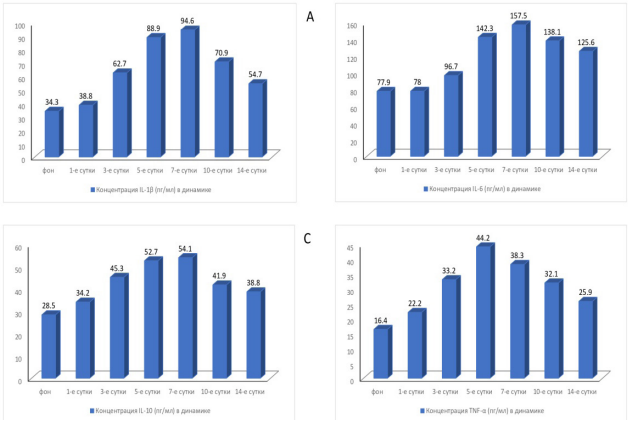


Рис. 4. Показатели IL - 1β, IL - 6, IL - 10, TNF - α у мышей с индуцированным ВЗК в динамике.

Цитокиновый ответ на введение ДСН у мышей характеризовался так же значительным увеличением в крови уровня всех изученных цитокинов (IL - 1β, IL - 6, IL - 10, TNF - α). Эта стимуляция так же обнаруживается очень рано, в первый-второй день после воздействия, достигая максимума на 5 - 7 сутки. Уровень экспрессии большинства медиаторов значительно превышает фоновые значения: TNF - α, IL - 1β – в 3 раза, IL - 6, IL - 10 – в 2 раза. После отмены ДСН на 5 сутки эти медиаторы остаются на высоком уровне, постепенно снижаясь к концу опыта на 14 сутки (рис. 4).

ВЫВОДЫ

На полученных нами мышиной и обезьяньей животных моделях ВЗК, индуцированного декстрансульфатом натрия, удалось воспроизвести симптомы ВЗК у обоих видов животных. На обеих моделях было получено лабораторное подтверждение возрастания проницаемости кишечного барьера, усиления микробной транслокации компонентов бактериальных клеток в сосудистое русло в ответ на введение ДСН. В обеих моделях наблюдалась схожая динамика нарастания молекулярных маркеров этих эффектов (уровня ФИТЦ - декстрана у мышей и 16S рДНК

- у макак резусов). Цитокиновый ответ на введение ДСН характеризовался ранней, но длительной стимуляцией IL - 1β, IL - 6, IL - 10, TNF - α. Длительность воспаления, вызванного ДСН, сопоставима с тем временем, которое необходимо для перехода острого воспаления в хроническое. Цитокиновая реакция на индукцию ВЗК у обоих видов животных имела близкую к человеку динамику, но модель на обезьянах имеет множество очевидных преимуществ, среди которых тесное родство членов отряда приматов по биохимическим параметрам и иммунобиологическим свойствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова А.А., Авакян Л.А. Значение бактериальной транслокации и её роль в формировании симбиотических отношений с макроорганизмом // Национальная академия наук Армении. 2008; Т. 108. № 3. С.262-269.
2. Кувшинов А.Г. Закономерности развития бактериальной транслокации при ранних ишемических и реперфузионных повреждениях тонкой кишки, вызванных острым нарушением магистрального кровотока: автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук // «Хирургия». Иркутск. 2004; С. 3-26.
3. Титов В.Н. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления // Клиническая лабораторная диагностика. Москва. 2010; № 4. С. 21-37.
4. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more." Current opinion in immunology. 2006; vol.18(6): p.738-744. doi:10.1016/j.coi.2006.06.003
5. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet (London, England). 2007; vol.369(9573) : p.1641-1657. doi:10.1016/S0140-6736(07)60751-X
6. Balagopal A., Philp F.H., Astemborski J. et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C." Gastroenterology. 2008; vol. 135(1): p.226-233. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.022
7. Brenchley J.M., Douek D.C. Microbial translocation across the GI tract. Annual review of immunology. 2012; vol. 30(1) : p.149-173. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075001
8. Dyavar S.R., Velu V., Titanji K. et al. Programmed death-1 blockade during chronic SIV infection reduces hyperimmune activation and microbial translocation in rhesus macaques. The Journal of Clinical Investigation. 2012; vol.122(5): p.1712-1716. doi:10.1172/JCI60612
9. French A.L., Evans C.T., Agniel D.M. et al. Microbial translocation and liver disease progression in women coinfected with HIV and hepatitis C virus. The Journal of infectious diseases. 2013; vol. 208(4) : p.679-689. doi:10.1093/infdis/jit225
10. Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie (National guideline: short edition) [in Russian]. Moscow:GEOTAR-Media; 2015; p.480.
11. Guan Q., Zhang J. Recent Advances: The Imbalance of Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. Mediators of Inflammation. 2017; 2017:4810258.doi:10.1155/2017/4810258
12. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature.2011; vol. 474(7351): p.307-317. doi:10.1038/nature10209
13. Kawada M., Arihiro A., Mizoguchi E. Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease." World journal of gastroenterology. 2007; vol. 13(42): p.5581-5593. doi:10.3748/wjg.v13.i42.5581
14. Miller S.I., Ernst R.K., Bader M.W. Lipopolysaccharide (LPS), TLR4 and infectious disease diversity. Microbiology.2005; vol. 3 (1): p.36-46. doi:10.1038/nrmicro1068
15. Neurath M.F. Cytokines in inflammatory bowel disease. Immunology. 2014; vol. 14 (5): p.329-342. doi:10.1038/nri3661
16. Souza H.S., Fiocchi C.V. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. Gastroenterology & hepatology.2016; vol. 13(1): p.13-27. doi:10.1038/nrgastro.2015.186
17. Strober W., Fuss I.J., Blumberg R.S. The immunology of mucosal models of inflammation. Annual review of immunology. 2002; vol. 20: p.495-549. doi:10.1146/annurev.immunol.20.100301.064816
18. Uhlig H.H., Powrie F. Mouse models of intestinal inflammation as tools to understand the pathogenesis of inflammatory bowel disease. European journal of immunology. 2009; vol. 39 (8): p.2021-2026. doi:10.1002/eji.200939602

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК 616.379-008.64-06:616.133-004.6-074

УРОВЕНЬ ЦИНКА В ВОЛОСАХ, БИОПТАТАХ КАРОТИДНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК И СЫВОРОТКЕ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Усманова З.А., Розыходжаева Г.А.
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Центральная клиническая больница № 1 Главного медицинского управления
при Администрации Президента Республики Узбекистан

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. *Каротид атеросклерозига чалинган ва 2-тур қандли диабети (ҚД2) бўлган ва бўлмаган беморларда соч, каротид артериясининг атеросклеротик пилакчалар биопсияси ва сийдикдаги цинк миқдорини аниқлаш.*

Материаллар ва усуллар. *Жами 148 нафар шахс (112 эркак ва 36 аёл), ёши 45–89 атрофида (ўртача 65,35±0,73 ёш) бўлиб, уларда каротид артериясининг атеросклеротик пилакчалари рангли дуплекс сканерлаш усулида тасдиқланган. Беморлар ҚД2 мавжудлигига қараб икки гуруҳга ажратилди. Биринчи гуруҳга 92 нафар ҚД2сиз беморлар, иккинчи гуруҳга эса 56 нафар ҚД2га эга бўлган беморлар киритилди. Атеросклеротик пилакча(АСП) намунаси каротид эндартэрэктомиядан сўнг олиниб, лабораторияга цинк миқдорини аниқлаш учун етказилди. Цинк даражаси “Zinc-Vital” реактив тўплами (Россия) ёрдамида Mindray BS-200 биокимёвий автоматик анализаторида (Хитой) аниқланди. Соч ва АСПдаги Zn миқдорини аниқлаш оптик-эмиссион спектрометрия усулида, индуктив боғланган аргон плазмаси ёрдамида Optima 2100 DV анализаторида (Perkin Elmer, АҚШ) бажарилди.*

Натижалар. *Икки гуруҳ орасида зардобдаги цинк даражаси ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ кузатилмади. Бироқ, ҚД2 бўлган беморларда соч ва АСПда цинк даражаси биринчи гуруҳга нисбатан пастроқ эканлиги аниқланди (сочда 199,9±11,4 мкг/г ва 216,2±11,7 мкг/г; АСПда 63±13,04 мкг/г ва 102,5±10,5 мкг/г, мос равишда). Корреляция таҳлили натижалари зардобдаги Zn даражаси билан АСПдаги Zn миқдори ўртасида кучсиз мусбат корреляция мавжудлигини кўрсатди (r=0,27; p<0,05).*

Хулосалар. *Каротид атеросклерози ва 2-тур қандли диабети бўлган беморларда атеросклеротик пилакчалар ва сочдаги цинк миқдори ҚД2 бўлмаган беморларга нисбатан пастроқ. Зардобдаги Zn дара-*

SUMMARY

Objective. *To determine zinc (Zn) levels in hair, biopsies of atherosclerotic plaques (ASP) of the carotid artery, and serum in patients with carotid atherosclerosis with and without type 2 diabetes mellitus (T2DM).*

Materials and methods. *A total of 148 patients (112 men and 36 women) aged 45–89 years (mean age 65.35±0.73 years) with ASP of the carotid arteries, verified by color duplex scanning, were included in the study. The patients were divided into two groups based on the presence of T2DM. The first group consisted of 92 patients without T2DM, while the second group included 56 patients with T2DM. ASP samples were obtained immediately after carotid endarterectomy and transported to the laboratory for zinc determination. Zinc levels were measured using the “Zinc-Vital” reagent kit (Russia) on a Mindray BS-200 biochemical automatic analyzer (China). Quantitative determination of Zn levels in hair and ASP was performed using optical emission spectrometry with inductively coupled argon plasma on an Optima 2100 DV analyzer (Perkin Elmer, USA).*

Results. *There was no statistically significant difference in serum zinc levels between two groups. However, zinc levels in hair and ASP were lower in patients with T2DM compared to the first group (199.9±11.4 μg/g vs. 216.2±11.7 μg/g in hair; 63±13.04 μg/g vs. 102.5±10.5 μg/g in ASP, respectively). Correlation analysis revealed a weak positive correlation between serum Zn levels and Zn levels in ASP (r=0.27; p<0.05).*

Conclusions. *Patients with carotid atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus have lower zinc levels in atherosclerotic plaques and hair compared to those without diabetes. A decrease in serum Zn levels is accompanied by a reduction in Zn levels in ASP. The simultaneous assessment of Zn concentrations in hair, carotid atherosclerotic plaques, and serum in patients with carotid atherosclerosis further confirms that Zn deficiency in the body may play a significant role in the development and*

жасининг камайиши АСПдаги Zn даражасининг камайиши билан бирга кечади. Каротид атеросклерози бўлган беморларда соч, каротид артериясининг атеросклеротик пилакчалари ва зардобдаги Zn концентрациясини бир вақтда ўрганиш натижалари Zn камайиши организмда қандли диабет ва атеросклероз ривожланишида муҳим роль ўйнаши мумкинлигини яна бир бор тасдиқлади.

Калит сўзлар: *Қон зардобида, сочда, уйқу артерияси атеросклеротик пилакчаларида цинк, каротид атеросклероз, 2 тип қандли диабет.*

Цинк (Zn) является незаменимым микроэлементом, который активирует более 300 металлосодержащих ферментов [8]. Этот элемент входит в состав множества белков, отвечающих за регуляцию транскрипции и синтез нуклеиновых кислот и белков. Цинк играет ключевую роль в контроле экспрессии генов в процессе клеточной пролиферации и дифференцировки, а также влияет на чувствительность клеток к различным гормонам и факторам роста. Исследования показывают, что уровень цинка в организме связан с развитием заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), атеросклероз, гипертония и ишемическая болезнь сердца (ИБС). При этих заболеваниях часто наблюдается дефицит Zn в биосубстратах, таких как сыворотка крови, эритроциты и волосы [3]. Оценка концентрации цинка в волосах обычно служит эффективным методом для анализа уровня обеспечения организма цинком. Цинк, присутствующий в атеросклеротических бляшках сонной артерии, может играть роль в повышении стабильности поражения, взаимодействуя с компонентами матрикса [13]. На сегодняшний день не изучены данные о концентрации Zn одновременно в волосах, атеросклеротических бляшках сонной артерии и сыворотке у пациентов с каротидным атеросклерозом.

Кроме того, в последнее время всё чаще диагностируются сочетанные атеросклеротические поражения сонных и коронарных артерий. Например, у пациентов с более чем 50% стенозом внутренней сонной артерии чаще встречаются инфаркт миокарда и стабильная стенокардия напряжения [2]. Известно, что атеросклеротическое поражение сонной артерии, сопровождающееся изменениями в коронарных артериях, встречается у 33-75% пациентов, перенёсших инсульт. Частота кардиоваскулярных осложнений напрямую зависит от числа факторов риска, среди которых особенно выделяется сахарный диабет. При наличии СД2 у больных ИБС риск этих осложнений возрастает в 3-4 раза (Фонякин А.В., 2001).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить уровень Zn в волосах, биоптатах атеросклеротических бляшек (АСБ) сонной артерии и сыворотке у пациентов каротидным атеросклерозом с и без СД2.

pathogenesis of diabetes and atherosclerosis.

Keywords: *zinc of the serum, hair, atherosclerotic plaques of carotid artery, carotid atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы провели отбор 148 человек (112 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 45 до 89 лет, со средним возрастом 65,35±0,73 лет, имеющих атеросклеротические бляшки в сонных артериях, выявленные методом цветового дуплексного сканирования. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия СД2. Первая группа включала 92 пациента без СД2, вторая – 56 пациентов с СД2. Контрольная группа включала 20 здоровых испытуемых (средний возраст 49,0±2,48 года). Для оценки уровня цинка в атеросклеротических бляшках и его сравнения с концентрацией цинка в нормальных сонных артериях были использованы 10 сонных артерий, взятых из трупов. Всем пациентам было выполнено цветовое дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий на ультразвуковом аппарате HD3 (Phillips, Нидерланды) с использованием линейного датчика с частотой 5,0-10,0 МГц. Степень стенозирования сонных артерий (СССА) оценивалась в области максимального сужения артериального просвета. Больным с гемодинамически значимыми стенозами была выполнена каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) с использованием стандартных хирургических техник [1]. Образцы атеросклеротических бляшек были получены сразу после КЭЭ и направлены в лабораторию для анализа содержания цинка. Также был проведен забор венозной крови из локтевой вены натощак утром для анализа. Все образцы крови центрифугировались, сыворотка замораживалась при -20°С. Уровень цинка был определен с помощью набора реагентов «Zinc-Vital» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе Mindray BS-200 (Китай). Для количественного определения уровня цинка в волосах и атеросклеротических бляшках использовался метод оптико-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой на анализаторе Optima 2100 DV (Perkin Elmer, США).

Кроме того, был проведен анализ липидного профиля сыворотки крови, включая общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицериды (ТГ), с использованием набора реагентов Human (Германия) на биохимическом автоматическом анализаторе Mindray BS-200 (Китай). Концентрация глюкозы в крови

определялась с помощью набора реагентов Human (Германия) на биохимическом автоматическом анализаторе Hitachi-902 (Япония).

Для статистической обработки данных вычислялись средние арифметические значения (M) и стандартные ошибки (m), представленные в формате M±m. Различия между группами оценивались с использованием t-критерия Стьюдента, и результаты считались статистически значимыми при уровне вероятности p<0,05. Взаимосвязи между показателями исследовались с помощью корреляционного анализа по Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы без СД2 (первая группа) и с СД2 (вторая группа) оказались сопоставимыми по возрасту, полу, а также по частоте встречаемости артериальной гипертонии, ожирения, стенокардии напряжения, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе. Однако, в группе пациентов с СД2 наблюдалась более высокая частота дислипидемии и ожирения по сравнению с первой группой. Во второй группе также были более выражены индекс массы тела (ИМТ) и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ ОСА) (p <0,05) (см. табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов обследованных групп

Показатели	1-я группа (n=92) больные без СД2	2-я группа (n=56) больные с СД2
Возраст, годы	65,38±0,88	65,30±1,29
Мужчины/женщины	70/22 (76%/24%)	42/14 (75%/25%)
Артериальная гипертония	85 (92%)	53 (95%)
Гиперлипидемия	38 (41%)	38 (68%)*
Ожирение	24 (26%)	29 (52%)*
Стенокардия напряжения: ФК I ФК II ФК III	 81 (88%) 1 (1%) 72 (89%) 8 (10%)	 50 (89%) 1 (2%) 46 (92%) 3 (6%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	14 (15%)	8 (14%)
Перенесенный инсульт	25 (27%)	20 (36%)
ИМТ (кг/м2)	26,61±0,37	28,50±0,58*
ТКИМ ОСА, мм	0,95±0,04	1,09±0,05*
ССCА, %	50,21±2,52	54,91±3,11

Примечание. *- p<0,05. ФК-функциональный класс, ИМТ-индекс массы тела, ТКИМ ОСА-толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ССCА-степень стеноза сонных артерий.

Как видно из таблицы 2, при сравнении групп по показателям липидного профиля, у больных с СД2 были выше уровни триглицеридов (ТГ) и ниже уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (p<0,05). По остальным показателям различий между группами не было (см. табл. 2).

Таблица 2

Характеристика биохимических показателей липидного профиля и концентрации глюкозы в зависимости от наличия СД2

Показатели	Контрольная группа	1-я группа больные без СД2	2-я группа больные с СД2
Глюкоза, ммоль/л	5,27±0,14	5,39±0,09	7,4±0,32*
ОХС, ммоль/л	5,01±0,19	5,13±0,11	4,9±0,17
ТГ, ммоль/л	1,71±0,48	1,83±0,11	2,2±0,14*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06±0,04	0,997±0,02	0,93±0,02*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,80±0,21	3,57±0,09	3,54±0,11

Примечание. *- p <0,05

Между двумя группами уровень цинка в сыворотке крови статистически значимо не различался, однако в волосах и атеросклеротических бляшках пациентов с СД2 уровень цинка был ниже, чем в первой группе (см. табл. 3).

При проведении корреляционного анализа данных была выявлена слабая положительная корреляционная связь между уровнем цинка в сыворотке и его уровнем в атеросклеротических бляшках (r=0,27; p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтвердили, что сахарный диабет 2 типа является фактором, усугубляющим атеросклеротический процесс, а показатель ТКИМ ОСА является надежным индикатором выраженности атеросклероза. У больных с атеросклерозом на фоне СД2 утолщение ТКИМ ОСА встречается чаще (92%), чем у пациентов без СД2, что соответствует данным других исследователей [4].

Таблица 3

Уровень цинка в биосубстратах в зависимости от наличия СД2

Биологический субстрат	Контрольная группа	1-я группа больные без СД2	2-я группа больные с СД2
Сыворотка, мкмоль/л	18,34±1,99	14,9±0,81	13,3±0,96
Волосы, мкг/г	301,74±38,14	216,2±11,7	199,9±11,4*
АСБ, мкг/г	148,54±25,66	102,5±10,5	63±13,04*

Примечание. *- p<0,05

Наблюдаемая нами связь между уровнем цинка и СД2 может быть объяснена тем, что при диабете происходит значительная потеря важных микроэлементов [9]. При этом β-клетки поджелудочной железы содержат наибольшее количество цинка в организме [15,16], и в этих клетках инсулин хранится в виде гексамера, который включает два иона цинка [8]. Несмотря на то, что многие исследования указывают на снижение уровня цинка в крови у больных СД2 [8,11,3,6] и связывают это с повышенным риском развития атеросклероза [14], в нашем исследовании уровни цинка в сыворотке крови между группами не имели статистически значимых различий и находились в пределах нормы (p>0,05). Предполагается, что организм регулирует уровень цинка через гомеостатические механизмы, поддерживая его стабильную концентрацию в сыворотке за счет мобилизации внутриклеточных резервов (Rimbach G. et al, 1996).

Определение концентрации цинка в волосах обычно является эффективным методом оценки его обеспечения в организме. Наши данные показывают, что у больных СД2 уровень цинка в волосах ниже, чем у пациентов без СД2, что соответствует результатам других исследований [5,10]. Также в группе с СД2 уровень цинка в атеросклеротических бляшках (АСБ) был ниже (63±13,04 мкг/г), чем у пациентов без СД2 (102,5±10,5 мкг/г) (p<0,05). Эти результаты совпадают с данными других авторов [12,13].

Исследования, изучающие связь между потреблением цинка с пищей и инсультом, продемонстрировали, что этот микроэлемент может играть роль в защите от инсульта. Повышение потребления цинка может помочь в предотвращении или снижении симптомов инсульта, а также облегчить течение заболеваний, связанных с ним [7].

ВЫВОДЫ

Таким образом, у пациентов с каротидным атеросклерозом на фоне сахарного диабета 2 типа уровень цинка в атеросклеротических бляшках и волосах ниже, чем у больных без СД2. Снижение концентрации цинка в сыворотке крови связано с аналогичным снижением его уровня в атеросклеротических бляшках.

Наши исследования, в которых была изучена концентрация цинка в волосах, атеросклеротических бляшках сонной артерии и сыворотке, ещё раз подтверждают, что дефицит цинка в организме может существенно способствовать развитию и патогенезу сахарного диабета и атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каримов Ш.И., Юлбарисов А.А., Ахматов А.М. и др. Алгоритм ранней диагностики хронического нарушения мозгового кровообращения с целью определения показаний к вмешательствам на экстракраниальных сосудах головного мозга// Медицинский журнал Узбекистана.– 2024. – №3. – С.114-122.
2. Рогозина Л.А., Симерзин В.В., Щукин Ю.В. и др. Особенности взаимосвязи атеросклеротического поражения сонных артерий и выраженности кардиальной патологии у больных пожилого возраста // Клиническая медицина.– 2012.– №1.– С.38-40.
3. Скальная М.Г. Обоснование коррекции элементного дисбаланса у женщин перименопаузального возраста, страдающих обменными заболеваниями // Эстетическая медицина. – 2010. – № 2. – С.164-169.
4. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Предикторы госпитальных осложнений и длительной госпитализации у пациентов, перенесших коронарное шунтирование: роль свободных жирных кислот и индексов инсулинорезистентности// Байкальский медицинский журнал. – 2023. – №2(3). – С. 98-100.
5. Afridi H.I., Kazi T.G., Brabazon D. et al. Comparative metal distribution in scalp hair of Pakistani and Irish referents and diabetes mellitus patients // Clin Chim Acta. – 2013. – №16. – P.207-214.
6. Ferdousi S., Mia A.R. Serum levels of copper and zinc in newly diagnosed type-2 diabetic subjects // Mymensingh Med J.– 2012. – №21. – P.475–478.
7. Huang L., Chen Y., Sun J., Xu L. Exploring the correlation between dietary zinc intake and stroke risk in adults based on NHANES database // Neurol Res. – 2024. – Vol. 46(12). – P. 1113-1121.
8. Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappatthy P. et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2012. – 4:13
9. Kaur B., Henry J. Micronutrient status in type 2 diabetes: a review // Adv Food Nutr Res. – 2014. – №71. – P.55-100.
10. Kazi T.G., Afridi H.I., Kazi N. et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients // Biol Trace Elem Res. – 2008. – №122. – P.1-18.
11. Miao X., Sun W., Fu Y. et al. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes // Front Med. –

2013.– №7. – P.31-52.
12. Radak D., Cvetković Z., Tasić N. et al. The content of copper and zinc in human ulcerated carotid plaque // Srp Arh Celok Lek. – 2004. – №132. – P.80-84.
13. Stadler N., Heeneman S., Vöö S. et al. Reduced metal ion concentrations in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes mellitus // Atherosclerosis. – 2012. – №222. – P.512-518.
14. Su Kyoung Jung, Mi-Kyung Kim, Young-Hoon Lee et al. Lower Zinc Bioavailability May Be Related to Higher Risk of Subclinical Atherosclerosis in Korean Adults // Plos One.-2013.-№6;8(11):e80115.
15. Tamaki M., Fujitani Y. Role of zinc in type 2 diabetes // Nihon Eiseigaku Zasshi. – 2014. – №69. – P.15-23.
16. Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases// J. Atheroscler. Thromb. – 2021. – vol. 28. – pp. 1109-1122. doi: 10.5551/jat.RV17057.

ТРАВМАТОЛОГИЯ

УДК: 616.718.4 - 001.5 - 089.227

SON SUYAGI KO’STLARARO SINISHLARIDA SUYAK USTI KAMINVAZIV OSTEOSINTEZI

Irismetov M.E.[1], Qodirov R.R.[1], Kadirov R.S.[2]
[1]Respublika ixtisoslashgan travmatologiya va ortopediya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
[2]Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi, Toshkent viloyati filiali

РЕЗЮМЕ

Введение. *Переломы проксимального отдела бедренной кости являются относительно распространенным типом переломов в травматологии, а возраст, пол, плотность костной ткани и сопутствующие заболевания пациентов могут повышать частоту осложнений после остеосинтеза. Помимо этих факторов, было определено влияние хирургического вмешательства на функциональное состояние тазобедренного сустава. Основной целью данного научного исследования является определение влияния малоинвазивного надкостного блокирующего остеосинтеза (МИПО) при переломах проксимального отдела бедренной кости на функциональное состояние тазобедренного сустава.*

Материалы и методы. *В Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре травматологии и ортопедии в 2020-2021 гг. проведено лечение n=65 пациентов традиционными и малоинвазивными методами МИПО по поводу повреждений проксимального отдела бедренной кости, средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 60,75 (±5,4) года. Функциональное состояние тазобедренного сустава пациентов оценивалось по шкале Харриса через 6 месяцев после операции.* ***Результаты.*** *В случаях переломов проксимального отдела бедренной кости при выполнении процедур МИПО малоинвазивным методом статистически значимая разница наблюдалась у 31,25% пациентов основной группы*

SUMMARY

Backround. *Proximal femoral fractures are a relatively common type of fracture in traumatology, and the age, gender, bone density, and comorbidities of patients may increase the rate of complications after osteosynthesis. In addition to these factors, the effect of the surgical procedure on the functional state of the hip joint has been determined. The main purpose of this scientific research is to determine the effect of minimally invasive extra-osseous blocking osteosynthesis (MIPO) in proximal femoral fractures on the functional state of the hip joint.*

Materials and methods. *In the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics, n=65 patients were treated with traditional and minimally invasive MIPO methods in 2020-2021 due to injuries to the proximal femur, the average age of the patients included in the study was 60.75 (±5.4). The functional state of the patient’s hip joint was assessed using the Harris scale 6 months after surgery.*

Results. *In cases of proximal femoral fractures, when MIPO procedures were performed using the minimally invasive method, 31.25% of the patients in the main group (n=10) and 12.12% of the patients in the control group (n=4) had a statistically significant difference (p=0.02). The rate of good joint recovery was 59.9% (n=19) in the main group and 54.4% (n=18) in the control group, which was statistically significant (p=0.034).* ***Conclusion.*** *In type A3 fractures of the proximal femur, the MIPO procedure performed with a minimally inva-*

(n=10) и у 12,12% пациентов контрольной группы (n=4) (p=0,02). Частота хорошего восстановления суставов составила 59,9% (n=19) в основной группе и 54,4% (n=18) в контрольной группе, что было статистически значимым (p=0,034).

Заключение. *При переломах проксимального отдела бедренной кости типа A3 процедура MIPO, выполненная с использованием минимально инвазивной методики, повысила эффективность результатов лечения, достигнув отличного и хорошего функционального восстановления тазобедренного сустава по сравнению с традиционным методом.*

Ключевые слова: *проксимальный отдел бедренной кости, остеосинтез, МИПО, Харрис.*

sive technique improved the effectiveness of treatment results by achieving excellent and good functional recovery of the hip joint compared to the traditional method.

Keywords: *proximal femur, osteosynthesis, MIPO, recovery, Harris.*

Sonning proksimal qismidan sinishlari asosan 65 yosh va undan katta odamlarda keng tarqalgan bo'lib, bu turdagi sinishlar bemorlar yoshining kattalashishi, suyak zichligining pasayishi, osteoporoz va suyak kuchining kamayishi bilan bog'liqdir [7]. Dunyo bo'ylab, son suyagi sinishlarining tarqalishi, ayniqsa, aholining yoshi yuqoriligi bilan bog'liq ravishda ortib bormoqda. 2050 yilga kelib, global miqyosida son suyagi proksimal qismidan sinishlar soni hozirgi holatga nisbatan 2,5 baravar ko'payishi kutilmoqda, ayniqsa rivojlanayotgan mamlakatlarda bu ommalashmoqda [5]. Sinishlarning geografik tarqalishida farqlar mavjud bo'lib, aholi tarkibida o'rtacha yoshning darajasi yuqori bo'lgan mamlakatlarda, masalan, Evropa, Shimoliy Amerika va Osiyo ba'zi hududlarida bu holat ko'proq uchraydi [8].

Ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, Evropada son suyagi proksimal qismidan sinishning tarqalishi yiliga 100,000 kishiga 100 dan 400 gacha bo'lib, ayollarda erkaklarga qaraganda yuqori ekanligi aniqlangan. Ushbu farq suyak zichligi va boshqa omillar bilan bog'liqdir. Osteoporoz va jismoniy faollikning pastligi kabi havf omillari ushbu sinishlarning tarqalishiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi [3]. Son suyagi proksimal qismidan sinishlarni jarrohlik yo'li bilan davolashda bir necha usullar mavjud bo'lib, ulardan MIPOva LCP bilan osteosintezlash amaliyotlari keng qo'llaniladi. Biroq, ushbu amaliyotlar keng qo'llanilishiga qaramasdan, bir qancha kamchiliklarga, xususan suyak bo'laklarining birikmasligi, imlant migratsiyasi kabi kamchiliklar bemorlarda qayta jarrohlik amaliyotini o'tkazishni talab qilganligi sababli, nisbatan havfli bo'lgan asoratlar sifatida qaraladi [9,10]. Shuningdek, jarrohlik amaliyotidan keyingi asoratlarga ko'plab omillar ta'sir etib, jarrohlik amaliyot (osteosintez) usullarining noto'g'ri tanlanishini ahamiyatga ega ekanligi aniqlangan. Parker va hamkasblari (2023) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda, son suyagi proksimal qismidan singan bemorlarda kanyulirlangan shuruplar bilan davolashda avaskulyar nekroz darajasi, siniq bo'lagi siljigan hollarda 30%, siljimagan hollarda esa 4% ni tashkil qilgan. Zhao va boshqalarning (2018) tadqiqotiga ko'ra, stabil bo'lmagan intertroxanterik sinishlarda suyak usti osteosintezlash natijasidagi asoratlar 12,4% ni tashkil etgan, stabil sinishlar uchun esa, bu ko'rsatkich faqat 4,1% bo'lgan.

An'anaviy suyak usti osteosintezlash usuli.

Oxirgi o'rganilgan adabiyotlarda son suyagi ko'stlari sinishlarida qo'llaniladigan ananaviy usulda osteosintez turi LCP bo'lib, unda ochiq usulda osteosintez amalga oshiriladi. Ushbu amaliyotlarda, distal bo'lakdan 1 ta kompressiyalovchi shurup bilan plastina suyakka fiksatsiyalanadi. Nazorat rentgenda suyak bo'laklarini turishi qoniqarli ekanligiga ishonch xosil qilinganidan so'ng, son suyagi proksimal qismidan 1 ta bloklovchi shurup son suyagi bo'yinchasiga yo'nalgan xolda fiksatsiyalandi. Son suyagi distal bo'lagidan 5 ta bloklovchi, proksimal bo'lakdan 3 ta 6,5 mm.li bloklovchi shuruplar o'tkazildi va osteosintezlash amaliyotining asosiy qismi yakunlanadi. Ananaviy usul LCP bilan osteosintezlash amaliyoti, ochiq usul bo'lganligi va bajarilishi murakkabligi sabablihamda fiksatsiyalovchi elementlarni ko'p ishlatilishi, shurup migratsiyasi, shuruplarning sinishi, son suyagi boshchasi aseptik nekrozi, post-travmatik koksartroz kabi bir qator asoratlarga olib kelishi mumkin [4]. Ananaviy LCP amaliyoti nisbatan keng qo'llaniladigan usul xisoblanib, kam invaziv MIPO bilan farqi shundaki, sterjen uzunligi proksimal metafizdan, distal metafizgacha, distal qismdan 1 ta statik va 1 ta dinamik shurup bilan fiksatsiya qilinadi. Proksimal bo'lakda esa bo'yin-diafizar burchakka (127-133 gradusda) 2 ta spongioz bir xil yo'nalishda o'tadi. Bu ananaviy usuldan ko'ra, proksimal bo'lakni mustahkamroq fiksatsiya qilish imkoniyatini beradi. Lekin MIPO da ham bir qator asoratlar uchrashi adabiyotlarda keltirilgan [1].

Ananaviy usullarning bir qator kamchiliklarini hisobga olgan holda suyak usti osteosintezlash amaliyoti takomillashtirilgan holda kam invaziv usulda MIPO amaliyoti ishlab chiqildi.

Tadqiqot materiallari va metodologiyasi.

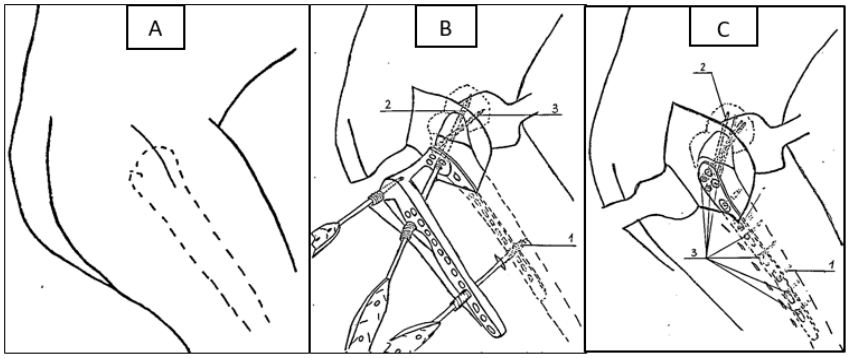
Son suyagi proksimal qismidan sinishlarida takomillashtirilgan usulda MIPO amaliyotini baholash Respublika ixtisoslashtirilgan travmatologiya va ortopediya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida, son suyagi proksimal qismi jarohatlanganligi sababli, 2020-2021 yillarda suyak usti osteosintez usuli bilan davolangan 65 nafar bemorlarda o'rganildi, shulardan 32 nafari asosiy

guruhni (kam invaziv usulda MIPO amaliyoti bajarilgan) va 33 nafar bemorlar nazorat guruhini (ananaviy usulda MIPO amaliyoti bajarilgan bemorlar) tashkil etdi. Bemorlar nazorat- klinik tadqiqot (Controlled Clinical Trial) usulida tahlil etildi. Bo’g’imlarning funksional holatini baholashda Harris va Leken shkalalari qo’llanildi.

Statistik tahlillarni amalga oshirishda, Excel 2019 (Microsoft Corp, USA) dasturi va JMP 17 dasturi qo’llanildi. Ma’lumotlar Xi-kvadrat- χ^2 (Chi-squared) hamda, T-testi orqali tahlil etildi. Statistik tahlillar $p<0.005$ bo’lganida ahamiyatli deb hisoblandi.

Kam ivaziv usulda MIPO amaliyoti.

Son suyagi proksimal qismidan sinishlarida ananaviy usulda suyak usti osteosintezlash amaliyotidan keyingi asoratlarni kamaytirish maqsadida hamda turg’un fiksatsiyani ta’minlash maqsadida quyidagi MIPO usul ishlab chiqildi.



1-rasm. Son suyagi proksimal qismidan sinishlarida kam invaziv usulda amaliyotining bosqichlari. A-jarroxlik kesimi, B-Plastingni joylashritilishi, C Bloklovchi vintlarning o’rnatilishi.

Dastlab, jarrohlik amaliyoti sohasi kesiladi va atrof yumshoq to’qilamalari o’tkir va o’tmas usullar bilan ajratib tozalnadi(1-A rasm). Keyingi bosqichda suyak ustidan teshik (tunel) ochiladi va maxsus yo’naltiruvchi moslama bilan plastinaning distal tomonidagi uchi kiritiladi. Plastinani joylashtirishda, uning uchki tomonini oldinga siljitish, singan joyidan yuqoriga yo’naltirish va uning ustiga o’rnatish bilan amalga oshiriladi, sixlar (spitsalar) yordamida suyak bo’laklari repozotsiyalanadi. Sonning tashqi qavati, kortikal qavatiga plastinaning diafizar tomoni kiritiladi, EOP nazorati ostida, son suyagi bo’yinchasi orqali, ko’st osti sohasiga yo’naltirilgan holda, vtulkaga sim (spitsa) o’tkaziladi, son suyagi boshchasi proksimal qirg’og’iga yetmasdan yuqorigi spongioz vintlar yordamida siniqlar siqiladi (kompressiyalanadi), vintlar yordamida plastina son suyagiga mustahmlanadi va jarohat tikiladi.

Yangi kam invaziv usulning o’ziga xos xususiyatlari shundan iboratki, 4 sm uzunlikdagi jarrohlik kirishi, sonning tashqi lateral yuzasi bo’ylab katta ko’st cho’qqisidan 2 sm yuqoridan amalga oshiriladi va teshik ochilganidan keyin esa uning yarim uzunligida, kortikal vintlar yordamida mustahkamlanadi (1-B rasm). 127 daraja burchak ostida hosil etilgan teshik (tunel) orqali son boshi yo’nalishi bo’yicha, nazorat ostida maxsus yo’naltiruvchining proksimal qismi va spitsaning vtulkasi bo’ylab plastina kiritiladi. Singan qismdagi suyak bo’laklarining o’rtacha kompressiyasini yaratish uchun burg’ulanadi va spongioz- kompressiyalovchi vint o’tkaziladi, son suyagining tashqi kortikal qatlamda hosil etilgan teshik (prokol) orqali kortikal vint kiritiladi(1-C rasm). Osteosintezni barqarorligini ta’minlash maqsadida, plastinaning proksimal va diafiz qismlarini plastinaning o’qiga nisbatan, son suyagiga turli burchaklar ostida bloklovchi vintlar o’rnatiladi.

TADQIQOT NATIJALARI

Umumiy tadqiqotga kiruvchi bemorlarning 31 nafari (47,7%), asosiy guruhidagi bemorlarning 15 nafari (46,8%) va nazorat guruhidagi bemorlarning 16 nafari (48,5%) erkaklarni tashkil etdi. O’rtacha yosh ayollar uchun 59,7±5,8, erkaklar uchun esa 61,8±4,9 ni tashkil etdi. Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning yoshi va jinslari bo’yicha taqsimlanishida guruhlar orasidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli deb aniqlanmadi (χ^2=0,0467. P=0.678) (1-Jadval).

1-jadval

Tadqiqotdagi bemorlarning yoshi va jinsi bo’yicha taqsimlanishi

Tadqiqotdagi bemorlar	Bemorlarning o’rtacha yoshi (yil, SD)	Asosiy		Nazorat	
		N	%	N	%
Erkak	61,8 (4,9)	15	46,8	16	48,5
Ayol	59,7 (5,8)	17	53,2	17	51,5
Umumiy	60,75 (5,4)	32	100	33	100
χ^2=0,0467. P=0,678					

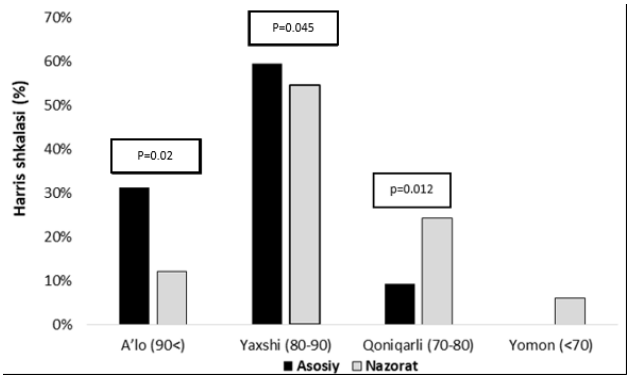
Siniq turi AO/OTA tasnifi bo’yicha bemorlar taqsimlanishi o’rganilganida, barcha siniq turi deyarli bir xilda taqsimlanganligini ko’rish mumkin. Guruhlar orasidagi taqsimlanishi o’rganilganida A3.1 siniq turi 13

nafarida (40%) nazorat guruhda, aksincha xuddi shunday ko'rsatgich asosiy guruhining A3 siniq turida qayd etildi. Eng kam uchragan siniq turi sifatida nazorat guruhining A3.3 turida aniqlandi, n=8 (24,6%). Asosiy guruhda esa, A3.2 siniq turi ekanligi aniqlandi, n=9 (28,1%). Guruhlar orasida siniq turlari bo'yicha farqlar statistik jihatdan ahamiyatli ekanligi tasdiqlanmadi (χ^2=0,0841. p=0,615) (2-jadval).

2-jadval

Bemorlarning AO/OTA tasnifi bo'yicha taqsimlanishi

AO/OTA Tasnifi	Asosiy N(%)	Nazorat N(%)	UmumiyN(%)
A3.1	10(31.5)	12 (36.4)	22 (33.8)
A3.2	9 (28.1)	13 (40)	22 (33.8)
A3.3	13 (40.4)	8 (24.6)	21 (32.4)
χ2=0,0841. P=0,615			



2-rasm. Harris shkalasibo'yichachanoq-son bo'g'iminibaholash.

Tadqiqot davomida, osteosintezlash amaliyotlarining natijasi sifatida, bo'g'imning funksional holatini Harris bo'yicha baholab o'rganilganida, asosiy guruhdagi bemorlarning 31,25% (n=10) da bo'g'im funksional holati a'lo (90<) darajada, nazorat guruhida esa 12,12% (n=4) bemorlarda a'lo darajada ekanligi, ya'ni kam invaziv usulda MIPO amaliyoti nazorat guruhiga nisbatan asosiy guruhda yuqori statistik farq (p=0,02) aniqlandi. Asosiy guruhdagi 59,9% (n=19) bemorlarda va nazorat guruhidagi 54,4% (n=18) bemorlarning bo'gim holatlari yaxshi darajada ekanligi aniqlandi, ushbu darajada bemorlarda katta farq aniqlanmadi, lekin statistik ahamiyatli ekanligi aniqlandi (p=0,034). Bo'g'im funksional holatining qoniqarli darajasi nazorat guruhida 24,24% (n=8) bemorlarda, aksincha asosiy guruhda esa past darajada 9,35% (n=3) bemorlarda qayd etildi. Chanoq-son bo'g'imining yomon darajadagi ko'rsatgichi asosiy guruhda qayd etilmadi, nazorat guruhida 6% bemorlarda aniqlandi. Harris bo'yicha funksional holatni baholash barcha darajadagi funksional holatlardagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli ekanligi tasdiqlandi (2-rasm).

XULOSA

Son suyagining proksimal qismidagi shikastlanishlarni davolashda kam invaziv usulda MIPO texnologiyasini qo'llash, bo'g'imlarning funksional holatini Harris shkalasi bo'yicha yuqori darajada tiklanishiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Bu usul yomon va qoniqarli tiklanish natijalarining kamayishiga olib kelishi mumkin, shu bilan birga bo'g'imlarning funksional holatini optimal darajada tiklash ehtimolini oshiradi. Ushbu yondashuv jarrohlik amaliyotlarining samaradorligini oshirish va bemorlarning reabilitatsiya jarayonini tezlashtirishga xizmat qilishi mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Bombah FM, Diawara M, Ekani BY, Nana T, Mikiela A. Complications after Dynamic Hip Screw Osteosynthesis of Proximal Femoral Fractures at Army Instructional Hospital-Libreville. Case Rep Orthop. 2021 Oct 4;2021:4177203. doi: 10.1155/2021/4177203. PMID: 34646582; PMCID: PMC8505106.
2. Feger J, Collins E, Bell D, et al. Intramedullary nailing. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 13 Jan 2025).
3. Fischer, H., Maleitzke, T., Eder, C., Ahmad, S., Stöckle, U., & Braun, K. F. (2021). Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. European journal of medical research, 26(1), 86. https://doi.org/10.1186/s40001-021-00556-0
4. Hrubina, M., Skoták, M., & Běhounek, J. (2010). Komplikace operační léčby zlomenin proximálního femuru metodou DHS [Complications of dynamic hip screw treatment for proximal femoral fractures]. Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca, 77(5), 395–401.
5. Mittal R, Banerjee S. Proximal femoral fractures: Principles of management and review of literature. J Clin Orthop Trauma. 2012 Jun;3(1):15-23. doi: 10.1016/j.jcot.2012.04.001. Epub 2012 Jun 16. PMID: 25983451; PMCID: PMC3872791.
6. Nisar A, Bhosale A, Madan SS, Flowers MJ, Fernandes JA, Jones S. Complications of Elastic Stable Intramedullary Nailing for treating pae-

diatric long bone fractures. J Orthop. 2013 Feb 26;10(1):17-24. doi: 10.1016/j.jor.2013.01.003. PMID: 24403743; PMCID: PMC3768244.
7. Walter N, Szymski D, Kurtz SM, Lowenberg DW, Alt V, Lau EC, Rupp M. Epidemiology and treatment of proximal femoral fractures in the elderly U.S. population. Sci Rep. 2023 Aug 5;13(1):12734. doi: 10.1038/s41598-023-40087-8. PMID: 37543668; PMCID: PMC10404231.
8. Walter N, Szymski D, Kurtz SM, Lowenberg DW, Alt V, Lau EC, Rupp M. Epidemiology and treatment of proximal femoral fractures in the elderly U.S. population. Sci Rep. 2023 Aug 5;13(1):12734. doi: 10.1038/s41598-023-40087-8. PMID: 37543668; PMCID: PMC10404231.
9. Wijdicks FJ, Houwert RM, Millett PJ, Verleisdonk EJ, Van der Meijden OA. Systematic review of complications after intramedullary fixation for displaced midshaft clavicle fractures. Can J Surg. 2013 Feb;56(1):58-64. doi: 10.1503/cjs.029511. PMID: 23351556; PMCID: PMC3569477.
10. Witzel, K. (2007). Intramedullary osteosynthesis in fractures of the mid-third of the clavicle in sports traumatology. Zeitschrift fur Orthopadie und Unfallchirurgie, 145(5), 639-642.

УДК:616.728.4.616.72-002-053.7:612.017.1-08

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С АРТРОЗО-АРТРИТАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Хамдамов Б.З.[1], Набиева У.П.[2], Хамроев Ф.Ш.[3], Расулов Г.М.[4]
[1]Бухарский государственный медицинский институт,
[2]Институт иммунологии и геномики человека,
[3]Республиканская детская психоневрологическая больница им. У.К. Курбанова,
[4]Национальный центр реабилитации инвалидов и протезирования

XULOSA

Dolzarbliligi. *Inson antioksidant tizimi – bu yuqorifaol erkin radikallar, ya’ni faol kislorod shakllari hosil bo’lishiga to’sqinlik qiluvchi tizim. Normal fiziologik sharoitda ozgina kislorod doimiy ravishda superoksid-anionlarga, vodorod peroksid va gidroksil radikallarga aylanadi. Bu radikallarning ortiqcha mahsuloti antioksidant tizimning kompensator mexanizmi bo’lgan shikastlanish omilidir. Umumiy antioksidant maqomini aniqlash klinik mutaxassislarga fiziologik va patologik holatlarda kuzatilayotgan organizmning holatini va uning potentsial himoya zaxiralarini chuqurroq baholashga yordam beradi.*

Maqsad: *bemorlarning yoshiga qarab artrozo-artritlarda metabolic ko’rsatkichlarni tizimli va mahalliy darajada o’rganishdan iborat edi.*

Material va usullar. *O’zbekiston Respublikasi Prezidenti huzuridagi Milliy ijtimoiy himoya agentligi huzuridagi Nogiron bo’lgan shaxslarni reabilitatsiya qilish va protezlash milliy markazi klinikasida statsionar davolanayotgan artrozi bor 96 nafar bemor tekshirildi.*

Natijalar va xulosa. *QQSning aniqlangan pasaytirilgan darajasi va QXSning yuqori darajasi OFKning to’planishiga olibkeladi, bu esa OAV jarayonlarini kuchaytiradi va QXSning darajasini oshiradi, bu esa oksidlanish shikastlanishining yopiq doirasini yaratadi, bu holat artrozo- artritning rivojlanishini tezlashtiradi. Tizimli darajada oksidativ stressni buzish mexanizmi umumiy xarakterga ega bo’lsa-da, mahalliy darajada har bir yosh davri MHHning*

SUMMARY

Relevance. *The human antioxidant system (AOS) is a system that blocks the formation of highly active free radicals, i.e. reactive oxygen species. Under normal physiological conditions, small amounts of oxygen are constantly converted to superoxide anions, hydrogen peroxide and hydroxyl radicals. Excessive production of these radicals is a damage factor, the compensatory mechanism of which is the antioxidant system. Determination of the total antioxidant status helps the clinician to further assess the state of the body observed and its potential protective reserves for certain physiological and pathological conditions.*

The aim was *to study metabolic parameters at the systemic and local levels in arthrotic arthritis depending on the age of patients.*

Materials and methods. *96 patients with arthrotic arthritis who underwent inpatient treatment at the clinic of the National Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities under the National Agency for Social Protection under the President of the Republic of Uzbekistan were examined.*

Results and conclusion. *The revealed reduced levels of SOD and increased levels of MDA lead to the accumulation of ROS, which enhances the processes of POL and increases the level of MDA, which creates a vicious circle of oxidative damage that accelerates the progression of arthrotic arthritis. Although at the systemic level, the mechanism of oxidative stress disturbance is general, at the local level, each age period is characterized by*

o'ziga xos harakat mexanizmi bilan tavsiflanadi. Artrozo- artrit patogenezida metabolic va oksidativ o'zgarishlar asosiy rol o'ynab, bo'g'im to'qimalarining yallig'lanishi va degradatsiyasini kuchaytiradi. Ushbu jarayonlarni chuqur o'rganish artrozo- artrit bilan og'rigan bemorlarning hayot sifatini yaxshilash uchun oksidativ stressni kamaytirish va metabolic buzilishlarni tuzatishga qaratilgan yangi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: *artrozo- artrit, synovial suyuqlik, oksidativ stress, superoksid dismutaza, malonlidialdegid, insulinga o'xshash o'sish omili-1.*

a specific mechanism of action of SOD. Metabolic and oxidative changes play a key role in the pathogenesis of arthrotic arthritis, increasing inflammation and degradation of articular tissue. An in-depth study of these processes can contribute to the development of new therapeutic approaches aimed at reducing oxidative stress and correcting metabolic disorders to improve the quality of life of patients with arthrotic arthritis.

Keywords: *arthrotic arthritis, synovial fluid, oxidative stress, superoxide dismutase, malondialdehyde, insulin-like growth factor-1.*

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов, т.е. активных форм кислорода [3, 8]. В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения, компенсаторным механизмом которой является антиоксидантная система.

Среди ферментов АОС, в первую очередь, следует выделить супероксиддисмутазу (СОД) – антиоксидант, представляющий первое звено защиты. Этот фермент находится во всех клетках, потребляющих кислород. Роль супероксиддисмутазы заключается в ускорении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала – супероксида в перекись водорода и молекулярный кислород.

Малоновый диальдегид (MDA) – это эндогенный альдегид, образующийся в результате метаболизма арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот. Вследствие дальнейших биохимических превращений он окисляется до диоксида углерода или вступает во взаимодействие с фосфолипидами, аминокислотами и нуклеиновыми кислотами. В настоящее время малоновый диальдегид рассматривается в качестве маркера перекисного окисления липидов и оксидативного стресса.

Определение общего антиоксидантного статуса помогает клиницисту глубже оценить состояние организма, наблюдаемого и потенциальные его защитные резервы при определенных и физиологических, и патологических состояниях.

Хотелось отметить, что данные о направленности иммуннореактивности и антиоксидантного статуса организма больных АА с учетом возрастной группы в доступных литературных и электронных источниках информации нами не обнаружены.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение метаболических показателей на системном и локальном уровне при артрозо-артритах в зависимости от возраста больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 96 больных с АА, проходивших стационарное лечение в клинике Национального центра реабилитации и протезирования лиц с инвалидностью при Национальном агентстве социальной защиты при Президенте Республике Узбекистан в 2022-2023 гг. Все 96 обследованных больных были разделены на 2 исследуемые группы, согласно возрастному критерию, так как основной целью работы было выявление особенностей течения АА у больных молодого возраста, и для сравнения мы взяли больных АА среднего возраста. Таким образом, в 1 группу вошли 52 лица молодого возраста (от 18 до 44 лет), которые составили 54,2% от общего количества обследованных больных, во 2 группу соответственно вошли 44 лица среднего возраста (от 45 до 59 лет), количество которых составило 45,8% от общего количества больных, включенных в исследование. Предметом исследования была сыворотка крови и синовиальная жидкость больных АА разного возраста. Уровень супероксиддисмутазы, малонового диальдегида и инсулинподобного фактора роста-1 в сыворотке крови и в синовиальной жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления значимости изменений состояния оксидативного стресса на локальном и системном уровне мы определили содержание супероксиддисмутазы (СОД) и малонового диальдегида (МДА) в синовиальной жидкости и в сыворотке крови больных АА 1 и 2 сравниваемых групп (рис.1. и 2.).

Механизм действия супероксиддисмутаза (СОД) при АА заключается в том, что этот фермент катализирует превращение супероксидного анион-радикала (O_2^-) в перекись водорода (H_2O_2) и молекулярный кислород (O_2), снижая уровень активных форм кислорода (АФК). Это уменьшает окислительное повреждение клеток, защищая хрящевую ткань от деградации. При АА активные формы кислорода стимулируют воспалительные процессы, повреждают хондроциты и внеклеточный матрикс. СОД снижает концентрацию супероксидных радикалов, замедляя окислительное повреждение и разрушение суставной ткани.

Как мы видим, по данным рис. 4.3.1. у больных с АА обеих возрастных групп в сыворотке крови отмечается снижение активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутаза (до 781,6±150,84 пг/мл у больных молодого возраста и до 494,2±90,52

пг/мл у больных среднего возраста) по сравнению с показателем контрольной группы (934,2±76,4пг/мл), что говорит о снижении антиоксидантных свойств организма, притом у больных среднего возраста эта разница была достоверно ниже в 1,9 раза (p<0,05) по сравнению с тенденцией к снижению в 1,2 раза у больных молодого возраста.

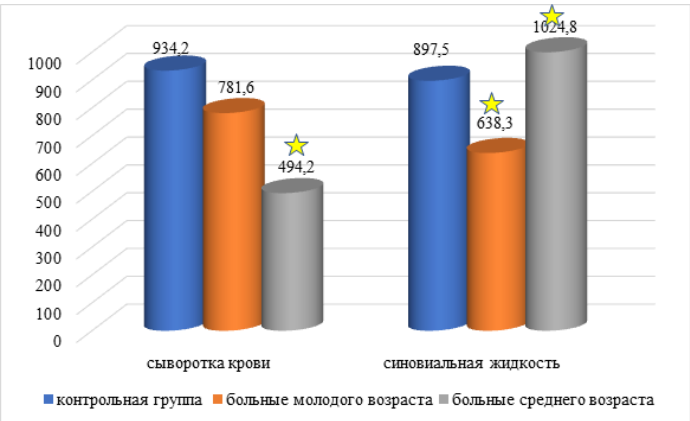


Рис. 1. Уровень СОД в сыворотке крови и синовиальной больных АА в исследуемых группах (пг/мл).

Однако в синовиальной жидкости характер изменений уровня СОД был другой. У больных молодого возраста мы видим также снижение уровня СОД в 1,4 раза (до 638,3±126,2пг/мл) по сравнению с контрольной группой (897,5±61,8пг/мл). А у больных среднего возраста мы видим обратную картину- повышение уровня СОД в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой. Это показывает отличия в механизме действия оксидативного стресса в зависимости от возраста больных (рис.1.). То есть, хотя на системном уровне механизм нарушения оксидативного стресса имеет общий характер, на локальном уровне каждый возрастной период характеризуется специфичным механизмом действия СОД.

Малоновый диальдегид (МДА) формируется в результате перекисного окисления липидов и используется как маркер окислительного стресса.

У больных АА в обеих возрастных группах мы видим повышение уровня МДА как на системном, так и на локальном уровне. Так уровень МДА в сыворотке крови у больных молодого возраста было в 4,9 раза (10,64±1,7 мкмоль/мл), а у больных среднего возраста в 5,8 раза выше (12,68±1,29 мкмоль/мл), чем у контрольной группы (2,18±0,33 мкмоль/мл). В синовиальной жидкости этот процесс носил менее интенсивный характер и был выше показателей контрольной группы (1,64±0,46 мкмоль/мл) у больных молодого возраста в 3,9 раза (6,38±1,13 мкмоль/мл), у больных же среднего возраста в 4,5 раза (7,43±1,27 мкмоль/мл) (рис.2.). Повышенный уровень МДА отражает интенсивное разрушение клеточных мембран, вызванное АФК. А высокие уровни МДА усиливают воспалительные процессы в суставной ткани и ускоряют дегенерацию хряща, что усугубляет течение АА.

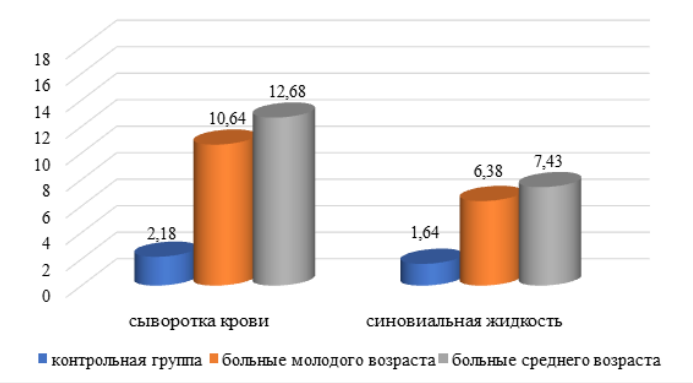


Рис. 2. Уровень МДА в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных АА в исследуемых группах (мкмоль/мл).

Взаимосвязь между СОД и МДА заключается в поддержании баланса антиоксидантной системы, так как снижение активности СОД приводит к накоплению АФК, что усиливает процессы ПОЛ и увеличивает уровень МДА. Это создает замкнутый круг окислительного повреждения, который ускоряет прогрессирование АА.

Далее мы решили рассмотреть у больных с АА уровень инсулинподобного фактора роста 1 (ИФР-1) - полипептида, через который реализуются перифе-

рические эффекты соматотропного гормона (СТГ). Он стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой и костной. ИФР-1 регулирует высвобождение СТГ по принципу отрицательной обратной связи [3]. Ось соматотропный гормон (СТГ)/ИФР-1 и ее влияние на организм человека в разные возрастные периоды — является один из наиболее перспективных для изучения механизмов возрастных изменений, поскольку играет важную роль в возрастных метаболических нарушениях. Достаточная концентрация ИФР-1 способствует поддержанию процессов репарации и пролиферации клеток, уровня обменных процессов.

Изменения уровня ИФР-1 в сыворотке крови и в синовиальной жидкости больных АА обеих возрастных групп представлены на рис.3.

Рис. 3. Уровень ИФР-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных АА в исследуемых группах (мкг/л).

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) играет ключевую роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и дифференцировки, а также в процессах регенерации хрящевой и костной ткани.

Согласно полученным данным, у здоровых лиц (контрольная группа) уровень ИФР-1 в сыворотке крови составил 4,8±1,02 мкг/л.

Однако у больных, страдающих артрозо-артритами (АА), выявлено статистически значимое повышение уровня ИФР-1 по сравнению с контрольной группой. Так у больных молодого возраста концентрация ИФР-1 в сыворотке крови составила 17,2±3,03 мкг/л, что в 3,58 раза выше контрольных значений ($p<0,001$). У пациентов среднего возраста уровень ИФР-1 также был повышен – 11,3±1,82 мкг/л, что в 2,35 раза превышает показатели контрольной группы ($p<0,01$).

Сравнение между возрастными группами больных АА показало, что уровень ИФР-1 значимо выше у пациентов молодого возраста ($p<0,05$), что может свидетельствовать о более активных процессах регенерации и компенсаторных реакциях в этой возрастной группе.

Таким образом, повышение уровня ИФР-1 в сыворотке крови у больных АА может отражать усиление репаративных процессов и влияние воспалительного компонента заболевания, особенно выраженное в молодом возрасте.

Далее мы рассматривали изменения уровня ИФР-1 в синовиальной жидкости. Было выявлено, что в контрольной группе концентрация ИФР-1 в синовиальной жидкости составила 3,64±0,78 мкг/л.

У больных с АА уровень ИФР-1 в синовиальной жидкости был значимо выше контрольных значений, причём отмечены существенные различия между возрастными группами. Так у больных молодого возраста концентрация ИФР-1 в синовиальной жидкости составила 11,3±1,82 мкг/л, что в 3,1 раза превышает уровень контроля ($p<0,001$).

У пациентов среднего возраста уровень ИФР-1 достиг 12,5±0,98 мкг/л, что в 3,43 раза превышает контрольные показатели ($p<0,001$).

В отличие от сыворотки крови, где уровень ИФР-1 был выше у молодых пациентов, в синовиальной жидкости он был выше у больных среднего возраста. Однако это различие не достигло статистической значимости ($p>0,05$).

При интерпретации данных в свете их клинического значения, можно сказать, что существенное повышение уровня ИФР-1 в синовиальной жидкости по сравнению с контрольной группой свидетельствует о высокой локальной активности репаративных процессов в суставе. Это может быть связано с компенсаторной реакцией организма на повреждение хрящевой ткани и хронический воспалительный процесс.

Выявленные различия могут быть связаны с особенностями метаболизма и возрастной динамикой факторов роста, что делает ось соматотропный гормон (СТГ)/ИФР-1 важным элементом патогенеза артрозо-артрита и перспективным направлением для дальнейших исследований и разработки новых терапевтических стратегий.

Таким образом, у больных с артрозо-артритами отмечается значительное повышение уровня ИФР-1 как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).

В сыворотке крови уровень ИФР-1 значимо выше у больных молодого возраста по сравнению с группой среднего возраста ($p<0,05$), что может свидетельствовать о возрастных различиях в механизмах регенерации.

В синовиальной жидкости уровень ИФР-1 также существенно превышает контрольные показатели, при этом его значения чуть выше у больных среднего возраста, однако различия между возрастными группами не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные сниженные уровни СОД и повышенные уровни МДА, приводят к накоплению АФК, что усиливает процессы ПОЛ и увеличивает уровень МДА, что создает замкнутый круг окислительного повреждения, который ускоряет прогрессирование АА. И хотя на системном уровне механизм нарушения оксидативного стресса имеет общий характер, на локальном уровне каждый возрастной период характеризуется специфичным механизмом действия СОД

Интерпретация повышение уровня ИФР-1 в синовиальной жидкости по сравнению с контрольной группой свидетельствует о высокой локальной активности репаративных процессов в суставе, и сравнение между возрастными группами больных АА показало, что уровень ИФР-1 значимо выше у пациентов молодого возраста ($p<0,05$), что может свидетельствовать о более активных процессах регенерации и компенсаторных реакциях в этой возрастной группе.

Метаболические и оксидативные изменения играют ключевую роль в патогенезе артрозо-артрита, усиливая воспаление и деградацию суставной ткани. Углублённое изучение этих процессов может способствовать разработке новых терапевтических подходов, направленных на снижение оксидативного стресса и коррекцию метаболических нарушений для улучшения качества жизни пациентов с АА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений//Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. № 2. – С. 75-82.
2. Балабанова Р.М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений // Современная ревматология. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 74-78.
3. Головач И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита: двойная роль ожирения//Травма. – 2017. – Т. 18. № 5. – С. 87-94.
4. Головач И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита: двойная роль ожирения//Травма. – 2017. – Т. 18. № 5. – С. 87-94.
5. Дадабаева Н. А. Роль метаболического синдрома и адипоцитокинов в патогенезе остеоартрита / Н. А. Дадабаева, Х. Т. Мирахмедова, Н. А. Рамазанова. - Текст: непосредственный // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2023. – N 5. – С. 58-60.
6. Haseeb A., Haqqi T.M. Immunopathogenesis of osteoarthritis. Clin. Immunol. – 2013, Vol. 146, no. 3.– P. 185-196.
7. Krenn V., Morawietz L., Burmester G.R., Kinne R.W., Mueller-Ladner U., Muller B., Haupl T. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. Histopathology. – 2006. – Vol. 49, no. 4. – P. 358-364.
8. Toktomamatov, M.B., et al. “Molecular Pathways of Lipid Peroxidation in Degenerative Joint Disorders.” – International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, No. 7. – P. 1143–1150.

UDC: 616.711.18.6/.7-007.271-072.1

SURGERY FOR DEGENERATIVE LUMBAR SPINAL STENOSIS THROUGH ENDOSCOPY

Eshkulov D.I.[1], Khujanazarov I.E.[1,2]
[1]Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent),
[2]Tashkent Medical Academy

XULOSA

Kirish. *Lumbaldegenerativ spinal kanal stenozi (LDSS) keng tarqalgan holat bo'lib, bu bemorlarning hayot sifatiga jiddiy ta'sir ko'rsatadi va sog'liqni saqlash tizimida katta iqtisodiy xarajatlarga olib keladi. Bu holat odatda 50 yoshdan katta kishilarda uchraydi va asosan degenerativ disk kasalligi tomonidan keltiriladi. An'anaviy davolash usullari, shu jumladan laminektomiya, asab zararlanishi, infeksiya va uzoq muddatli tiklanish davrlari kabi potentsial asoratlar bilan bog'liq. Yangi muqobil sifatida perkutans spinal lumbal dekompressiya (PSLD) minimal invaziv protsedura sifatida rivojlanmoqda, bu asoratlarni kamaytirishga va klinik natijalarni yaxshilashga qaratilgan.*

Material va usullar. *Tadqiqot 2020-2024 yillar davomida O'zbekiston Respublikasi Travmatologiya va Ortopediya Markazida o'tkazildi. Tadqiqotga lumbal spinal stenoz tashhisi qo'yilgan jami 50 nafar bemor kiritildi. Bemorlar ikkita guruhga bo'lingan: endoskopik PSLD guruhi (n=27) va an'anaviy dekompressiv jarrohlik guruhi (n=23). Barcha bemorlar jarrohlikdan oldin radiografiya, ko'pqatlamli kompyuter tomografiyasi (MSCT) va magnit-rezonans tomografiya (MRT) yordamida spinal kanal o'lchamlari, foraminal ochilish o'lchami va stenozning og'irligi baholangan. Og'riqni baholash uchun Vizual Analog Shkala (VAS) ishlatilgan. Statistik tahlillar, jumladan t-testlari va χ-kvadrat testlari, ikkita guruh o'rtasidagi natijalarni solishtirish uchun ishlatilgan, statistic ahamiyatlik darajasi p<0,05 deb belgilangan.*

Natijalar. *Endoskopik PSLD guruhidagi bemorlarning o'rtacha yoshi 56,86 ± 7,7 yilni, an'anaviy jarrohlik guruhida esa 54,25 ± 5,08 yilni tashkil etdi va ikki guruh o'rtasida yosh bo'yicha sezilarli farq topilmadi. Operatsiyadan keyin, an'anaviy jarrohlik guruhining o'rtacha VAS bali 3,8 (SD=0,96) bo'lsa, endoskopik PSLD guruhida bu ko'rsatkich ancha past bo'lib, 2,51 (SD=1,01) ni tashkil etdi, bu esa PSLD guruhining operatsiyadan keyin og'riqni sezilarli darajada kamroq his qilganini ko'rsatadi (p<0,05).*

Xulosa. *Ushbu tadqiqot endoskopik PSLD ning lumbal stenozni davolashda an'anaviy dekompressiv jarrohlikka nisbatan umidvor muqobil ekanligini ko'rsatadi. Ushbu protsedura operatsiyadan keyin og'riqni engillashtirish va tiklanish vaqtini qisqartirishda katta afzalliklarga ega bo'lib, bemorlar uchun qulay variant hisoblanadi.*

РЕЗЮМЕ

Введение. *Дегенеративный стеноз спинального канала поясничного отдела (ДСПС) является распространённым заболеванием, которое значительно влияет на качество жизни пациентов и приводит к значительным экономическим затратам в системе здравоохранения. Он часто наблюдается у людей старше 50 лет и в первую очередь вызван дегенеративным заболеванием дисков. Традиционные методы лечения, включая ламинэктомию, сопряжены с потенциальными осложнениями, такими как повреждение нервов, инфекции и длительные сроки восстановления. Перспективной альтернативой является перкутанная спинальная декомпрессия поясничного отдела (ПСДП), минимально инвазивная процедура, направленная на снижение этих осложнений и улучшение клинических результатов.*

Методы. *Исследование проводилось в Республиканском центре травматологии и ортопедии в Узбекистане в период с 2020 по 2024 год. В исследование были включены 50 пациентов, у которых был диагностирован стеноз поясничного отдела. Пациенты были разделены на две группы: группа эндоскопической ПСДП (n=27) и группа традиционной декомпрессивной хирургии (n=23). Все пациенты прошли предоперационную диагностику с использованием рентгенографии, многослойной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для оценки размеров спинального канала, размеров межпозвоночного отверстия и степени стеноза. Для оценки болевого синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала (VAS). Для статистического анализа применялись t-тесты и хи-квадрат тесты для сравнения результатов между двумя группами, с уровнем значимости p<0.05.*

Результаты. *Средний возраст пациентов в группе эндоскопической ПСДП составил 56.86 ± 7.7 лет, а в группе традиционной хирургии — 54.25 ± 5.08 лет, при этом статистически значимых различий между группами по возрасту не было. После операции средний балл по шкале VAS для группы традиционной хирургии составил 3.8 (SD=0.96), в то время как в группе эндоскопической ПСДП он был значительно ниже — 2.51 (SD=1.01), что свидетельствует о значительном уменьшении послеоперационной боли в группе ПСДП (p<0.05).*

Kalit so’zlar: *lumbal spinal stenoz, endoskopik PSLD, Vizual Analog Skala (VAS), degenerativ disk kasalligi, lumbal dekompressiya jarrohligi.*

Заключение. *Данное исследование демонстрирует, что эндоскопическая декомпресия является перспективной альтернативой традиционной декомпрессивной хирургии для лечения стеноза поясничного отдела. Процедура предоставляет значительные преимущества в плане облегчения послеоперационной боли и сокращения времени восстановления.*

Ключевые слова: *Стеноз поясничного отдела, эндоскопическая декомрессия, визуальная аналоговая шкала (VAS), дегенеративное заболевание дисков, декомпрессивная хирургия поясничного отдела.*

Lumbar degenerative spinal canal stenosis is a significant medical and social problem that affects the quality of life of patients and imposes a substantial economic burden on the healthcare system due to the complexities of treatment. The prevalence of lumbar spinal canal stenosis is estimated to be between 11–39% based on clinical diagnoses and 11–38% based on radiological data [6]. The frequency of lumbar spinal stenosis increases sharply in individuals over 50 years of age, reaching between 1.8% and 8% in this age group. According to Danish studies, lumbar spinal stenosis occurs at a rate of 272 cases per 1,000,000 population per year [5]. Such patients complain of a “burning, aching, twisting” sensation, and even minimal irritation can trigger a burning pain. Another classic symptom of lumbar spinal stenosis is episodes of painful muscle spasms (cramps) in the calf or foot area [7,11]. The complexity of the disease lies in the fact that the symptoms significantly impact the quality of life of patients. Among patients with a combination of leg and lower back pain, 70% report equal intensity of pain in both areas, while in 58% of cases, the pain is localized to one leg, and in 42%, it is bilateral 12% [5]. When walking and standing, these patients exhibit signs of cauda equina root dysfunction: bilateral radicular pain, sensory disturbances, and decreased muscle strength in the legs. When the patient lies down, these symptoms resolve quickly, and neurological examination in the lying position does not reveal any abnormalities. Myelography shows a block with signs of extradural compression [10].

The origin of the disease can be mainly of two types: acquired and congenital. Congenital stenosis occurs relatively rarely, accounting for about 5-9% of cases. This condition arises when a person is born with a naturally narrow spinal canal. Acquired lumbar stenosis is the most common cause, accounting for about 90-95% of cases in elderly individuals [1]. Degenerative disc disease is often the primary factor leading to intervertebral disc weakness syndrome. As intervertebral discs undergo degeneration, they lose height and hydration, which can result in protrusion and herniation [4]

Furthermore, subgroups can be combined, creating heterogeneous patient cohorts. In lumbar stenosis, narrowing of the central spinal canal, lateral recess, intervertebral foramen, and the area where the nerve root exits the intervertebral foramen, or a combination of these, leads to compression of the respective structures. Currently, there are several surgical approaches to treat the condition, with laminectomy being a relatively common surgical procedure [3]. Although this method can be highly effective in treating conditions such as spinal canal stenosis, herniated discs, or spinal tumors, there are several drawbacks and complications associated with the procedure, including infection, nerve damage, bleeding, and others [8].

Traditional treatment of intervertebral disc herniations and degenerative spinal stenosis is associated with a range of complexities and potential complications, including prolonged recovery periods, significant pain, risk of infection, nerve structure damage, and possible development of spinal instability due to the removal of bony structures (such as the lamina). These complications can significantly limit functional outcomes and the long-term quality of life of the patient.

Due to these drawbacks, the use of the percutaneous spinal lumbar decompression (PSLD) method, developed by South Korean neurosurgeon Dr. Kim Taek Lim, represents an optimal approach for treating this pathology. This method employs a minimally invasive interlaminar decompression technique, effectively relieving pressure on nerve roots and the spinal canal, while significantly reducing recovery time and minimizing risks associated with open surgery.

The interlaminar decompression method within PSLD involves the removal of only the tissues that directly compress nerve structures, ensuring a more precise and gentle intervention. This also reduces the likelihood of complications such as nerve root damage, infection, or excessive bleeding [2].

THE STUDY AIM to improve the outcomes of surgical treatment for patients with degenerative lumbar spinal stenosis through the use of endoscopic methods aimed at minimizing tissue trauma.

MATERIAL AND METHODS

The study was conducted at the Republican Center of Traumatology and Orthopedics in Uzbekistan from 2020 to 2024. To assess spinal canal dimensions and the severity of degenerative stenosis, all patients underwent radiography, multislice computed tomography (MSCT), and magnetic resonance imaging (MRI). A total of 50 patients diagnosed with lumbar spinal stenosis who underwent either endoscopic posterior spinal lumbar decompression (PSLD) (n=27) or conventional decompressive

surgery (n=23) were included. The study population consisted of individuals aged 44 to 84 years, comprising 22 males (44%) and 28 females (56%). Endoscopic decompression was performed using the PSLD technique. The severity of preoperative and postoperative symptoms was evaluated using the Visual Analog Scale (VAS) and other clinical indicators. Data collected included patient age, sex, lumbar spinal canal stenosis (LSCS) classification, spinal cord dimensions, foraminal opening size, and symptom severity. Statistical analyses involved t-tests for continuous variables and chi-square tests for categorical variables. Additionally, paired t-tests were used to compare preoperative and postoperative outcomes, with statistical significance set at $p<0.05$.

RESULTS

A total of 50 patients diagnosed with lumbar stenosis were analyzed. The mean age in the endoscopic PSLD group was 56.86 ± 7.7 years, while in the traditional surgery group, it was 54.25 ± 5.08 years. No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of age.

However, a significant gender disparity was found ($p = 0.003$). In the endoscopic PSLD group, 19 patients (70.3%) were female, whereas in the traditional surgery group, only 8 (30.7%) were female. Preoperatively, 15 patients (55%) in the endoscopic PSLD group were classified as Schizas Type C LSCS, compared to 10 patients (43%) in the traditional surgery group. No statistically significant differences were observed between the two groups in terms of the three classified stenosis sizes before the surgery. Among all patients, the most commonly reported symptoms were chronic pain (37 patients, 74%), neurogenic intermittent claudication (36 patients, 72%), and sensory deficits (35 patients, 70%). The most common complaints in the traditional surgery group were restriction of the static-dynamic function of the spine in 19 patients (82%), neurogenic intermittent claudication in 20 patients (86%), and sensory deficits in 17 patients (73%) and not statistically significant found. Neurogenic intermittent claudication was reported in 16 patients (59%) in the endoscopic PSLD group and 20 patients (86%) in the traditional surgery group, with a statistically significant difference ($p = 0.03$) Table 1.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of Patients

Variables	Total	Endoscopic surgery (N=27)	Traditional surgery (N=23)	p-value
Age (Mean, ± SD)	55.62	56,86 ±7,7	54,25 ±5,08	0.44*
Sex				
Male (N/%)	22 (44%)	9(39.1%)	14(60.9%)	0.003**
Female (N/%)	28 (56%)	19 (70.3%)	8(30.7%)	
LSCS classification by Schizas				
C (N/%)	25 (50%)	15 (55%)	10 (43%)	0.15**
D (N/%)	25 (50%)	12 (45%)	13 (57%)	
Anteroposterior size of the spinal cord (mm, ± SD)	3.1	3.88 ±1.09	2.98 ±0.05	0.47*
Transverse size of the spinal cord (mm, ± SD)	3.9	3.23 ±0.62	3.09 ±1.21	0.97*
Anteroposterior diameter of the foraminal opening (mm)	3.21	3.18 ±0.69	3.18 ±0.69	0.8*
Symptoms				
Visual Analog Scale (VAS) for Pain Intensity		8.3 ±0.95	8.1 ±0.94	0.65*
Chronic pain (N, %)	37(74%)	14 (54%)	13(56%)	0.87**
Muscle-tonic syndrome (N, %)	24 (48%)	12 (44%)	12 (52%)	0.58**
Restriction of the static-dynamic function of the spine (N, %)	37 (48%)	18 (66%)	19 (82%)	0.2**
Neurogenic intermittent claudication (N, %)	36 (72%)	16 (59%)	20 (86%)	0.03**
Sensory deficits (N, %)	35 (70%)	18 (66%)	17 (73%)	0.57**
Disorders of pelvic organ function (N, %)	23 (46%)	12 (44%)	11 (47%)	0.057**
*T-test, **Chi-Squared test				

In the analysis of spinal cord measurements, including the anteroposterior size of the spinal cord, transverse size of the spinal cord, and anteroposterior diameter of the foraminal opening, no significant differences were observed between the two types of surgery. Specifically, the Traditional Laminectomy group had a mean anteroposterior size of the spinal cord of 7.7 mm, while the Endoscopic PSLD group had a slightly larger mean of 8.11 mm. However, the p-value of 0.31 indicates that this difference is not statistically significant (Table 2)

Before surgery, the Visual Analog Scale (VAS) analysis revealed no significant differences between the two groups. However, post-surgery results showed that the mean VAS score for the traditional treatment group was 3.8 (SD = 0.96), while the mean VAS score for the endoscopic PSLD group was 2.51 (SD = 1.01). This difference was statistically significant (Graph).

DISCUSSION

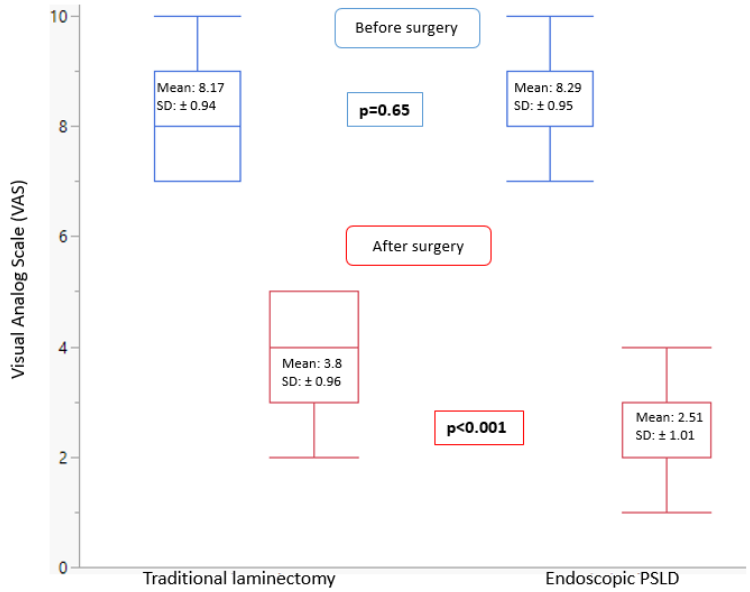
In this study, the mean age of patients in both groups was comparable, with no significant differences observed

between the groups. However, there was a notable gender disparity, as a higher proportion of females were present in the endoscopic PSLD group compared to the traditional surgery group (p = 0.003). This gender difference may reflect a selection bias or a preference for less invasive treatment options among females. In terms of spinal cord measurements, including the anteroposterior size of the spinal cord and the transverse size of the spinal cord, no significant differences were noted between the two surgical techniques. This suggests that both endoscopic PSLD and traditional surgery provided similar anatomical outcomes in terms of spinal cord dimensions and foraminal opening size.

Table 2

Comparision size of spinal cord before and after surgery

Parameters	Traditional laminectomy	Endoscopic PSLD	p-value
Anteroposterior size of the spinal cord (mm)	7.7 ±1.39	8.11 ±1.44	0.31
Transverse size of the spinal cord (mm)	11.29 ±0.7	11.57 ±0.50	0.13
Anteroposterior diameter of the foraminal opening (mm)	7.3 ±0.75	7.52 ±0.8	0.55



Comparison of VAS Before and After Surgery.

Most notably, post-surgery VAS scores revealed a significant difference between the groups. The mean VAS score for the traditional surgery group was 3.8 (SD = 0.96), while the endoscopic PSLD group showed a lower mean score of 2.51 (SD = 1.01). This finding indicates that patients who underwent endoscopic PSLD experienced significantly less postoperative pain than those who underwent traditional surgery, which could be attributed to the less invasive nature of the endoscopic procedure.

CONCLUSION

In conclusion, this study highlights the potential advantages of endoscopic PSLD over traditional surgery for the treatment of lumbar stenosis. Although both groups were similar in terms of preoperative characteristics, the endoscopic PSLD group demonstrated significantly lower postoperative pain levels, as evidenced by the reduced VAS scores. While both techniques showed similar anatomical outcomes, the endoscopic PSLD procedure offers a less invasive alternative with promising results in pain relief and symptom management. These findings suggest that endoscopic PSLD could be a beneficial option for patients with lumbar stenosis, warranting further investigation into its long-term effectiveness and broader applicability.

REFERENCES

1. Bagley, C., MacAllister, M., Dosselman, L., Moreno, J., Aoun, S. G., & El Ahmadieh, T. Y. (2019). Current concepts and recent advances in understanding and managing lumbar spine stenosis. F1000Research, 8, F1000 Faculty Rev-137. https://doi.org/10.12688/f1000research.16082.1
2. Chan AK, Bisson EF, Bydon M, Glassman SD, Foley KT, Potts EA, Shaf- frey CI, Shaffrey ME, Coric D, Knightly JJ, Park P, Wang MY, Fu KM, Slotkin JR, Asher AL, Virk MS, Kerezoudis P, Chotai S, DiGiorgio AM, Haid RW, Mummaneni PV. Laminectomy alone versus fusion for grade 1 lumbar spondylolisthesis in 426 patients from the prospective Quality Out- comes Database. Journal of Neurosurgery. Spine. 2018;30(2):234-241. https://doi.org/10.3171/2018.8.SPINE17913
3. Estefan M, Munakomi S, Camino Willhuber GO. Laminectomy. [Updated 2023 Aug 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542274/
4. Genevay S, Atlas SJ. Lumbar spinal stenosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Apr;24(2):253-65. doi: 10.1016/j.berh.2009.11.001. PMID: 20227646; PMCID: PMC2841052.
5. Jensen, R. K., Schiøttz-Christensen, B., Skovsgaard, C. V., Thorvaldsen, M., Mieritz, R. M., Andresen, A. K., Christensen, H. W., & Hartvigsen, J. (2022). Surgery rates for lumbar spinal stenosis in Denmark between 2002 and 2018: a registry-based study of 43,454 patients. Acta orthopaedica, 93, 488–494. https://doi.org/10.2340/17453674.2022.2744.
6. K., Jensen, T. S., Koes, B., & Hartvigsen, J. (2020). Prevalence of lumbar spinal stenosis in general and clinical populations: a systematic review and meta-analysis. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society, 29(9), 2143–2163. https://doi.org/10.1007/s00586-020-06339-
7. Konovalov NA, Nazarenko AG, Asyutin DS, Brinyuk ES, Kaprovoy SV, Zakirov BA. Degenerative lumbar spine stenosis: minimally invasive microsurgical methods of treatment. Burdenko's Journal of N eurosurgery. 2021;85(4):8795. (In Russ., In Engl.) https://doi.org/10.17116/neiro20218504187
8. Mayfield F. H. (1976). Complications of laminectomy. Clinical neurosurgery, 23, 435–439. https://doi.org/10.1093/neurosurgery/23.cn_suppl_1.435 Alexander, M., Lou Garey, M., Yates, E., & Vogt, M. (2023). Postoperative Mobilization Protocol in Lumbar Laminectomy Patients. Orthopedic nursing, 42(3), 151–155. https://doi.org/10.1097/NOR.0000000000000941
9. Ogon, I., Teramoto, A., Takashima, H. et al. Factors associated with low back pain in patients with lumbar spinal stenosis: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord 23, 552 (2022). https://doi.org/10.1186/s12891-022-05483-7.
10. Schizas C, Theumann N, Burn A, Tansey R, Wardlaw D, Smith FW, Ku- lik G. Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. Spine (Phila Pa 1976).2010;35(21):1919-1924. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181d359bd
11. Siepe CJ, Sauer D, Mayer MH. Full endoscopic, bilateral over-the-top de- compression for lumbar spinal stenosis. European Spine Journal. 2018;27(suppl 4):563-565. https://doi.org/10.1007/s00586-018-5656-3

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.5-089.888.61-06-086

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТРОПЛАСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

Базарова С.К.[1], Курбанов П.Ж.[2], Жолымбетов И.П.3, Утениязова Д.К.[1], Бердимуратова З.Т.[1]
[1]Медицинский институт Каракалпакстана,
[2]Филиал Республики Каракалпакстан Республиканского научно -практического медицинского центра здоровья матери и ребенка,
[3]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка РУз

XULOSA

Oxirgi yillarda kesarcha kesish operatsiyalari sonining ko’payishi tufayli, bachadon tikish joylarining yorilishi va peritonit kabi iflos- qo’shma asoratlar xavfi ortib bormoqda. Qoraqalpog’istondagi Respublika ona va bola salomatligi markazi filialida o’tkazilgan ushbu tadqiqotda metroplastikaning organni saqlashga qaratilgan samaradorligi baholandi. Tadqiqotga infektsiya bilan asoratlangan bachadon tikish joylarining yorilishi tashhisi qo’yilgan 12 nafar reproduktiv yoshdagi ayollar kiritildi. Metroplastika 83,3% holatda bachadonning anatomic yaxlitligini tiklashga va 91,6% bemorlarda reproduktiv funksiyani saqlab qolishga imkon berdi. O’rtacha kasalxonada yotish muddati 11,5 kunni tashkil qildi. Natijalar metroplastika histerektomiya ehtiyojini kamaytirish va reproduktiv natijalarni yaxshilashda samarali ekanligini tasdiqlaydi. Ushbu usulning klinik amaliyotga joriy etilishi akusherlik asoratlarini davolashda istiqbolli yo’nalish hisoblanadi.

Kalit so’zlar: *kesarcha kesish, yiringli- septic asoratlar, bachadon tikish joylarining yorilishi, peritonit, metroplastika, organni saqlovchi usullar.*

SUMMARY

In recent decades, the frequency of cesarean sections has significantly increased, leading to a higher risk of purulent-septic complications, including uterine suture dehiscence and peritonitis. This study, conducted at the branch of the Republican Center for Maternal and Child Health in Karakalpakstan, evaluated the effectiveness of metroplasty as an organ-preserving surgical method. The sample included 12 women of reproductive age diagnosed with uterine suture dehiscence complicated by infection. Metroplasty restored uterine integrity in 83.3% of cases and preserved reproductive function in 91.6% of patients. The average hospitalization duration was 11.5 days. The findings confirm that metroplasty effectively reduces the need for hysterectomy and improves reproductive outcomes. Implementing this approach in clinical practice represents a promising direction for managing obstetric complications.

Keywords: *cesarean section, purulent-septic complications, uterine suture dehiscence, peritonitis, metroplasty, organ-preserving methods.*

Увеличение частоты операций кесарева сечения связано как с медицинскими, так и с социальными факторами [1,9]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), оптимальный уровень таких операций не должен превышать 10–15%, однако в некоторых странах он достигает 30% и более [9,15]. Например, в США и Китае этот показатель превышает 30% [14,16], а в Латинской Америке и Карибском бассейне он достигает 40% [16]. В развитых государствах, таких как Канада и Швейцария, доля кесаревых сечений составляет около 20–25% [15]. В Узбекистане и странах Центральной Азии показатели пока ниже, однако демонстрируют тенденцию к росту [3,5].

Причины увеличения числа таких операций включают развитие методов диагностики, таких как кардиотокография и ультразвуковое исследование, которые нередко приводят к гипердиагностике [2,8]. Социальные и демографические изменения также играют роль, включая увеличение возраста первородящих женщин и рост числа беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения [12,18]. Несмотря на определенные преимущества для новорожденного, хирургическое вмешательство

повышает риск осложнений у матери, включая инфекционные заболевания [6,13].

Инфекционные осложнения остаются ведущей причиной материнской смертности и заболеваемости [10,11]. Частота таких состояний варьируется от 13,3% до 54,3%, а в группах с высоким риском достигает 91% [5]. Наиболее часто встречаются эндомиометрит, расхождение швов на матке и перитонит [3,4]. Последний, хоть и возникает реже (в 0,2–0,8% случаев), остается серьезным фактором материнской смертности [7,8].

Исследования показывают, что своевременная метропластика снижает риск распространения инфекции, улучшает результаты лечения и сохраняет репродуктивную функцию [13,17]. Применение современных материалов для швов и эффективных антибиотиков также уменьшает вероятность рецидивов [7,11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — оценить эффективность метода метропластики при акушерском перитоните, вызванном несостоятельностью швов матки, с акцентом на сохранение репродуктивной функции женщин и улучшение качества их жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка (РСНПМЦ ЗМиР) в Республике Каракалпакстан. Исследование носило ретроспективно-проспективный характер и охватывало период с 2022 по 2024 годы. В выборку были включены пациентки репродуктивного возраста, перенесшие операцию кесарева сечения, у которых в раннем послеродовом периоде была диагностирована несостоятельность швов на матке, осложненная развитием гнойно-септических процессов. Критерии включения: - Возраст пациенток от 20 до 30 лет. - Диагноз несостоятельности швов на матке, подтвержденный клиническими и инструментальными методами.

Все пациентки проходили полный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг. Диагностика несостоятельности швов проводилась с использованием ультразвукового исследования (УЗИ), допплерометрии и лабораторного анализа крови для оценки маркеров воспаления (лейкоцитоз, СОЭ, С-реактивный белок). Операция метропластики проводилась по стандартизированному протоколу, включающему релапаротомию, санацию брюшной полости, иссечение некротизированных тканей и наложение узловых швов на матку с использованием современных синтетических шовных материалов (викрил). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациентки были ознакомлены с целями и методами исследования, после чего подписали информированное согласие на участие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли данные о 12 пациентках репродуктивного возраста (от 20 до 30 лет), перенесших операцию метропластики. У всех пациенток ранее было выполнено кесарево сечение, осложнившееся несостоятельностью швов на матке и развитием гнойно-септических осложнений. Основными клиническими проявлениями были повышение температуры тела (38–39°C), боли в нижней части живота, признаки перитонита и ухудшение общего состояния. Все 12 случаев метропластики были проведены в филиале РСНПМЦЗМиР Республики Каракалпакстан. (табл.)

Статистика метропластики в Республике Каракалпакстан и в филиале РСНПМЦЗМиР Республики Каракалпакстан за 2022–2024 годы

	По Республике Каракалпакстан				Из них в филиале РСНПМЦЗМиР РК			
	2022 год	2023 год	2024 за 9 мес	Всего	2022 год	2023 год	2024 за 9 мес	Всего
Роды	42283	43498	29429	115210	6415	6884	4917	18216
Кесарево сечение	9987	10347	6997	27331	2482	2755	1827	7064
Операции по поводу рубца на матке	4140	4553	3242	11935	1086	1213	864	3163
Метропластика после несостоятельности швов на матке	2	5	5	12	2	5	5	12

Средний возраст пациенток составил 24,6 ± 2,8 года. Средний срок госпитализации после появления симптомов составил 4,2 ± 1,3 суток. В большинстве случаев (75%) основным провоцирующим фактором являлась несостоятельность швов на матке после кесарева сечения, выполненного в районных медицинских учреждениях.

Все пациентки были переведены в специализированный центр с диагнозом «перитонит на фоне несостоятельности швов матки». Операция метропластики включала релапаротомию, удаление некротизированных тканей, санацию брюшной полости и наложение узловых швов на дефект матки. Во всех случаях использовался шовный материал с высокой биосовместимостью (викрил). У 12 пациенток у первородок удалось полностью восстановить анатомическую целостность матки и предотвратить необходимость гистерэктомии.

В двух случаях были зафиксированы осложнения в виде ограниченного перитонита, что потребовало дополнительной антибактериальной терапии. У одной пациентки, госпитализированной на 9-е

сутки после операции кесарева сечения, отмечалась разлитая форма гнойного перитонита с абсцессом. Несмотря на сложность состояния, удалось избежать удаления матки, проведя комплексную терапию.

Послеоперационный период у 83,3% пациенток протекал без значительных осложнений. Средняя длительность госпитализации составила 11,5 ± 2,1 суток. Одной из женщин, перенесших метропластику в 2022 году, удалось успешно выносить беременность до 29 недель в 2023 году, несмотря на частичную отслойку плаценты.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность метропластики как органосберегающей операции. Метод позволил сохранить репродуктивный орган у большинства пациенток, даже в сложных клинических ситуациях. Внедрение данной тактики в акушерскую практику филиала РСНПМЦ ЗМиР в Республике Каракалпакстан продемонстрировало значительное улучшение исходов лечения и снизило необходимость гистерэктомий, которые лишают женщин репродуктивных возможностей. Однако отмечается важность раннего направления пациенток в специализированные центры для своевременного проведения вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метропластика как органосберегающая операция доказала свою эффективность в восстановлении анатомической целостности матки и сохранении репродуктивной функции у женщин с тяжелыми осложнениями. Это конечно новшество в нашем филиале после г.Ташкент. Применение этого метода в условиях специализированных медицинских центров, таких как филиал РСНПМЦ ЗМиР в Республике Каракалпакстан, показало положительные результаты, включая снижение частоты гистерэктомий, улучшение послеоперационного течения и высокий процент восстановления репродуктивной способности пациенток. Однако, несмотря на достигнутые успехи, остаются вызовы, связанные с ранним выявлением осложнений, своевременной госпитализацией и обеспечением доступа к квалифицированной помощи. Для дальнейшего повышения эффективности лечения гнойно-септических осложнений необходимы комплексный подход, включающий совершенствование диагностики, использование современных шовных материалов и антибактериальных препаратов, а также проведение мультидисциплинарных исследований для оценки долгосрочных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А. Е. Гнойно-септические осложнения в акушерстве. – М.: Медицина.– 2017. – С. 320.
2. Гусев А. Г., Петрова Т. И. Современные подходы к лечению инфекционных осложнений после кесарева сечения. – Акушерство и гинекология 2020, № 3, С. 45–51.
3. Зайцева И. В. Метропластика как органосберегающий метод лечения в акушерстве. – Казань: Казанский медицинский журнал, 2019, Т. 100, № 2, С. 200–205.
4. Иванов П. П., Чернов В. Н. Антибиотикотерапия в акушерской практике. – М.: Практика, 2020. – С. 310.
5. Карпов Н. А. Гнойно-септические осложнения в акушерской практике. – Казань: Медицинский журнал, 2021, № 4, С. 55–63.
6. Николаев С. И., Антонов Е. К. Гнойно-септические заболевания в акушерской практике. – СПб.: Наука, 2021. – С.450.
7. Петров А. С., Козлов В. Е. Реконструктивные операции при акушерском перитоните. – СПб.: Акушерство сегодня, 2022, № 2, С. 77–84.
8. Смирнов В. В., Иванова А. А. Современные технологии в лечении осложнений после кесарева сечения. – М.: Практика, 2020. – С.280.
9. Betran A. P., Torloni M. R., Zhang J. J., et al. WHO Statement on Caesarean Section Rates. – Reproductive Health, 2015. – 12(1):1–6. DOI:10.1186/s12978-015-0042-1.
10. Betran A. P., Ye J., Moller A. B., et al. Trends and Projections of Caesarean Section Rates: Global and Regional Estimates. – BMJ Global Health, 2021. – 6:e005671. DOI:10.1136/bmjgh-2021-005671.
11. Cunningham F. G., Leveno K. J., Bloom S. L., et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. – New York: McGraw-Hill Education, 2018. – 1376 p.
12. Deneux-Tharaux C., Carmona E., Bouvier-Colle M. H., et al. Postpartum Maternal Mortality and Cesarean Delivery. – Obstetrics & Gynecology, 2006. – 108(3):541–548.
13. Lavender T., Hofmeyr G. J., Neilson J. P., et al. Caesarean Section for Non-Medical Reasons at Term. – Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018. DOI:10.1002/14651858.CD004660.pub3.
14. Liu Y., Li G., Chen Y., et al. Analysis of Cesarean Section Rate in China from 2008 to 2018. – BMC Pregnancy and Childbirth, 2020. – 20(1):1–8. DOI:10.1186/s12884-020-03117-3.
15. Martin J. A., Hamilton B. E., Osterman M. J., et al. Births: Final Data for 2019. – National Vital Statistics Reports, 2021. – 70(1):1–50.
16. Molina G., Weiser T. G., Lipsitz S. R., et al. Relationship Between Cesarean Delivery Rate and Maternal and Neonatal Mortality. – JAMA, 2015. – 314(21):2263–2270. DOI:10.1001/jama.2015.15553.
17. Souza J. P., Gulmezoglu A. M., Vogel J., et al. Patterns of Maternity Care in Latin America and the Caribbean: Results from the 2016 WHO Survey. – Reproductive Health, 2018. DOI:10.1186/s12978-018-0496-8.
18. Villar J., Valladares E., Wojdyla D., et al. Caesarean Delivery Rates and Pregnancy Outcomes: The 2005 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health in Latin America. – Lancet, 2006. – 367(9525):1819–1829.

УДК: 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ И СТЕРИЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕСОВ У ЖЕНЩИН С ВЫКИДЫШАМИ НА РАННИХ СТАДИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ

Мухитдинова К.О., Алейник В.А., Бабич С.М., Негматшаева Х.Н., Жураев Б.М.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Андижанский государственный медицинский институт

XULOSA

Maqsad: *genital infektsiyalar mavjud bo'lgan va homiladorlikning dastlabki bosqichlarida homila tushishlarga duch kelgan ayollarda sitokinlar va alarminlarni hisobga olgan holda infeksion va steril yallig'lanishning ta'sirini o'rganish.*

Materiallar va usullar. *Jami 74 nafar ayol ko'rikdan o'tkazildi va uch guruhga bo'lindi: jinsiy a'zolar infektsiyasi bo'lmagan sog'lom ayollar; anamnezida normal tug'ilish bo'lgan, genital infektsiyalari mavjud ayollar; anamnezida homiladorlik va genital infektsiyalar bo'lgan ayollar. Tadqiqotning barcha ishtirokchilarining qondagi yallig'lanish markerlar darajasi o'lchandi: IL-1β (interleykin-1β) va TNF-α (o'simta nekrozi omili-α), shuningdek yallig'lanishga qarshi IL-10 (interleykin-10) homiladorlikdan oldin va uning 6 va 12 haftasida. Bundan tashqari, alarminlar darajalari tahlil qilindi. IFA usuli yordamida HMGB1 (yuqori harakatchanlik guruh boksi 1), IL-1α (interleykin-1α) va IL-33 (interleykin-33) darajasi aniqlandi, shuningdek, siydik kislotasi darajasi o'lchangan.*

Natijalar. *Natijalar shuni ko'rsatdiki, homiladorlikdan oldin genital infektsiyalar mavjudligi fonida muvaffaqiyatli homiladorlik va tug'ruqqa ega ayollarda homiladorlikning normal va patologik kechishi kuzatilgan. Ularning sitokinlar va alarminlar profile subklinik yallig'lanishni ko'rsatadi, bu esa infektsiyalar mavjud bo'lganda ushbu guruhda to'liq homiladorlik mavjudligiga qarab korreksiyalanishi mumkin. Ushbu ayollarda alarminlarning o'zgarishiga ko'ra, steril yallig'lanish engil yoki o'rtacha darajada namoyon bo'ladi, yallig'lanishga qarshi mexanizmlarning qoldiq faolligi tufayli qoplanadi. Shu bilan birga, tuzatish omillari bo'lmagan va o'z vaqtida chora ko'rilmaganda bunday ayollarda homiladorlik davrida subklinik yallig'lanish rivojlanishi mumkin. Homiladorlikning 12 xaftasigacha homila tushishlar mavjud bo'lgan ayollarda va homiladorlikdan oldin jinsiy a'zolar infektsiyalari mavjud bo'lgan ayollarda, asoratlar xavfi yuqori ayollar toifasiga kiradi. Yallig'lanish oldi vositachilar va alarminlarning ustunligi bilan immunitet reaktsiyasining progressive disregulyatsiyasi kuzatiladi.*

Xulosa. *Genital infektsiyalari bo'lmagan ayollarda homiladorlikning muvaffaqiyatli natijasi tegishli yallig'lanishni talab qiladi, bu yallig'lanish interleykinlarning kuchayishi va yallig'lanishga qarshi interleykinlarning kamayishi bilan birga bo'lishi mumkin.*

SUMMARY

Objective: *to study the effect of infectious and sterile inflammation taking into account cytokines and alarmins in women experiencing miscarriage in early pregnancy in the presence of genital infections.*

Materials and methods. *The study involved 74 women who were divided into three groups: healthy women without genital infections; women with a normal delivery history, with genital infections; women with miscarriages and a history of genital infections. All study participants were measured for levels of proinflammatory markers: IL-1β (interleukin-1β) and TNF-α (tumor necrosis factor-α), as well as anti-inflammatory IL-10 (interleukin-10) in the blood before pregnancy and 6 and 12 weeks after its onset. Additionally, alarmin levels were analyzed. The ELISA method was also used to determine the level of HMGB1 (high-mobility group box 1), IL-1α (interleukin-1α) and IL-33 (interleukin-33), and also to measure the level of uric acid.*

Results. *The presented results showed that women who had a successful pregnancy and childbirth against the background of genital infections before conception had a transitional state between the normal and pathological course of pregnancy. Their profile of cytokines and alarmins indicates subclinical inflammation, which can be corrected, judging by the presence of full-term pregnancies in this group in the presence of infections. According to the change in alarmins in these women, sterile inflammation is expressed weakly or moderately, compensated for by the residual activity of anti-inflammatory mechanisms. At the same time, subclinical inflammation in such women can progress during pregnancy, in the absence of supporting correction factors and untimely intervention. The group of women who had miscarriages at 12 weeks of pregnancy and also had genital infections before pregnancy represents a category of pregnant women with an extremely high risk of complications. Progressive dysregulation of the immune response with the dominance of proinflammatory mediators and alarmins.*

Conclusions. *In women without genital infections, a successful pregnancy outcome requires appropriate inflammation, which can be accompanied by an increase in proinflammatory and a decrease in anti-inflammatory interleukins. Also, an increase in alarmins involved in sterile inflammation. However, the presence of a significant increased proinflammatory immune response, as*

Bu jarayon mobaynida steril yallig’lanishda ishtirok etadigan alarminlarning ko’payishi ham kuzatiladi. Shu bilan birga, yallig’lanishga qarshi immunitetning sezilarli darajada kuchayishi, shuningdek, homiladorlikning dastlabki bosqichlarida steril yallig’lanishning sezilarli darajada oshishiga hissa qo’shadigan alarminlarning sezilarli darajada ko’payishi erta homiladorlik va abortlarning rivojlanishi uchun noqulay sharoitlar yaratishi mumkin.

Kalit so’zlar: *steril yallig’lanish, haddan tashqari yallig’lanish immunreaktsiyasi, interleykinlar, alarminlar, erta homiladorlik, homila tushishi.*

well as a significant increase in alarmins contributing to a significant increase in sterile inflammation in the early stages of pregnancy can create unfavorable conditions for the course of early pregnancy and the development of miscarriages.

Keywords: *sterile inflammation, excessive proinflammatory immune response, interleukins, alarmins, early pregnancy, miscarriage.*

Инфекция не является существенным компонентом репродуктивных расстройств, связанных с воспалением. Так как у значительной части пациенток, страдающих преэклампсией, преждевременными родами или другими воспалительными заболеваниями во время беременности, не проявляется клинических признаков инфекции [8]. Данные, накопленные за более 30 лет, связывают инфекцию с преждевременными родами, в тоже время преждевременные роды без инфекции более распространены [7]. Кроме того, антибиотики неэффективны для предотвращения преждевременных родов у женщин с инфекцией, что позволяет предположить, что вызванные инфекцией про-родовые эффекты возникают из-за стерильного воспаления, а не инфекции [3]. Стерильное воспаление необходимо для успешной имплантации эмбриона, поддержания беременности и родов. Оно помогает удалить погибшие клетки и продукты распада, предотвращая вторичные осложнения. На ранних этапах умеренное стерильное воспаление стимулирует ангиогенез и пролиферацию клеток эндометрия [1]. Инфекционное воспаление преимущественно запускает неконтролируемый иммунный ответ. Стерильное воспаление поддерживает хроническое воспаление и провоцирует аутоиммунные нарушения, даже после устранения инфекции [6].

За последнее десятилетие были достигнуты важные успехи в отношении эндогенных и следовательно, неинфекционных инициаторов воспаления, которые могут действовать через те же рецепторы, что и патогены. Эти молекулы называются аларминами или молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMP), и их участие в репродукции было раскрыто лишь недавно [5]. Повреждение клеток эндометрия (например, из-за ишемии или токсинов) приводит к высвобождению DAMPs. Эти молекулы активируют инфламмасомы и TLR, поддерживая хроническое воспаление. Несмотря на то, что воспаление необходимо для успешной репродукции, несвоевременная активация воспалительных процессов может иметь разрушительные последствия для исходов беременности [9]. Многие алармины, такие как мочевая кислота, высокомобильная группа 1 (HMGB1), интерлейкин (IL-1α), ИЛ-33 и бесклеточная фетальная ДНК, были связаны с осложнениями беременности, такими как выкидыши, преэклампсия и преждевременные роды в доклинических моделях у людей [4]. Однако конкретный вклад аларминов в эти состояния все еще является предметом дискуссий, поскольку в настоящее время недостаточно информации об их механизме действия [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить степень участия инфекционного и стерильного воспаления по учету цитокинов и аларминов у женщин с выкидышами на ранних сроках беременности при наличии генитальных инфекций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были обследованы 74 женщины, которые были разделены на три группы. В первую группу вошли 29 здоровых женщин. Вторая группа состояла из 25 женщин, которые перенесли полноценную беременность и роды, но имели генитальные инфекции до зачатия. Третья группа включала 22 женщины, испытанные выкидышами до 12 недель, также ранее страдавшие от генитальных инфекций.

У всех участниц исследования проводились замеры уровней провоспалительных маркеров: ИЛ-1β (интерлейкина-1β) и ФНО-α (фактора некроза опухолей-α), а также противовоспалительного ИЛ-10 (интерлейкина-10) в крови до беременности и через 6 и 12 недель после ее наступления. Измерения проводились с помощью метода ИФА с использованием тест-систем, предоставленных ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Дополнительно анализировались уровни аларминов, отвечающих за стерильное воспаление. Также методом ИФА определяли уровень HMGB1 (высокомобильной группы бокса 1), ИЛ-1α (интерлейкина-1α) и ИЛ-33 (интерлейкина-33) с использованием тест-систем от «Cusabio Biotech» (США) и «Cloud Clone Corp» (США), а также измеряли уровень мочевой кислоты с применением наборов от «HUMAN» (Германия).

Анализ данных был осуществлен с использованием вариационной статистики. В рамках данного исследования были вычислены средние значения и стандартные ошибки, а также проведено определение коэффициента значимости различий по методу Стьюдента-Фишера (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования, выявилось, что уровень ФНО-α у женщин из второй группы до начала беременности имел значение 12,7±1,3 пг/мл, что значительно превышает показатели первой группы, составившие 7,1±0,9 пг/мл. На шестой неделе беременности уровень ФНО-α у участниц второй группы возрос до 17,9±1,8 пг/мл, оставаясь при этом намного выше, чем у представительниц первой группы, где он составил 10,8±1,3 пг/мл. К двенадцатой неделе беременности уровень этого показателя во второй группе не претерпел значительных изменений и зафиксировал значение 23,7±2,5 пг/мл, что также превышало исходный уровень и показатели первой группы, которые составили 12,9±1,4 пг/мл.

В третьей группе уровень ФНО-α перед беременностью был значительно высоким (28,3±2,9 пг/мл), что существенно превышало как результаты первой (7,1±0,9 пг/мл), так и второй группы (12,7±1,3 пг/мл). На шестой неделе беременности уровень ФНО-α в третьей группе возрос до 59,2±6,1 пг/мл, что не только превышало его уровень до беременности, но также значительно превосходило показатели обеих других групп. К двенадцатой неделе беременности уровень ФНО-α в этой группе продолжал расти, достигнув 84,9±8,6 пг/мл, что значительно превышало как значения до зачатия, так и первой и второй групп (Табл.).

При изучении уровня ИЛ-1β были зарегистрированы изменения, схожие с теми, которые были выявлены у ФНО-α. У женщин, относящихся ко второй категории, отмечены значительно более высокие и статистически значимые показатели данного параметра. Так, перед началом беременности уровень ИЛ-1β у женщин второй группы составлял 4,2±0,5 пг/мл. Однако в разные сроки беременности произошло выраженное увеличение (на 6-й неделе - 14,8±1,5 пг/мл и на 12-й неделе - 19,7±2,1 пг/мл) его концентрации, что значительно превосходило показатели первой группы. Существенная разница наблюдалась как при сравнении уровня ИЛ-1β до беременности внутри самой второй группы, так и между этой группой и женщинами из первой группы.

Изменения уровней ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-10, HMGB1, ИЛ-1α, ИЛ-33 и мочевой кислоты в крови женщин из обследуемых групп

	Исследуемые показатели	Группа	12 недель беременности	6 недель беременности	До беременности
пг/мл	ИЛ-ФНО	1	12,9±1,4 *	10,8±1,3*	7,1±0,9
		2	23,7±2,5*o	17,9±1,8*o	12,7±1,3o
		3	84,9±8,6*o+	59,2±6,1*o+	28,3±2,9o+
	ИЛ-1β	1	10,1±1,2*	8,3 ± 0,9*	4,2±0,5
		2	19,7±2,1*o	14,8 ± 1,5*o	8,9±0,9 o
		3	62,8±6,4*o+	43,7 ± 4,4*o+	22,4±2,3 o+
	ИЛ-10	1	5,9±0,7*	7,4±0,8	9,3±1,2
		2	6,4±0,5*	8,5±0,7	11,2±1,3
		3	1,4±0,17*o+	2,1±0,24*o+	3,7±0,4 o+
	HMGB1	1	162± 15,7*	129 ± 12,2*	93 ± 8,5
		2	184± 21,5*	158 ± 14,3*	119 ± 10,8
		3	268 ± 25,2*o+	236 ± 22,5*o+	173 ± 16,4 o+
	ИЛ-1α	1	119± 10,8*	97 ± 8,5*	69 ± 6,1
		2	151± 14,3*	118 ± 9,7*	85 ± 7,9
		3	214 ± 19,9*o+	174 ± 16,8* o+	132± 12,7 o+
	ИЛ-33	1	73±6,5*	58,2±5,4*	41,3±3,6
		2	91±8,6*	67±5,9*	49,8±4,6
		3	158±14,9* o+	133±12,7 *o+	91±8,4 o+
мк-моль/л	Мочевая кислота	1	164±15,5*	176±16,9	223±21,3
		2	372±36,8 o*	326±33,4 o	297±28,5
		3	614±59,8 o+	562±54,7 o+	476±46,3 o+

Примечание: 1 – здоровые женщины; 2 - женщины с полноценной беременностью и наличием генитальных инфекций; 3 – женщины с выкидышами на фоне генитальных инфекций (*- статистически значимые различия по сравнению с показателями до наступления беременности; o - статистически значимые различия по сравнению с показателями первой группы; +- статистически значимые различия по сравнению с показателями второй группы.)

У женщин из третьей группы также выявлены увеличенные уровни ИЛ-1β как до начала беременности, так и в ее течение. Перед беременностью концентрация данного цитокина составляла 22,4±2,3 пг/мл, а на 6-й и 12-й неделях беременности она значительно возросла до 43,7±4,4 пг/мл и 62,8±6,4 пг/мл соответственно. Полученные данные для третьей группы показали значительные колебания и имели статистическую значимость в сравнении с первой и второй группами. Это подчеркивает выраженные различия в динамике уровня ИЛ-1β в третьей группе по сравнению с прочими группами (табл.).

Исследование показало, что уровень ИЛ-10 в крови женщин второй группы до беременности составил 11,2±1,3 пг/мл, что выше, чем у женщин первой группы (9,3±1,2 пг/мл), хотя различия оказались незначительными. На 6-й неделе беременности уровень ИЛ-10 у второй группы снизился до 8,5±0,7 пг/мл, оставаясь выше, чем у первой группы. На 12-й неделе уровень ИЛ-10 достиг 6,4±0,5 пг/мл, что оказалось ниже, чем на 6-й неделе, но все же выше, чем до беременности и чуть превышало уровень первой группы.

В третьей группе до начала беременности уровень ИЛ-10 составлял 3,7±0,4 пг/мл, что значительно уступало показателям первой группы (9,3±1,2 пг/мл) и второй группы (11,2±1,3 пг/мл). На 6-й неделе беременности величина ИЛ-10 в третьей группе составила 2,1±0,24 пг/мл, что было ниже показателя до беременности и значительно меньше, чем в первой (7,4±0,8 пг/мл) и второй (8,5±0,7 пг/мл) группах. На 12-й неделе беременности уровень ИЛ-10 в третьей группе продолжал оставаться низким (1,4±0,17 пг/мл), что было значительно ниже значения до беременности (3,7±0,4 пг/мл), а также меньше результатов в первой (5,9±0,7 пг/мл) и второй (6,4±0,5 пг/мл) группах (табл.).

В результате исследования уровня алармина - HMGB1 в крови женщин было выявлено, что в группе номер два, до момента беременности, его показатель составил 119 ± 10,8 пг/мл. Этот результат не демонстрировал статистически значимых различий по сравнению с показателями первой группы, где уровень составил 93 ± 8,5 пг/мл. На 6-й неделе уровень HMGB1 во второй группе увеличился до 158 ± 14,3 пг/мл, что было достоверно выше значений прегестации этой группы, а также выше значений первой группы (162 ± 15,7 пг/мл). На 12-й неделе беременности уровень HMGB1 в этой группе достиг 184 ± 21,5 пг/мл, что вновь оказалось выше, чем показатели как до беременности, так и результаты первой группы, которые составили 162 ± 15,7 пг/мл. У 3-ей группы также был зафиксирован повышенный уровень HMGB1. До беременности его значение составляло 173 ± 16,4 пг/мл, что было достоверно выше показателей первой группы. На 6-й неделе беременности этот показатель увеличился до 236 ± 22,5 пг/мл, а на 12-й неделе достиг 268 ± 25,2 пг/мл. Данные 6-й и 12-й недель гестации, значительно превышали результаты первой и второй групп. Это свидетельствует о том, что уровень HMGB1 в третьей группе был выраженным по сравнению с первой и второй (табл.). В процессе изучения уровней алармина - ИЛ-1α у женщин из двух групп - во второй группе составлял 85 ± 7,9 пг/мл. Это значение не отличалось статистически от первой группы, где уровень был равен 69 ± 6,1 пг/мл. На 6-й неделе беременности уровень ИЛ-1α во второй группе возрос до 118 ± 9,7 пг/мл, что подтвердило значительное повышение по сравнению с показателями до беременности, в то время как в первой группе результаты остались на уровне 97 ± 8,5 пг/мл, что также не показало значительных различий. К 12-й неделе беременности концентрация ИЛ-1α возросла до 151 ± 14,3 пг/мл, что вновь превышала предыдущие уровни и не имеет отличий от показателя первой группы (119 ± 10,8 пг/мл).

У третьей группы женщин уровень интерлейкина-1α до гестации (132 ± 12,7 пг/мл) был значительно выше, чем у первой группы. К шестой неделе беременности этот показатель возрос до 236 ± 22,5 пг/мл, а к двенадцатой неделе – до 268 ± 25,2 пг/мл. На 6-й и 12-й неделе беременности эти значения были статистически выше, чем в первой и второй группах, что подчеркивает значительные различия в динамике изменений этого показателя (табл.).

Было установлено, что у женщин второй группы уровень алармина - ИЛ-33 в крови до наступления беременности составлял 49,8±4,6 пг/мл, что немного превышало аналогичный показатель в первой группе (41,3±3,6 пг/мл). На 6-й неделе беременности уровень ИЛ-33 в крови женщин второй группы возрос до 67±5,9 пг/мл, что было выше, чем до беременности, а также несколько превышало показатели первой группы (41,3±3,6 пг/мл). На 12-й неделе беременности уровень ИЛ-33 в группе 2 достиг 91±8,6 пг/мл, что значительно превышало значения до беременности, но оставался незначительно выше, чем в первой (73±6,5 пг/мл) группе.

У женщин из третьей группы уровень ИЛ-33 перед беременностью значительно превышал его показатели в первой и второй группах, составив 91±8,4 пг/мл. На шестой неделе беременности уровень ИЛ-33 увеличился до 133±12,7 пг/мл, что не только превысило исходные значения до зачатия, но и значительно опередило показатели первой и второй групп. На двенадцатой неделе у женщин третьей группы показатель ИЛ-33 достиг 158±14,9 пг/мл. Это значение не только оказалось выше показателей до беременности, но и было статистически значимо больше, чем в первой и второй группах (табл.).

В процессе анализа уровня мочевой кислоты, который также рассматривается как один из аларминов, было выявлено, что у женщин второй группы показатели данного вещества в крови до зачатия составили 297±28,5 мкмоль/л. Это значение чуть превышало уровень, зафиксированный в первой группе, который составил 223±21,3 мкмоль/л. На шестой неделе беременности у женщин из второй группы уровень мочевой кислоты составил 326±33,4 мкмоль/л. Этот показатель не превышал уровень, зарегистрированный до начала беременности, однако существенно отличался от значений первой группы, где он равнялся 176±16,9 мкмоль/л.

К двенадцатой неделе уровень мочевой кислоты во второй группе (372±36,8 мкмоль/л) увеличился значимо выше, чем до беременности, и также значительно выше первой группы - 164±15,5 мкмоль/л.

У третьей группы уровень мочевой кислоты до

беременности был равен 476±46,3 мкмоль/л, что достоверно превышало данные как первой, так и второй группы. На 6 неделе мочевая кислота (562±54,7 мкмоль/л) была выше показателя до беременности и достоверно выше первой и второй групп. На 12-й неделе беременности уровень мочевой кислоты составил 614±59,8 мкмоль/л. Этот показатель был немного выше, чем до начала беременности, а также значительно превышал соответствующие значения первой и второй группы (табл.).

По результатам полученных данных можно заключить, что во второй группе до беременности у обследованных женщин отмечались повышенные уровни провоспалительных маркеров, что указывает на существующий воспалительный статус. Затем на 6 и 12 неделях эти показатели продолжают расти, но не так резко, как в третьей группе. Также стоит обратить внимание на ИЛ-10, что во второй группе этот показатель снижался, но оставался выше, чем в третьей. Это может говорить о компенсаторных механизмах, которые частично сдерживают воспаление. Во второй группе показатели были выше, чем в первой, но ниже, чем в третьей. Возможно, эта группа с определенными факторами риска, которые не столь выражены, как в третьей группе. Важно также отметить, что снижение ИЛ-10 во второй группе, хотя и не такое резкое, как в третьей, все же может способствовать усилению воспалительного ответа. Это подчеркивает важность баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами. Возможно, во второй группе есть компенсаторные механизмы, которые частично сдерживают воспаление, и их достаточно для полной нормализации, судя по наличию полноценных беременностей у женщин в этой группе.

Возможные причины повышенных уровней маркеров во второй группе до беременности могут указывать на исходно существующее субклиническое воспаление, которое может быть связано с такими факторами, как хронические воспалительные состояния, метаболические нарушения, или эпигенетические и генетические факторы. Важно отметить, что даже умеренное повышение этих маркеров до беременности может служить индикатором повышенного риска осложнений, что требует более тщательного мониторинга. Вторая группа представляет собой промежуточную категорию между физиологической беременностью (первая группа) и патологической (третья группа). Их профиль цитокинов и аларминов указывает на субклиническое воспаление, которое поддается коррекции, судя по наличию полноценных беременностей при наличии инфекций. По изменению аларминов у этих женщин стерильное воспаление выражено слабо или умеренно, компенсируется за счет остаточной активности противовоспалительных механизмов. В тоже время у таких женщин может прогрессировать субклиническое воспаление с течением беременности, при отсутствии, поддерживающих факторов коррекции и не своевременном вмешательстве. Это подчеркивает необходимость индивидуального подхода и ранней диагностики у таких женщин.

В третьей группе до беременности уровни всех провоспалительных маркеров значительно выше, чем в первой и второй группах. Это указывает на сильное хроническое воспаление ещё до зачатия. Возможные причины такого состояния связаны с тяжёлыми хроническими инфекциями. Далее, во время беременности показатели резко растут намного выше, чем в других группах. Стоит подчеркнуть, что такой стремительный рост может быть связан с отсутствием компенсаторных механизмов, в отличие от второй группы, где ИЛ-10 хоть и снижался, но оставался выше. В третьей же группе ИЛ-10 изначально низкий и продолжал падать, что усугубляет провоспалительный ответ. Алармины в третьей группе также показали чрезмерно повышенные значения. HMGB1 до беременности был выше, чем в других группах, а к 12 неделе еще выше. Это может указывать на тяжёлое клеточное повреждение и гипоксию. Мочевая кислота тоже очень высокая, что связано с риском осложнений. Данные изменения свидетельствует на выраженное стерильное воспаление с признаками декомпенсации в этой группе женщин. Можно предположить, что третья группа имеет наибольший риск осложнений: преэклампсия, преждевременные роды, задержка роста плода. Подчеркнуть, что у третьей группы не только выше исходные уровни, но и скорость прироста маркеров, что делает их наиболее влияющими на развитие беременности. Третья группа представляет собой категорию беременных с крайне высоким риском осложнений. Обусловленным исходным гипервоспалительным статусом, вероятно связанным с тяжелыми хроническими инфекциями. Прогрессирующей дисрегуляцией иммунного ответа с доминированием провоспалительных медиаторов и аларминов. Критическим подавлением противовоспалительных механизмов (дефицит ИЛ-10). Стоит указать на необходимость раннего вмешательства для таких пациенток, связанного с прегравидарной подготовкой, мониторингом маркеров воспаления, возможной иммуномодулирующей терапией.

ВЫВОДЫ

У женщин, перенесших полноценную беременность и успешно родивших, наблюдалось промежуточное состояние между нормальной и аномальной беременностью в тех случаях, когда до зачатия у них были диагностированы генитальные инфекции. Их профиль цитокинов и аларминов указывает на субклиническое воспаление, которое поддается коррекцией, судя по наличию в этой группе полноценных беременностей при наличии инфекций. По изменению аларминов у этих женщин стерильное воспаление выражено слабо или умеренно, компенсируется за счет остаточной активности противовоспалительных механизмов. В тоже время у таких женщин мо-

жет прогрессировать субклиническое воспаление с течением беременности, при отсутствии, поддерживающих факторов коррекции и не своевременном вмешательстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Nasiry, S., Ambrosino, E., Schlaepfer, M., Morré, S. A., Wieten, L., Voncken, J. W., ... & Kramer, B. W. The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction // Frontiers in immunology. – 2020. – T. 11. – C. 378.
2. Brien, M. E., Baker, B., Duval, C., Gaudreault, V., Jones, R. L., & Girard, S. Alarmins at the maternal–fetal interface: Involvement of inflammation in placental dysfunction and pregnancy complications //Canadian journal of physiology and pharmacology. – 2019. – T. 97. – №. 3. – C. 206-212
3. Hantoushzadeh S., Anvari Aliabad R., Norooznezhad A. H. Antibiotics, inflammation, and preterm labor: a missed conclusion //Journal of Inflammation Research. – 2020. – C. 245-254.
4. Negishi, Y., Shima, Y., Kato, M., Ichikawa, T., Ino, H., Horii, Y., ... & Morita, R. Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity // Journal of Reproductive Immunology. – 2022. – T. 154. – C. 103748.
5. Padron J. G., Saito Reis C. A., Kendal-Wright C. E. The role of danger associated molecular patterns in human fetal membrane weakening //Frontiers in Physiology. – 2020. – T. 11. – C. 602.
6. Papendorf J. J., Krüger E., Ebstein F. Proteostasis perturbations and their roles in causing sterile inflammation and autoinflammatory diseases //Cells. – 2022. – T. 11. – №. 9. – C. 1422.
7. Tedesco, R. P., Galvão, R. B., Guida, J. P., Passini-Júnior, R., Lajos, G. J., Nomura, M. L., ... & Cecatti, J. G. The role of maternal infection in preterm birth: evidence from the Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP) //Clinics. – 2020. – T. 75. – C. e1508-e1508.
8. Vaisi-Raygani A., Asgari R. Association of inflammation with female reproductive system disorders //Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation. – 2021. – T. 1. – №. 2. – C. 67-73.
9. Zheng, X., Zhao, D., Jin, Y., Liu, Y., & Liu, D. Role of the NLRP3 inflammasome in gynecological disease //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2023. – T. 166. – C. 115393.

УДК: 616-002.5-579.61

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Назаров Ж.С.Э.
Бухарский государственный медицинский институт

XULOSA

2023-yilda Buxoro viloyati ftiziatriya va pulmonologiya markazida davolanayotgan 147 nafar bemordan 50 nafar bemor tanlab olinib, ularning qon zardobini antibacterial preparatlar bilan davolashdan oldin va davolash jarayonida yig'ib, diagnostic va prognostic belgilarni aniqlash, gumoral immunitetini o'rganish maqsadida olindi. Shuningdek, yuqoridagi bemorlarning balg'amida Mycobacterium tuberculosis kulturasining o'sishi nazorat qilish uchun bakteriologik tekshiruv o'tkazildi, va sil kasalligini aniqlashning immunologik va bakteriologik usulining qiyosiy tavsifi berildi.

Kalit so'zlar: *bakteriologik usul, immunoglobulinlar, sitokinlar, Mycobacterium tuberculosis, biomarkerlar, KDC-TB, KTDC-TB.*

SUMMARY

50 patients from a group of 147 people undergoing treatment at the Bukhara Regional Center for Phthisiology and Pulmonology in 2023 were selected for blood serum collection and study of humoral immunity to identify diagnostic and prognostic markers, before and during treatment with antibacterial drugs. A bacteriological study of the sputum of patients was also carried out for the growth of the Mycobacterium tuberculosis culture and a comparative description of the immunological and bacteriological method for diagnosing tuberculosis was given.

Keywords: *bacteriological method, immunoglobulins, cytokines, Mycobacterium tuberculosis, biomarkers, MDR-TB, XDR-TB.*

Существует группа заболеваний относящихся к остросоциальным болезням, причем для всех слоев населения и при этом представляющих опасность в эпидемиологическом плане, такие заболевания всегда представляли актуальную проблему и бросали вызов общественному здравоохранению. Предотвращение и эффективная, своевременная терапия болезней представляющих угрозу общественному здоровью требует немалых сил. К таким заболеваниям в первую очередь относится и туберкулёзная инфекция. Для борьбы с этим недугом необходима мобилизация всех слоев общества, органов власти, медицинских, образовательных, культурных учреждений и т.д. Туберкулёз с незапамятных времен наносит колоссальный ущерб человеческому социуму, обусловленный временной и стойкой потерей трудоспособности, огромными затратами на профилактику, лечение и реабилитацию, преждевременной смертностью и т.д. [8].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Золотым стандартом при диагностике туберкулёза считается бактериологический метод. Данный метод более чувствителен, чем бактериоскопический, где приготовленный бактериологический мазок из биологического материала, полученного от больного подвергаются окрашиванию с помощью метода Циль-Нильсена и микроскопированию, но для получения результатов требуется несколько недель, нужно высокотехнологичное дорогое оборудование.

Иммунодиагностика открывает новые горизонты для совершенствования диагностики туберкулёза. На базе иммуномаркеров она сможет вскрыть начинающийся процесс развития туберкулёзной инфекции в ранние сроки и вне зависимости от локализации и формы туберкулёза. Дешевые, надежные экспресс методы обнаружения туберкулёза, такие как простые анализы крови с использованием сывороточных биомаркеров, необходимы для замены нынешнего золотого стандарта туберкулёза для улучшения диагностики и клиники данной инфекции. Мировой опыт, накопленный за годы изучения туберкулёза, показывает, что для серодиагностики заболевания следует исследовать скорее комбинацию серологических ответов против выбранных белковых и небелковых микобактериальных антигенов и различных классов иммуноглобулинов [1].

Методы QuantiFERON, Диаскинтест, ELISPOT и ИФА прекрасно зарекомендовали себя, имея высокую чувствительность и скорость диагностики туберкулёза. Все они используют различные иммуно-

логические параметры, к примеру, ELISPOT основан на продукции IL-2, ИФА на специфической реакции антиген-антитело, которое не определяет само заболевание туберкулёзом, а лишь свидетельствует об инфицированности организма микобактериями, метод ИФА подходит для проведения массовой ранней диагностики туберкулёзной инфекции [4].

Знания различных и взаимосвязанных между собой диагностических параметров туберкулёза, может служить не только делу ранней выявляемости туберкулёзной инфекции, но и быть индикаторами эффективного прогноза и терапии данной социально-значимой болезни.

Степень изученности проблемы. Туберкулёз – заболевание известное с глубокой древности, которое продолжает наносить огромный урон человеческим жизням и здоровью на протяжении долгих лет. Туберкулёз как один из величайших ужасов человечества, уносящие многие людские жизни, привел к многочисленным дескрипторам данного заболевания, такие как «великая белая чума» или «капитан людских смертей», что свидетельствовало о бессилии медицины перед данной патологией. Только лишь за последние 200 лет туберкулёз унес более 1 млрд. человеческих жизней [11,12].

Успешное взаимодействие хозяина и патогена достигнуто многими тысячелетиями коэволюции, с тех самых пор, когда микобактерии проделали путь от обитателя почвы до опасного патогена. Туберкулёз поражает более 50 видов теплокровных животных. Эпидемиологическая угроза его велика, около 10% всего населения мира имеет активную форму болезни, каждый пациент может заразить в среднем 10-15 здоровых лиц за год. Нарушения в работе иммунной системы человека приводят к тому, что примерно у десятой части населения Земли имеющей латентную форму туберкулёза со временем на более позднем этапе жизни образуется активная форма данной инфекции. [2,6,7,9].

Дыхательная система человека постоянно и напрямую контактирует с внешней средой, осуществляя газообмен и при этом подвергаясь воздействию большого спектра генетически чужеродных веществ растительного и животного генезиса. Неспроста воздушно-капельный механизм передачи инфекции считается одним из самых распространенных и быстрых путей передачи инфекционных болезней, вызываемых патогенными микроорганизмами. В научной литературе освещены этапы развития и формирования адаптивного иммунитета туберкулёзной инфекции. Тем не менее, малоизученными остаются вопросы, связанные с участием иммунной системы в механизме запуска губительных для больного туберкулёзных процессов и проявления разнообразных форм заболевания [3,5,10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного научного исследования было определение методов оценки эффективности современных методов лабораторной диагностики туберкулёза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В целях реализации научно-исследовательской работы были обследованы образцы сыворотки крови 147 пациентов с подтвержденным диагнозом туберкулёза, получавших лечение в Бухарском областном центре фтизиатрии и пульмонологии (далее БоцФиП).

При проведении исследований с пациентами туберкулёзного диспансера строго соблюдались все этические аспекты, связанные с привлечением пациентов к медицинским исследованиям, реализованные на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, 1964 год, последнее обновление – Форталеза, 2013 год).

Из вышеуказанной группы исследуемых пациентов, была отобрана группа из 50 человек (25 мужчин и 25 женщин). У данной группы обследуемых больных была взята кровь до начала противотуберкулёзной терапии и в ходе лечения. Из полученных образцов крови больных была получена сыворотка крови и заморожена для последующего исследования. Забор цельной крови у пациентов БоцФиП осуществлялся строго в манипуляционных (процедурных) кабинетах.

Установленное время забора крови больных туберкулёзом происходило с 7 до 8 часов утра, обязательно натощак. По формуляру у пациентов производился забор 5 мл крови из локтевой вены одноразовыми шприцами, из них для последующих исследований готовилась сыворотка крови объемом 2 мл.

Цельную кровь помещали в стеклянную коническую центрифужную градуированную пробирку объемом 10 мл. Данная пробирка представляет собой цилиндрический сосуд с коническим дном, диаметром 17 мм и высотой 110 мм со шкалой деления по 0,2 мл из нейтрального стекла. Шифр данной пробирки – П-1-17-110 (ГОСТ 1770-74). Максимальное количество пройденного времени от начала забора крови до доставки её в лабораторию составляло 1,5 часа.

Сыворотку крови полученную от больных туберкулёзом получали из цельной крови доставленную из процедурных кабинетов в лабораторию. Для этого пробирки с цельной кровью помещали в центрифугу, марки «Cence» (КНР), модель TDZ4K, 2020 года выпуска. Пробирки с забранной кровью для предстоящих исследований, с целью отделения сыворотки от форменных элементов крови, центрифугировались при комнатной температуре, в течение 10-15 минут при скорости 1500 оборотов в минуту.

После центрифугирования полученная сыворотка крови помещалась в стерильные пластиковые криопробирки РР объемом 2 мл. Супернатант (сыворотка) отделялся при помощи пипеточного одноканального дозатора Rongtai на котором были установлены одноразовые наконечники с фильтром на 1000 мкл. Пробирки были помещены во встраиваемый моро-

зильник «Liebherr» при температуре –30°С для дальнейших исследований при помощи ИФА.

Основным объектом исследований была сыворотка крови больных туберкулёзом, в связи с чем, был изучен культуральный метод исследования с посевом материала на среду Левенштейна-Йенсена. Также был проведен иммуноферментный анализ сыворотки крови для изучения гуморального иммунитета. Все манипуляции с биоматериалом проводились в зоне BSL-3, исследования полученного биоматериала были проведены строго в биологическом ламинарном шкафу «Labogene Scanlaf Mars Pro» (Дания).

Статистическую обработку исследуемых проб изучали при помощи традиционных методов вариационной статистики. Была рассчитана средняя арифметическая величина (M), средняя арифметическая ошибка (m), отклонение от стандарта, достоверная выборка. Исследования опирались на принципы доказательной медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бактериологический метод считается золотым стандартом диагностики туберкулёза и обязательно проводится межрегиональной бактериологической лабораторией БоцФиП. Для подтверждения диагноза туберкулёз необходимо выделить культуру Mycobacterium tuberculosis на искусственной питательной среде и идентифицировать её (рис. 1).

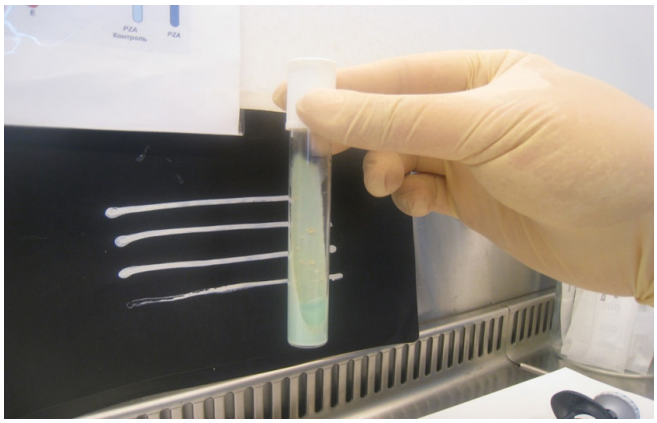


Рис. 1. Колонии Mycobacterium tuberculosis на среде Левенштейна-Йенсена.

Процедура посева диагностируемого материала, взятого от больных туберкулёзом состояла в следующем. В пробирку с мокротой добавляли раствор N-ацетил L-цистеин NaOH, и встряхивали на шейкере 20 минут. Добавляли 20 мл фосфатного буфера для нейтрализации щёлочи. Центрифугировали полученную субстанцию 20 минут при обороте 3000 g. Через 5 минут после оседания переносили материал в биологический ламинарный шкаф Labogene Scanlaf Mars Pro. Сливали надосадочную жидкость в автоклавируемую ёмкость через стеклянную воронку. К полученному осадку добавляли 1,5 мл стерильного фосфатного буфера (Na2HPO4 и K2HPO4). Ресуспендировали осадок на лабораторном вортексе (вихревом смесителе) и проводили посев на питательную среду.

Пробирку с засеянной культурой ставили в термостат в горизонтальном положении на сутки, при температуре 37°С±1, для того чтобы распределенный по всей поверхности скошенного агара материал с подозрением на наличие микобактерий, в случае чего могли дать успешный рост. После истечения одних суток пробирку ставили в вертикальное положение при заданной вышеуказанной температуре, сроком до 56 дней.

Определение основных классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (далее по тексту – ИФА). Результаты определения концентрации иммуноглобулинов могут быть с успехом использованы для дифференциальной диагностики целого ряда заболеваний. Также в ходе экспериментального анализа сыворотки крови был изучен цитокиновый статус исследуемой группы пациентов БоцФиП на основе IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α и IFN-γ отличающихся между собой своими иммунобиологическими характеристиками (рис. 2).

Репрезентативная группа из 50 обследуемых больных имела туберкулёз с различной лекарственной устойчивостью. Наибольший интерес представляли пациенты с ПЛУ поли-лекарственной устойчивостью к более чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, МЛУ множественной лекарственной устойчивостью одновременно к изониазиду и рифампицину, и ШЛУ широкой лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

На основе проведенного ИФА-тестирования сыворотки крови 50 пациентов БоцФиП было выявлено, что у женщин больше показателей находятся в норме по сравнению с пациентами мужского пола. Однако в целом у пациентов обоего пола имелись значительные нарушения нормативных показателей иммунологических маркеров, 53% мужчины и 49,4% женщины. При этом у многих исследуемых больных туберкулёзом был завышен титр иммуноглобулина А. В ходе лабораторного исследования сыворотки крови, у всех 25 пациентов с поли-лекарственной, множе-

ственной и широкой лекарственной устойчивостью титр IgA всегда был завышен. В ходе проводимого экспериментального исследования можно отметить достоверность IgA как иммуномаркера при туберкулёзной инфекции.

Рис. 2 Анализ уровня иммуноглобулинов и цитокинов исследуемой сыворотки крови при помощи ИФА анализатора Mindray MR-96A в лаборатории Бухарского филиала Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

При исследовании наряду с основными классами иммуноглобулинов изучались противовоспалительные и провоспалительные цитокины. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что при исследовании цитокинов, наибольшую диагностическую ценность показали провоспалительные цитокины, а именно IFNγ, IL1β и IL-6. Данные цитокины были выявлены в сыворотке крови всех больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в пределах которые не соответствовали нормативных показателям. Лишь у троих пациентов из 25 с ПЛУ, МЛУ и ШЛУ туберкулёзом IL1β был в норме как до начала лечения, так и после (таблица).

Иммунологические показатели пациентов БоцФиП

Иммуномаркеры Муж (25)		50 пациентов до терапии		50 пациентов в ходе терапии		всего	
		Жен (25)	Муж (25)	Жен (25)	Муж	Жен	
IgA	Выше нормы	17	17	17	20	34	37
	в норме	8	8	8	5	16	13
IgG	Выше нормы	7	10	10	9	17	19
	в норме	9	9	13	15	22	24
	Ниже нормы	9	6	2	1	11	7
IgM	Выше нормы	13	11	11	14	24	25
	в норме	9	13	14	11	23	24
	Ниже нормы	3	1	0	0	3	1
IgE	Выше нормы	14	11	14	6	28	17
	в норме	7	10	11	13	18	23
	Ниже нормы	4	4	0	6	4	10
IL-4	Выше нормы	4	4	5	3	9	7
	в норме	21	21	20	22	41	43
IL-10	Выше нормы	5	1	3	0	8	1
	в норме	20	24	22	25	42	49
IL1β	Выше нормы	14	11	8	11	22	22
	в норме	11	14	17	14	28	28
IL-6	Выше нормы	25	20	18	19	43	39
	в норме	0	5	7	6	7	11
TNF-α	Выше нормы	9	10	7	6	16	16
	в норме	16	15	18	19	34	34
IFNγ	Выше нормы	9	3	10	6	19	9
	в норме	4	2	0	2	4	4
	Ниже нормы	12	20	15	17	27	37
ИТОГО	Выше нормы					220	192
	в норме					235	253
	Ниже нормы					45	55

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования выявили существенную взаимосвязь между тяжестью течения туберкулёзной инфекцией и превышением нормативных показателей в крови провоспалительных цитокинов, это можно наблюдать на примере цитокина TNF-α.

Фактор некроза опухоли был завышен у 24 из 50 пациентов, из них 12 пациентов мужского и 12 пациентов женского пола. На данных пациентов приходилось 10 случаев МЛУ-ТБ, 2 случая ПЛУ-ТБ и 1 случай ШЛУ-ТБ. Самые высокие значения TNF-α наблюдались при фиброзно-кавернозной и цирротической форме туберкулёза, всего 4 случая ФКТ и 1 случай цирротического туберкулёза в исследуемой группе. У мужчин в 9 случаях превышение TNF-α наблюдалось до начала лечения и в 7 случаях в ходе курса приема антибиотиков, итого 16 случаев. У женщин TNF-α был выше нормы до начала лечения у 10 пациенток и в 6 случаях в ходе терапии противотуберкулезными препаратами, также 16 случаев. Можно отметить тенденцию снижения TNF-α в ходе противотуберкулезной терапии.

Другой пример, высокий уровень IL-6 обнаруженный в образцах исследуемых сывороток крови, можно объяснить активизацией макрофагов в организме больных туберкулёзом. В случае туберкулезной инфекции макрофаги являются первыми иммунными клетками, с которыми патогенные микобактерии сталкиваются у хозяина. Активированные макрофаги интенсивно вырабатывают активные формы кислорода и пероксид водорода. Это приводит к так называемому кислородному взрыву, который пагубно воздействует на фагоцитируемый возбудитель туберкулёза.

Таким образом, можно сделать заключение, что провоспалительные цитокины, наряду с основными классами иммуноглобулинов являются хорошими биомаркерами, имеющими диагностическую и прогностическую ценность.

ВЫВОДЫ

При бактериологическом исследовании патогенных микобактерий затрачивается огромное количество человеко-часов и материальных ресурсов для того чтобы идентифицировать возбудителя туберкулёза, что экономически невыгодно и трудоёмко. Кроме того, этот метод не позволяет составить индивидуальный протокол внесения корректив в терапии больных туберкулёзом, в отличие от методик основанных на иммунологических маркерах.

Полученные данные по изучению результативности современных методов лабораторной диагностики туберкулёза, позволяют разработать на основе биомаркеров, эффективную иммунодиагностику больных первичным и вторичным туберкулёзом с различной степенью лекарственной устойчивости к Mycobacterium tuberculosis.

Иммунологические сдвиги наблюдаемые у больных первичным и вторичным туберкулёзом по сравнению с контрольной группой здоровых людей касались следующих биомаркеров: IgA, IgG, IgM, IgE, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α и IFN-γ. Вышеуказанные маркеры отличались по нормативам у больных туберкулёзом с различной степенью лекарственной устойчивости в ту или иную сторону в отличие от здоровых взрослых людей, что указывало на иммунологические нарушения, наблюдаемые в группе больных туберкулёзной инфекцией, и служило дополнительным диагностическим критерием заболевания.

Сравнительный анализ показывает, что наряду с различными диагностическими методами туберкулёзной инфекции, иммунологические методы диагностики больных первичным и вторичным туберкулёзом имеют высокую диагностическую эффективность и позволяют своевременно проводить иммунокорригирующую терапию с целью улучшения состояния здоровья пациентов, проходящих курс лечения во фтизиатрических отделениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Апчел А.В., Цыган В.Н. Современная характеристика биологии и перспективы диагностики штаммов M. tuberculosis // Вестник Российской военно-медицинской академии. – Санкт-Петербург, 2018. – № 4 (64). – С. 214-222.
2. Назаров Ж.С.Э. Экспериментальные исследования гематологических и лейкоцитарных показателей сыворотки крови больных туберкулёзом проведенные на территории Бухарского региона // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2024. – № 5 (156). – С. 91-95.
3. Серегина В.А., Будрицкий А.М., Аляхнович Н.С., Минина Е.С. Значение уровней противотуберкулиновых антител при туберкулёзе лёгких // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – Москва, 2014. – № 2. – С. 61-65.
4. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулёзной инфекции и туберкулёза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – № 97 (11). – С. 46-58.
5. Цибулькин А.П., Хаертынова И.М., Уразов Н.Г., Хаертынов К.С. Скрининг диагностического потенциала нативных белковых фракций Mycobacterium tuberculosis методами иммуноблоттинга // Клиническая лабораторная диагностика. – Москва, 2016. – № 61 (2). – С. 90-102.
6. Шелкова Е.С., Романенко В.В. Туберкулёз вчера, сегодня, завтра // Медицинский алфавит. – Москва, 2015. – № 6. – Том 1. – С. 34-42.
7. Юсупов У.Р. Биология туберкулёзной палочки, методы диагностики // Вестник Хорезмской академии Маъмуна. – Ургенч, 2020. – № 3. – С. 51-52.
8. Cambier C., Falkow S., Ramakrishnan L. Host evasion and exploitation schemes of Mycobacterium

tuberculosis // Cell. – 2014. – No 159 (7). – P. 1497-1509.
9. Domingo-Gonzales Racquel, Oliver Prince, Andrea Cooper, Shabaana A. Khader. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection // Microbiology Spectrum. – 2016. – No 4 (5). – P. 1-37.
10. Grace S. Patricia, Sepideh Dolatshahi, Lenette L. Lu, Adam Cain, Fabrizio Palmieri, Linda Petrone. Antibody subclass and glycosylation shift following effective TB treatment // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-12.
11. Khan N., Vidyarthi A., Pahari S., Agrewala J. Distinct strategies employed by dendritic cells and macrophages in restricting Mycobacterium tuberculosis infection: different philosophies but same desire // International Reviews of Immunology. – 2016. – No 35 (5). – P. 386-398.
12. Lu L. Lenette, Amy W. Chung, Tracy R. Rosebrock. A functional role for antibodies in tuberculosis // Cell. – 2016. – No 167 (2). – P. 433-443.

ОНКОЛОГИЯ

УДК: 616.36 -002: 332.14: 614.88 - 083.98

ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Бригида К.С.[1], Хикматуллаева А.С.[1], Байжанов А.К.[1], Рахимова В.Ш.[2], Мирзаев Х.М.[3], Файзуллаев Х.Н.[1], Абдукадырова М.А.[1]
[1]Научно-исследовательский институт вирусологии республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент,
[2]Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
[3]Ташкентский областной онкологический диспансер

ХУЛОСА

Ушбу мақолада гепатоцеллюляр карцинома (ГЦК)ни эрта ташҳислашнинг долзарб муаммоси ва мавжуд ҳамда истиқболли онкомаркерларнинг комплекс таҳлили кўриб чиқилган. Ҳар бир маркернинг чекловлари ва уларни биргаликда қўллаш имкониятларига алоҳида эътибор қаратилади. Таъкидланишича, бу соҳадаги сезиларли ютуқларга қарамай, мавжуд биомаркерларнинг ҳеч бири клиник амалиётда мустақил равишда қўллаш учун идеал хусусиятларга эга эмас. Турли биомаркерларни ультратовуш каби визуализация усуллари билан бирлаштириш энг истиқболли ёндашув эканлиги ҳақида хулосага келинди.

Калит сўзлар: *ГЦК, онкомаркерлар, альфа-фетопротеин, AFP-L3, дес-гамма-карбоксипротромбин, остеопонтин, мидкин, глипикан-3, альфа-1 фукозидаза, Голжи-73 оқсили, ясси ҳужайрали карцинома антигени.*

SUMMARY

This article discusses the current problem of early diagnostics of HCC and a comprehensive analysis of existing and promising tumor markers. Particular attention is paid to the limitations of each marker and the potential for their combined use. It is emphasized that, despite significant progress in this area, none of the existing biomarkers has ideal characteristics for independent use in clinical practice. It is concluded that the most promising approach is a combination of various biomarkers with visualization methods, such as ultrasound.

Keywords: *HCC, tumor markers, alpha-fetoprotein, AFP-L3, des-gamma-carboxyprothrombin, osteopontin, midkine, glypican-3, alpha-1 fucosidase, Golgi protein-73, squamous cell carcinoma antigen.*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире, занимая седьмое место по частоте диагностирования и характеризуется высокой смертностью [4]. Уникальность ГЦК заключается в том, что она обычно развивается на фоне хро-

нических заболеваний печени, особенно цирроза, что усложняет лечение и прогноз. Пятилетняя выживаемость при ГЦК составляет всего 18-20% из-за конкурирующих рисков печеночной недостаточности [15].

Более половины смертей от ГЦК приходится на страны Азии, что связано с высокой распространенностью вируса гепатита В (HBV). В западных странах наблюдается рост заболеваемости ГЦК, обусловленный увеличением случаев неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольной болезни печени и осложнений, связанных с гепатитом С (HCV), несмотря на доступность современной противовирусной терапии [20,41,49]. По данным CDA Foundation, распространенность вирусных гепатитов В и С в Узбекистане остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. В Узбекистане. в 2019 году была запущена пилотная программа по ликвидации гепатита в Ташкенте, направленная на массовое тестирование и лечение населения. Первые результаты программы показали, что среди протестированных 4,4% имели положительный результат на HBsAg, а 4,3% - на антитела к HCV, что подтверждает высокую распространенность этих инфекций, которые, в свою очередь, являются ключевыми факторами риска развития ГЦК. Это подчеркивает критическую необходимость внедрения эффективных стратегий для ранней диагностики и лечения ГЦК в нашей стране [55].

Стадия, на которой диагностируется ГЦК, имеет решающее значение для прогноза. Пациенты с ранней стадией заболевания имеют доступ к потенциально излечивающим методам терапии, включая резекцию, абляцию и трансплантацию печени. У таких пациентов 5-летняя выживаемость может превышать 70%. Напротив, пациенты с поздней стадией ГЦК обычно могут рассчитывать только на паллиативную системную терапию с низкой эффективностью, и их 5-летняя выживаемость составляет менее 5% [12,16]. К сожалению, большинству пациентов диагноз ставится на поздних стадиях из-за недостаточного использования методов наблюдения и отсутствия стратегий, основанных на оценке риска [9].

По данным GLOBOCAN 2020, распространенность гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в Узбекистане свидетельствует о значительном бремени заболевания. В 2020 году в стране было зарегистрировано примерно 5,6 случаев ГЦК на 100 000 населения. Уровень смертности от данного заболевания составил около 4,2 случаев на 100 000 населения, что указывает на серьезные последствия и высокую летальность. Общее количество новых случаев ГЦК в Узбекистане в 2020 году составило приблизительно 1 600. Эти показатели подчеркивают необходимость активных мер по диагностике и лечению гепатоцеллюлярной карциномы, а также разработку программ по профилактике и раннему выявлению заболевания [56].

Эти данные подчеркивают необходимость активных мер по диагностике и лечению гепатоцеллюлярной карциномы, а также разработку программ по профилактике и раннему выявлению заболевания. Рекомендуется проводить наблюдение за пациентами из группы риска, включая людей с циррозом любой этиологии и определенные группы с хронической инфекцией HBV [29]. Согласно руководствам, наблюдение должно включать ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости каждые 6 месяцев, с измерением уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови или без него [39].

Однако недавний метаанализ показал, что чувствительность УЗИ для раннего выявления ГЦК составляет всего 45%, с значительной вариабельностью (от 21% до 89%) в разных исследованиях [44]. Это подчеркивает ограничения методов наблюдения, основанных на визуализации. Другие исследования также указывают на потенциальный вред от УЗИ-наблюдения из-за недостаточной специфичности, что может приводить к ненужным дополнительным тестам и связанным с ними рискам [1,23]. Кроме того, наличие цирроза и ожирения, более распространенных у западных пациентов по сравнению с азиатскими, снижает чувствительность УЗИ брюшной полости [38].

Таким образом, существует острая необходимость в разработке и валидации биомаркеров на основе анализа крови, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью для раннего выявления ГЦК. Несколько потенциальных биомаркеров находятся на стадии изучения, и их внедрение может значительно улучшить раннюю диагностику ГЦК, что критически важно для повышения выживаемости пациентов с этим агрессивным заболеванием.

Альфа-фетопротеин (АФП) является наиболее распространенным биомаркером для раннего выявления ГЦК и единственным клинически проверенным биомаркером. Однако в настоящее время АФП не рекомендуется использовать самостоятельно для наблюдения за ГЦК из-за проблем с его специфичностью и ограниченной чувствительностью на ранних стадиях заболевания [5]. Недавний метаанализ показал, что комбинация АФП с УЗИ брюшной полости повышает чувствительность раннего выявления ГЦК до 63%, по сравнению с 45% при использовании только УЗИ [44]. Однако следует учитывать, что ложноположительные результаты АФП могут возникать при повышении уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), что часто наблюдается при хронических гепатитах В и С [49]. Важно отметить, что у 40-50% пациентов с ГЦК не наблюдается повышения уровня АФП, что ограничивает чувствительность этого маркера при использовании его в качестве единственного метода диагностики. Согласно опубликованным когортным исследованиям, чувствительность АФП для выявления ранней ГЦК варьируется от 39% до 64%, а специфичность - от 76% до 97% [7,8,27,31,37]. Пороговые значения АФП в сыворотке крови разли-

чаются в разных исследованиях, но значение 20 нг/мл обычно считается приемлемым для ранней диагностики ГЦК. Для пациентов, находящихся под наблюдением, динамика изменения уровня АФП во времени оказалась более информативной, чем отдельные измерения при выявлении ГЦК на ранней стадии (площадь под ROC-кривой 0,81 против 0,76) [24,42]. Несмотря на ограничения, АФП остается важным инструментом в комплексной диагностике ГЦК, особенно в сочетании с методами визуализации. Однако его использование должно быть тщательно интерпретировано в контексте клинической картины и результатов других диагностических методов.

AFP-L3, также известный как реактивный к аглютинину lens culinaris AFP, представляет собой фукозилированную гликоформу AFP, которая была исследована для выявления ранней стадии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [40]. В отличие от традиционного анализа AFP-L3, требующего уровня AFP выше 10 нг/мл, использование высокочувствительного анализа (hs-AFP-L3) позволяет проводить измерения у пациентов с уровнем AFP всего 2 нг/мл [21]. Несмотря на то, что AFP-L3 демонстрирует лучшую специфичность для раннего выявления ГЦК по сравнению с AFP (около 90%), его чувствительность остается ниже и составляет 49-60% [25,29,34]. Исследование по проверке биомаркеров, проведенное в Корее на 42 пациентах с ГЦК, показало, что AFP-L3 имеет площадь под ROC кривой 0,73 на момент постановки диагноза ГЦК, в то время как для AFP этот показатель составил 0,77. Для 38 пациентов с ранней стадией ГЦК площадь под ROC кривой AFP составил 0,76, что улучшилось до 0,81 при сочетании с AFP-L3. Важно отметить, что уровень AFP-L3 был значительно выше у пациентов с ГЦК за 6 месяцев до клинической диагностики по сравнению с контрольной группой [10]. В ходе исследования, включавшего 131 пациента с ранней стадией ГЦК, площадь под ROC кривой AFP-L3 составил 0,66 по сравнению с 0,80 для одного AFP [29]. Однако одним из основных ограничений AFP-L3 является то, что сам AFP имеет низкую чувствительность, и исследование любой его изоформы не улучшает этот показатель. AFP-L3 показывает перспективные результаты в ранней диагностике ГЦК, особенно в комбинации с AFP. Однако его ограниченная чувствительность остается проблемой. Дальнейшие исследования могут быть направлены на поиск комбинаций биомаркеров или новых методов анализа для повышения эффективности ранней диагностики ГЦК.

Дез-гамма-карбоксипротромбин (ДКП) представляет собой аномальную форму протромбина, образующуюся в результате недостаточности витамина К. Эта недостаточность возникает из-за нарушений внутриклеточного транспорта, дефектов фермента гамма-карбоксилазы и изменений цитоскелета, которые препятствуют усвоению витамина К в процессе злокачественной трансформации гепатоцитов [2]. Чувствительность и специфичность ДКП при выявлении ранней стадии ГЦК варьируются в пределах 34–62% и 81–98% соответственно [43]. В исследовании, включавшем 131 пациента с ранней ГЦК, показатель площади под ROC-кривой для ДКП составил 0,72 [29]. Комбинирование уровней ДКП и АФП может повысить чувствительность диагностики до 80% для крупных опухолей (>3 см) и до 70% для небольших опухолей (2–3 см) [10]. ДКП используется во многих странах мира для раннего выявления ГЦК и может иметь ценность как часть панели биомаркеров. ДКП является перспективным биомаркером для диагностики ГЦК, особенно в комбинации с другими маркерами. Использование ДКП в составе панели биомаркеров может повысить эффективность ранней диагностики ГЦК, что особенно важно для улучшения прогноза и выбора оптимальной тактики лечения пациентов.

Остеопонтин представляет собой фосфопротеин, связывающий интегрин, который играет важную роль в клеточной сигнализации и регуляции прогрессирования опухоли [11,36,52]. Этот биомаркер привлек внимание исследователей как потенциальный инструмент для раннего выявления ГЦК. Метаанализ 4 исследований, оценивающих эффективность остеопонтина для выявления ГЦК на ранних стадиях, показал чувствительность 49% (95% ДИ: 42–56) и специфичность 72% (95% ДИ: 68–76). Интересно отметить, что комбинация остеопонтина и АФП значительно улучшила диагностические характеристики. При их совместном использовании чувствительность возросла до 73% (95% ДИ: 67–79), при этом специфичность незначительно снизилась до 68% (95% ДИ: 64–72). Одно из исследований с участием 78 пациентов с ранней стадией ГЦК и 76 пациентов с циррозом. В этом исследовании остеопонтин показал лучшие результаты по сравнению с АФП для раннего выявления ГЦК (площадь под ROC-кривой: 0,73 [95% ДИ: 0,62–0,85] против 0,68 [95% ДИ: 0,54–0,82]) [36]. Более того, эффективность диагностики значительно улучшилась при комбинировании остеопонтина с АФП, достигнув Й 0,81 (95% ДИ: 0,70–0,91) для ранней стадии ГЦК. Остеопонтин представляется перспективным биомаркером для ранней диагностики ГЦК, особенно в комбинации с АФП. Его способность улучшать диагностическую точность, особенно на ранних стадиях заболевания, делает его ценным дополнением к существующим методам скрининга. Однако для окончательного подтверждения его клинической значимости и определения оптимальных алгоритмов использования в сочетании с другими маркерами необходимы дальнейшие исследования.

Мидкин (MDK) представляет собой фактор роста, связывающий гепарин, который играет важную роль в росте клеток, инвазии и ангиогенезе во время прогрессирования рака [22]. Исследования показали,

что уровни MDK повышаются у пациентов с очень ранней стадией ГЦК и снижаются после успешного хирургического лечения. При неполном излечении или рецидиве ГЦК уровни MDK остаются повышенными или продолжают расти [45]. Исследование, включавшее 119 пациентов с ГЦК на ранней стадии, продемонстрировало высокую диагностическую эффективность MDK. Чувствительность MDK составила 87%, а специфичность - 90%, что значительно превосходит показатели AFP, чувствительность и специфичность которого составили 52% и 35% соответственно. Площадь под ROC-кривой для MDK в этом исследовании достигла 0,92 при сравнении пациентов с ГЦК на ранней стадии и пациентов с циррозом. Комбинированное использование MDK и AFP позволило повысить частоту раннего выявления ГЦК до впечатляющих 96% [54]. Однако в небольшом исследовании, проведенном среди пациентов с циррозом, связанным с неалкогольным стеатогепатитом, MDK не показал превосходства над AFP для раннего выявления ГЦК. Тем не менее, MDK был повышен примерно у половины пациентов, у которых не наблюдалось повышения AFP [45]. MDK представляется перспективным биомаркером для ранней диагностики ГЦК, демонстрируя высокую чувствительность и специфичность, особенно на ранних стадиях заболевания. Его способность выявлять ГЦК у пациентов с нормальным уровнем AFP делает его ценным дополнением к существующим диагностическим методам. Комбинация MDK с AFP может значительно улучшить раннее выявление ГЦК. Однако для окончательного подтверждения клинической значимости MDK и определения оптимальных алгоритмов его использования необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, особенно у пациентов с различными этиологиями заболеваний печени.

Глипикан-3 (GPC-3) представляет собой гепарансульфатный протеогликан, расположенный на поверхности клеток, который играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации и подавлении опухолевого роста [6,50,51]. Этот биомаркер привлек внимание исследователей как потенциальный инструмент для ранней диагностики ГЦК. Метаанализ, охвативший 19 исследований биомаркеров, выявил, что чувствительность GPC-3 для раннего обнаружения ГЦК при изолированном использовании составляет около 55%, что считается недостаточно оптимальным [19]. Однако при комбинировании GPC-3 с АФП чувствительность возрастает до 76%, что указывает на потенциальную эффективность их совместного применения. Одной из сильных сторон GPC-3 является его высокая специфичность, превышающая 95% [19,33,35]. Это свойство делает GPC-3 перспективным дополнительным биомаркером, способным повысить чувствительность АФП или других сывороточных биомаркеров при диагностике ГЦК. GPC-3 демонстрирует потенциал в качестве дополнительного биомаркера для ранней диагностики ГЦК, особенно в комбинации с АФП. Его высокая специфичность может компенсировать недостаточную чувствительность при изолированном использовании. Однако следует отметить, что имеющиеся данные о применении GPC-3 для раннего выявления ГЦК ограничены, что указывает на необходимость дальнейших исследований для полной оценки его диагностической ценности и определения оптимальных алгоритмов использования в клинической практике.

Альфа-1 фукозидаза (AFU) представляет собой лизосомальный фермент, уровень которого повышается у пациентов с ГЦК. Исследование биомаркеров, включавшее 57 пациентов с ранней стадией ГЦК, показало, что чувствительность и специфичность AFU при раннем выявлении ГЦК составили 56% и 69% соответственно [47]. Однако комбинирование AFU с AFP не привело к значительному улучшению чувствительности или площади под ROC-кривой. Одним из ограничений использования AFU является его низкая специфичность. Повышенная экспрессия AFU наблюдается не только при ГЦК, но и при других состояниях, таких как сахарный диабет, панкреатит и гипотиреоз. Кроме того, уровень AFU может варьироваться в зависимости от расовой и этнической принадлежности пациента [14]. Несмотря на эти ограничения, небольшое исследование с участием 27 пациентов продемонстрировало потенциальную ценность AFU для раннего выявления ГЦК. Результаты показали, что активность AFU была повышена у 85% пациентов по крайней мере за 6 месяцев до клинического выявления ГЦК [17]. Это указывает на возможность использования AFU в качестве раннего маркера развития ГЦК. AFU демонстрирует определенный потенциал в качестве биомаркера для ранней диагностики ГЦК. Однако ее ограниченная специфичность и вариабельность в зависимости от различных факторов требуют дальнейших исследований. Результаты небольшого исследования, показывающие повышение активности AFU задолго до клинического выявления ГЦК, подчеркивают необходимость проведения более масштабных исследований для оценки эффективности AFU в ранней диагностике ГЦК и определения его роли в комбинации с другими биомаркерами.

Белок Гольджи-73 (GP-73) является перспективным биомаркером для диагностики ГЦК и оценки прогрессирования фиброза печени. Этот трансмембранный белок экспрессируется в эпителиальных клетках и демонстрирует повышенные уровни у пациентов с ГЦК и прогрессирующим фиброзом, особенно при инфекциях вирусами гепатита B и C [3,18]. Исследование показало, что GP-73 обладает чувствительностью 69% и специфичностью 86% при дифференциации ГЦК от цирроза. Для выявления ранней стадии ГЦК эти показатели составили 62% и 88% соответственно. Комбинация GP-73 с АФП значительно улучшила диагностические характеристики, повысив чувствительность до 98% и специфичность

до 85% при различении всех стадий ГЦК от цирроза [28]. Метаанализ продемонстрировал, что чувствительность GP-73 составляет 79%, а специфичность - 62%, что сопоставимо с эффективностью АФП [52]. Однако существует ряд технических проблем, связанных с измерением GP-73. Наиболее точное определение изоформы GP-73, ассоциированной с ГЦК, требует использования метода вестерн-блоттинга. Разработка анализов на основе ELISA, более подходящих для клинического применения, оказалась сложной задачей из-за трудностей в выявлении специфических изоформ GP-73, связанных с ГЦК. GP-73 представляет собой многообещающий биомаркер для диагностики ГЦК и оценки прогрессирования заболеваний печени. Его диагностическая эффективность сопоставима или превосходит традиционные маркеры, особенно в комбинации с AFP. Однако для широкого клинического применения GP-73 необходимо преодолеть технические трудности, связанные с его измерением, и разработать более удобные методы анализа. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию методов определения GP-73 и уточнение его роли в алгоритмах ранней диагностики ГЦК.

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA) является ингибитором сериновой протеазы, обнаруживаемым в плоском эпителии. Этот белок экспрессируется неопластическими эпителиальными клетками и гепатоцитами, где он способствует росту опухоли путем подавления апоптоза. SCCA привлек внимание исследователей как потенциальный биомаркер ГЦК. Исследования показали, что SCCA обладает высокой чувствительностью к ГЦК, достигающей 89%. Однако его специфичность при дифференциации ГЦК от цирроза печени оказалась низкой, составляя всего 50% [13,32]. Это ограничивает его самостоятельное использование в диагностике ГЦК. Помимо свободного SCCA, исследователи изучали диагностический потенциал иммунного комплекса SCCA-IgM. Метаанализ 11 исследований показал, что SCCA имеет площадь под ROC-кривой 0,80, в то время как для SCCA-IgM этот показатель составил 0,77 [26,46]. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной ценности обоих маркеров в диагностике ГЦК. К сожалению, эффективность SCCA и SCCA-IgM в выявлении ранней стадии ГЦК не была отдельно оценена в этих исследованиях. Это оставляет открытым вопрос о их применимости для раннего обнаружения ГЦК, что особенно важно для улучшения прогноза заболевания. SCCA и его иммунный комплекс SCCA-IgM демонстрируют потенциал в качестве биомаркеров для диагностики ГЦК. Однако их низкая специфичность и отсутствие данных об эффективности при ранней диагностике ограничивают их самостоятельное применение. Дальнейшие исследования необходимы для оценки их роли в комбинации с другими маркерами и определения их ценности в ранней диагностике ГЦК.

ВЫВОДЫ

Следует отметить, что несмотря на значительный прогресс в изучении биомаркеров для ранней диагностики ГЦК, ни один из существующих маркеров не обладает идеальным сочетанием чувствительности и специфичности для самостоятельного применения. Альфа-фетопротеин (АФП), хотя и широко используется, имеет ограниченную чувствительность и специфичность. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и разработки новых онкомаркеров для повышения точности диагностики ГЦК.

Комбинированный подход, включающий использование нескольких биомаркеров в сочетании с современными методами визуализации, представляется наиболее перспективным для улучшения ранней диагностики ГЦК. Учитывая высокую распространенность вирусных гепатитов в Узбекистане и связанный с этим риск развития ГЦК, крайне важно адаптировать мировой опыт к местным условиям и разработать комплексную стратегию диагностики и мониторинга. Это должно включать регулярный скрининг пациентов с факторами риска, использование комбинированных диагностических подходов и внедрение современных методов визуализации.

Таким образом, дальнейшее изучение и внедрение новых онкомаркеров в сочетании с усовершенствованными методами визуализации имеет решающее значение для повышения эффективности ранней диагностики ГЦК. Это, в свою очередь, может существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с данным заболеванием, особенно в регионах с высокой распространенностью факторов риска, таких как Узбекистан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, et al An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Hepatology 2017;65:1196–205.
2. Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS, Bertino N, Boemi PM. Prognostic and diagnostic value of des-γ-carboxy prothrombin in liver cancer. Drug News Perspect 2010;23:498–508.
3. Block TM, Comunale MA, Lowman M, Steel LF, Romano PR, Fimmel C, et al Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:779–84.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394–424.
5. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020–2.
6. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al Glypican-3: a novel serum

and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2003;125:89–97.
7. Chalasani N, Horlander JC Sr, Said A, Hoen H, Kopecky KK, Stockberger SM Jr, et al Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999;94:2988–93.
8. Chang TS, Wu YC, Tung SY, Wei KL, Hsieh YY, Huang HC, et al Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2015;110:836–44.
9. Choi DT, Kum H-C, Park S, Ohsfeldt RL, Shen Y, Parikh ND, et al Hepatocellular carcinoma screening is associated with increased survival of patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:976–87.
10. Choi J, Kim GA, Han S, Lee W, Chun S, Lim YS. Longitudinal assessment of three serum biomarkers to detect very early-stage hepatocellular carcinoma. Hepatology 2019;69:1983–94.
11. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Van Eman MR, Fisher LW. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. Clin Cancer Res 2001;7:4060–6.
12. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69:182–236.
13. Giannelli G, Marinosci F, Trerotoli P, Volpe A, Quaranta M, Dentico P, et al SCCA antigen combined with alpha-fetoprotein as serologic markers of HCC. Int J Cancer 2005;117:506–9.
14. Giardina M, Matarazzo M, Varriale A, Morante R, Napoli A, Martino R. Serum alpha-L-fucosidase. A useful marker in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Cancer 1992;70:1044–8.
15. Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. Medicine 2017;96:e5904.
16. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2018;67:358–80.
17. Ishizuka H, Nakayama T, Matsuoka S, Gotoh I, Ogawa M, Suzuki K, et al Prediction of the development of hepato-cellular-carcinoma in patients with liver cirrhosis by the serial determinations of serum alpha-L-fucosidase activity. Intern Med 1999;38:927–31.
18. Ismail MM, Morsi HK, Abdulateef NA, Noaman MK, Abou El-Ella GA. Evaluation of prothrombin induced by vitamin K absence, macrophage migration inhibitory factor and Golgi protein-73 versus alpha fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis and surveillance. Scand J Clin Lab Invest 2017;77:175–83.
19. Jia X, Liu J, Gao Y, Huang Y, Du Z. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. Arch Med Res 2014;45:580–8.
20. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. Hepatology 2020;71:44–55.
21. Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. Hepatol Res 2011;41:1036–45.
22. Koide N, Hada H, Shinji T, Ujike K, Hirasaki S, Yumoto Y, et al Expression of the midkine gene in human hepatocellular carcinomas. Hepatogastroenterology 1999;46:3189–96.
23. Konerman MA, Verma A, Zhao B, Singal AG, Lok AS, Parikh ND. Frequency and outcomes of abnormal imaging in patients with cirrhosis enrolled in a hepatocellular carcinoma surveillance program. Liver Transpl 2019;25:369–79.
24. Lee E, Edward S, Singal AG, Lavieri MS, Volk M. Improving screening for hepatocellular carcinoma by incorporating data on levels of alpha-fetoprotein, over time. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:437–40.
25. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. Clin Chim Acta 2001;313:15–9.
26. Liu CH, Gil-Gomez A, Ampuero J, Romero-Gomez M. Diagnostic accuracy of SCCA and SCCA-IgM for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Liver Int 2018;38:1820–31.
27. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al Des-γ-carboxy prothrombin and α-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2010;138:493–502.
28. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2009;137:110–8.
29. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;68:723–50.
30. Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, et al GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2005;43:1007–12.
31. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of α-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1994;19:61–6.
32. Pozzan C, Cardin R, Piciocchi M, Cazzagon N, Maddalo G, Vanin V, et al Diagnostic and prog-

nostic role of SCCA-IgM serum levels in hepatocellular carcinoma (HCC). J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1637–44.
33. Qiao S-S, Cui Z, Gong L, Han H, Chen P-C, Guo L-M, et al Simultaneous measurements of serum AFP, GPC-3 and HCCR for diagnosing hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2010;58:1718–24.
34. Sassa T, Kumada T, Nakano S, Uematsu T. Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-[gamma]-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive a-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1387–92.
35. Shafizadeh N, Ferrell LD, Kakar S. Utility and limitations of glypican-3 expression for the diagnosis of hepatocellular carcinoma at both ends of the differentiation spectrum. Mod Pathol 2008;21:1011–8.
36. Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajrang S, et al Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. Hepatology 2012;55:483–90.
37. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. Hepatology 1995;22:432–8.
38. Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, Marrero JA, Yopp A, Kono Y, et al Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:169–77.
39. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. PLoS Med 2014;11:e1001624.
40. Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, et al A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive α-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. Cancer Res 1993;53:5419–23.
41. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999–2016: observational study. BMJ 2018;362:k2817.
42. Tayob N, Stingo F, Do KA, Lok ASF, Feng Z. A Bayesian screening approach for hepatocellular carcinoma using multiple longitudinal biomarkers. Biometrics 2018;74:249–59.
43. Tsai SL, Huang GT, Yang PM, Sheu JC, Sung JL, Chen DS. Plasma Des-γ-carboxyprothrombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1990;11:481–7.
44. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2018;154:1706–18.
45. Vongsuvanh R, van der Poorten D, Iseli T, Strasser SI, McCaughan GW, George J. Midkine increases diagnostic yield in AFP negative and NASH-related hepatocellular carcinoma. PLoS One 2016;11:e0155800.
46. Witjes CD, van Aalten SM, Steyerberg EW, Borsboom GJ, de Man RA, Verhoef C, et al Recently introduced biomarkers for screening of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int 2013;7:59–64.
47. Xing H, Qiu H, Ding X, Han J, Li Z, Wu H, et al Clinical performance of alpha-L-fucosidase for early detection of hepatocellular carcinoma. Biomark Med 2019;13:545–55.
48. Yang JD, Dai J, Singal AG, Gopal P, B DA, Nguyen MH, et al Improved performance of serum alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis in HCV cirrhosis with normal alanine transaminase. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26:1085–92.
49. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:589–604.
50. Yao M, Yao D-F, Bian Y-Z, Wu W, Yan X-D, Yu D-D, et al Values of circulating GPC-3 mRNA and alpha-fetoprotein in detecting patients with hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013;12:171–9.
51. Yao M, Yao D-F, Bian Y-Z, Zhang C-G, Qiu L-W, Wu W, et al Oncofetal antigen glypican-3 as a promising early diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2011;10:289–94.
52. Zhao J, Dong L, Lu B, Wu G, Xu D, Chen J, et al Down-regulation of osteopontin suppresses growth and metastasis of hepatocellular carcinoma via induction of apoptosis. Gastroenterology 2008;135:956–68.
53. Zhou Y, Yin X, Ying J, Zhang B. Golgi protein 73 versus alpha-fetoprotein as a biomarker for hepatocellular carcinoma: a diagnostic meta-analysis. BMC Cancer 2012;12:17.
54. Zhu W-W, Guo J-J, Guo L, Jia H-L, Zhu M, Zhang J-B, et al Evaluation of midkine as a diagnostic serum biomarker in hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2013;19:3944–54.
55. https://cdafound.org/ru/progress-toward-hepatitis-b-and-hepatitis-c-elimination-using-a-catalytic-funding-model-tashkent-uzbekistan-december-6-2019-march-15-2020/
56. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/860-uzbekistan-fact-sheets.pdf

---

УДК:6187.19.006.6-07-085

ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ПЯТИЛЕТНЕГО ДОЖИТИЯ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ В ТАШКЕНТЕ

Джураев М.Д.[1], Джураев Ф.М.[1], Кутлумуратов А.Б.[2]
[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МР Уз,
[2]Самаркандский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Кириш. *Яшовчанлик эҳтимолларини ўрганишда саратонни назорат қилишда ўтказиладиган популяцион ўрганиш ўта муҳим меъзон ҳисобланади.*

Тадқоқотнинг мақсади. *Тошкент шаҳрида онкомаммологик хизматнинг самарадорлигини оширишда ўсмаларни хавфлилик даражасига асосланган 5 йиллик яшаш кўрсаткичларини аниқлаш бўйича популяцион тадқиқот ўтказиш.*

Материал ва усуллар. *РИО ва РИАТМ ТШФ шароити канцер регистри бўйича 2018-2022 йилларда олинган материалларга барча аниқланиш киритилгандан сўнг сут бези саратони буйича рўйхатга биринчи маротаба олинган беморларнинг сони 3942 нафарни ташкил этади. Назорат санаси (НС) -01.02.2023.*

Натижалар. *Рўйхатга олинган беморларни 3/2 қисмида ўсма ҳужайралари хавфлилик даражалари аниқланган. Хафвлилик даражаси аниқланган беморларнинг 84,1% ида G1 ва G2 даражалари қайд қилинган. Хавфлилик даражалари G1 ва G2 бўлган ҳолатларда популятив яшовчанлиги эҳтимоли умумий яшовчанлигига нисбатан асосланган ҳолда кўп муддатни ташкил қилади ($p<0,05$). Лекин хавфлилик даражаси G3 бўлганда яшовчанлик муддати асосланган ҳолда умумий яшовчанлик кўрсаткичидан юқори. Хавфсизлик даражаси кўрсатилмаган ҳолатларда 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари, умумий яшовчанлик кўрсаткичларидан паст бўлиб статистик асосланиш чегараси даражасида ($0,05< p >0,1$).*

Хулоса. *Сут бези саратонида самарадорлигини ошириш бўйича Тошкент шаҳрида ўсмаларнинг хавфлилик даражасини аниқлаш тўлиқ йўлга қўйишда мавжуд имкониятлардан фойдаланиш тавсия этилади.*

Калит сўзлар: *сут бези саратони, популяцион яшовчанлик.*

SUMMARY

Introduction. *Probability of survival is one of most important criteria of efficiency of the control of a cancer on population level.*

Objective. *Estimation of 5-year survival among women with breast cancer (BC) on population level with taking into consideration malignancy degree of tumor (MDT) in Tashkent city.*

Material and methods. *Data of conventional cancer-register (of Tashkent city branch of Republican Scientific-Practical Medical Center of Oncology & Radiology) about all cases of disease BC during 2018-2022 yy. The general number of patients (who were registered with diagnosis of BC first time) added up to 3942. Control date of research (CD) is 01.04.2023.*

Results. *More than 2/3 BC patients (68,9%) of Tashkent were cases of unspecified malignancy degree of the tumor process. Among patients with specified G 84,1% were cases G1 and G2. Cumulative probability of five year survival of patients with BC at degree G1 and G2 is authentic more than the general survival rate of BC patients ($p <0,05$). Survival of patients with G3 is doubtful above the general indicator of survival ($p>0.05$). In the absence of data about G the probability of the five year survival was more low than general one on the verge of authentic it ($0,05<p<0.1$), and it was authentic more low, than at G1 and G2 ($p <0,05$).*

Conclusion. *It is supposed that significant reserves of increase of efficiency of treatment of BC on population level in Tashkent city are connected with diagnostics of indicator of G.*

Keywords: *breast cancer, population survival rate.*

Принимая решения, врач-онколог стремится учесть характеристики опухолевого процесса, в частности, степень злокачественности процесса, используя, например, Ноттингемскую схему оценок степени дифференцировки [5], различая: а) хорошо дифференцированную опухоль (степень злокачественности G1), б) умеренно слабо дифференцированный рак (G2), в) недифференцированный рак (G3/G4, в зависимости от используемого масштаба). Рак молочной железы (РМЖ) - визуально доступная для прямой диагностики форма локализации злокачественных новообразований (ЗНО), и это во многом определя-

ет высокий уровень его диагностики: около четверти всех выявляемых в мире ЗНО составляет именно РМЖ [1,2,3,4,7-10]. При этом РМЖ - одна из наиболее агрессивных и распространенных у женщин форм ЗНО [1,10]. Поэтому основной упор в контроле РМЖ, как и любой формы ЗНО, делается на раннее начало специального лечения, контроль качества жизни больных РМЖ на популяционном уровне, рациональное управление стандартами диагностики и лечения ЗНО и поощрение усилий по его диагностике на ранних стадиях [13].

Основной показатель эффективности контроля ЗНО - вероятность дожития больных, что зависит главным образом от материально-технической оснащенности онкологических учреждений и владения специалистами современными лечебно-диагностическими технологиями. Внедрение новых технологий диагностики в клиническую практику позволяет увеличить долю больных, подвергнутых комбинированному и комплексному лечению [13]. Так, показано, что увеличение на 42% объемов оказания лечебно-диагностических услуг больным РМЖ привело к достоверному росту популяционной их выживаемости - на 13% ($p<0.001$); и эта тенденция сохранялась при учете степени злокачественного процесса [11,14]. Мониторинг эффективности и качества лечения ЗНО и принятия адресных решений на уровне обслуживаемой популяции требует наличия популяционного канцеррегистра [13].

ЦЕЛЬ СТАТЬИ – анализ вероятности 5-летнего дожития больных РМЖ на популяционном уровне в условиях крупного современного города Ташкента в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса после начала внедрения с середины 2017 года новых лечебно-диагностических стандартов в специализированных онкологических учреждениях Узбекистана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ТГФ РСНПМЦОиР МЗРУз функционирует условный канцеррегистр (УКР), в нее вносятся все случаи клинически и посмертно установленного диагноза «рак» и ранее не учтенные случаи заболевания среди жителей города. Материалом нашего анализа стали данные ежегодных отчетов филиала (за период 2012-2022 гг.) и данные УКР о впервые взятых на учет женщин с диагнозом РМЖ в период 01.07.2017-31.12.2021. по г. Ташкенту. Основные пункты таких отчетов составляют численность 1) случаев, впервые выявленных и взятых на диспансерный учет в отчетный период ЗНО; 2) больных, состоящих на конец отчетного года на диспансерном учете 5 лет и более; 3) объемы оказанной специальной лечебно-диагностической помощи и т.п. Это дает лишь косвенное представление об эффективности службы в масштабе обслуживаемой популяции. Мы исследовали на популяционном уровне вероятность 5-летнего дожития больных на популяционном уровне в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса (фактора G), что сделать из отчетных данных невозможно. Следует отметить, что патоморфологическое сопровождение диагностики рака в последние годы в столице республики заметно улучшилось. Контрольной датой (КД) наблюдения выбрано 31.03.2023 г. При статистической обработке материала использовали стандартные рекомендации [6,12,13] и пакеты компьютерных программ. Оценивали групповые и долевые средних (M), их стандартные ошибки (m), учитывая t-критерий Стьюдента-Фишера и 95%-й интервал достоверности (confidential interval - CI95%) и внося статистические поправки при нулевых и 100%-х показателях [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В потоке онкологических больных, учтенных УКР с 01.01.2018 по 31.12.2021 гг., было 7088 пациентов с диагнозом «РМЖ». После сверок и уточнений число взятых на диспансерный учет в этот период больных РМЖ по г. Ташкенту составило 3942 (55,6%) – более половины общего их потока. Сюда вошли случаи первично-множественных опухолей (ПМО) - в сочетании с ЗНО других локализаций - синхронных и метахронных РМЖ (первый диагноз «РМЖ» мог быть учтен и до 01.07.2017 г.), взятых на учет с 01.07.2017 по 31.12.2021 гг. Из них 767 больных (19,5%) умерли к КД. Число взятых на учет до 01.07.2017 г. с диагнозом РМЖ составило 3146, из них умерло 742 (23,6%). Среди впервые выявленных больных РМЖ женщин в этом потоке 70 составили случаи с посмертным диагнозом «РМЖ» – (1,8% от 3492 впервые взятых на учет) и с прижизненно установленным, сразу же выбывшие из-под наблюдения - 93 (2,4%). Из 3942 больных умерли в течение пяти лет 746 (18,9%), выбыли из-под наблюдения – 704 (17,9%). Численность выживших к концу пятилетнего периода составила 2492 человек (63,2%).

Начиная с 2017 года в клинике ТГФ РСНПМЦОиР МЗРУз стали накапливаться данные о морфологическом сопровождении специальной диагностики РМЖ, включая данные о факторе G. Доля случаев, когда G не был установлен, по данным УКР все еще довольно велика - более двух третей (68,9%) случаев (таблица 1). Тем не менее, это дает возможность для примерной оценки резервов эффективности лечения РМЖ на популяционном уровне в связи с учетом фактора G. Следует отметить, что 84,1% больных РМЖ, у которых фактор G был определен, составили больные с G1 и G2, в отношении которых ожидается большая эффективность лечения, чем при G3. Вообще же при любом G желательно начать лечение РМЖ как можно раньше (что, в частности, предполагает развитие практики скрининга ЗНО), поскольку ожидаемый от этого эффект, как показывает опыт развитых в социально-экономическом отношении стран Запада, значительно повышается.

Таблица 1

Распределение женщин больных РМЖ по степени злокачественности процесса в потоке учтенных УКР с 01.07.2017 по 31.12.2021

Все учтенные УКР больные				
Степень злокачественности	Абс. число б-х	M,%	m	CI95%
G1	178	4,52	0,33	3,87÷5,16
G2	855	21,69	0,66	20,40÷22,98
G3 (G4)	195	4,95	0,35	4,27÷5,62
Не установлено	2714	68,85	0,74	67,40÷70,29
Всего	3942	100,00	-	-
Все учтенные УКР больные, за исключением тех, у кого G не установлено				
G1	178	14,50	0,56	13,40÷15,59
G2	855	69,63	0,73	68,19÷71,06
G3 (G4)	195	15,88	0,58	14,74÷17,02
Всего	1228	100,00	-	-

В связи с вышесказанным практический интерес представляет оценка эффективности лечения по критерию кумулятивной вероятности пятилетнего дожития больных РМЖ в зависимости от G (таблица 2).

Общая кумулятивная вероятность пятилетнего дожития после начала специального лечения больных РМЖ женщин (включая случаи синхронных и метахронных РМЖ), взятых на учет с 01.07.2017 г. по 31.12.2021 г., составила 79,5+0,8% (CI95%=77,9÷81,0%). Как можно видеть из таблицы 2, по данным УКР, на этом общем фоне вероятность пятилетнего дожития при степени G1 составила 87,24% (CI95%=82,2÷92,3), что достоверно больше, чем аналогичная общая выживаемость больных РМЖ ($p<0,05$). При степени G2 этот показатель составил 87,5% (CI95%=85,2÷89,8), что также статистически выше общего показателя ($p<0,05$). При G2 вероятность дожития была несколько выше, чем при G1 ($p>0,05$), что отчасти можно связать с тем давно известным клиническим фактом - меньшая дифференцировка опухоли сцеплена с большей ее чувствительностью к химиотерапии и лучевому повреждению. При степени G3 он составил 81,95% (CI95%=76,4÷87,5), недостоверно превысив общий показатель ($p>0,05$). При отсутствии данных о G вероятность пятилетнего дожития составила 76,30% (CI95%=74,7÷77,9), что, на грани достоверного ниже, чем в общем случае ($0,05<p<0.1$), и достоверно ниже, чем при G1 и G2 ($p<0,05$).

Таблица 2

Кумулятивная вероятность (M,%) пятилетнего дожития больных РМЖ г. Ташкента, взятых на диспансерный учет и начавшие лечение в период 01.07.2017 – 31.12.2021 гг. и 95%-е интервалы ее достоверности (CI95%)

Прожито лет	Число живых в начале интервала	M,%	CI95%	Число живых в начале интервала	M,%	CI95%	Число живых в начале интервала	M,%	CI95%
	G1 (N=178)			G2 (N=855)			G3 (G4) (N=195)		
0,50	168	96,43	93,62÷99,23	817	95,20	93,73÷96,67	182	96,68	94,07÷99,28
1,00	162	94,64	91,23÷98,04	769	92,71	90,93÷94,50	173	89,95	85,58÷94,32
1,50	158	91,62	87,43÷95,81	742	91,08	89,13÷93,04	160	86,56	81,60÷91,51
2,00	151	89,78	85,21÷94,36	722	89,30	87,18÷91,42	152	84,84	79,63÷90,05
2,50	145	89,16	84,46÷93,86	697	88,40	86,21÷90,60	148	83,12	77,67÷88,56
3,00	142	87,89	82,96÷92,83	687	88,14	85,93÷90,36	144	82,54	77,02÷88,05
3,50	137	87,89	82,96÷92,83	680	87,75	85,51÷90,00	141	81,95	76,36÷87,54
4,00	136	87,89	82,96÷92,83	673	87,62	85,37÷89,88	140	81,95	76,36÷87,54
4,50	136	87,24	82,20÷92,29	672	87,62	85,37÷89,88	140	81,95	76,36÷87,54
5,00	134	87,24	82,20÷92,29	671	87,49	85,22÷89,76	140	81,95	76,36÷87,54

ОБСУЖДЕНИЕ

Ныне становится все более очевидным, что сочетание диагностики уникальных признаков патологии на клиническом и молекулярном уровне с возможностями математических методов в век компьютеров позволит улучшить эффективность патогенетического лечения заболеваний и ее прогноза [17]. Полученные нами результаты выявили ограничения этого подхода, и ставят перед необходимостью развивать принципы персонификации лечения, предполагающей выбор наиболее подходящих схем лечения на основе использования современной научной медицинской информации [16]. Они позволяют судить о том, в какой мере задействованы резервы эффективности специального лечения РМЖ (на уровне городской популяции женщин) при диагностике фактора G. При

отсутствии данных о G вероятность пятилетнего дожития на популяционном уровне была заметно ниже, чем в общем случае (0,05<p<0.1), и достоверно ниже, чем при G1 и G2 (p<0,05), составивших до 84,1% всех случаев определения G. Очевидно, упор на персонифицированное лечение даст максимальный эффект на популяционном уровне при максимальном охвате диагностическими мерами выявляемых больных РМЖ, в том числе – с учетом установления степени G опухоли. Тот факт, что примерно в 2/3 случаев заболевания РМЖ (доступной для прямого исследования локализации ЗНО!) отсутствовала информация о G-факторе, что свидетельствует об уровне потребности городской онкологической службы в наращивании объемов персонифицированного диагностического обслуживания женского населения города. Удовлетворение ее позволил бы ощутимо улучшить популяционный эффект лечения пациентов со степенями G1 и G2.

Иная ситуация при степени злокачественности G3(G4), доля которой составила 15,9% всех обследованных на G-фактор пациенток, и их пятилетняя выживаемость была статистически сравнима с общим показателем. Мы полагаем, что при высоких степенях G (G3 и G4) резервы эффективности лечения на популяционном уровне следует связывать с возможностями персонифицированной химиотерапии и лучевого лечения, например, на основе таких дополнительных диагностических критериев как ИГХ исследования опухоли. Мы также не исключаем, что учет G в контроле эффективности РМЖ на уровне популяции может быть востребован и при лечении его рецидивов.

В целом же, полученные результаты позволяют обоснованно утверждать что, помимо прочего, существенные резервы повышения эффективности лечения РМЖ (по критерию вероятности пятилетнего дожития) на популяционном уровне в масштабах города Ташкента можно связать с расширением практики диагностики G-фактора у больных РМЖ.

ВЫВОДЫ

1. Более двух третей случаев регистрации больных РМЖ (68,9%) в УКР города Ташкента составляют неустановленные степени злокачественности опухолевого процесса. Среди больных РМЖ, у которых фактор G был определен, 84,1% составили пациентки с G1 и G2.

2. При степени G1 и G2 кумулятивная вероятность пятилетнего дожития больных РМЖ была достоверно выше, чем аналогичная общая их выживаемость (p<0,05). При степени G2 она выше общей выживаемости (p<0,05) и недостоверно выше, чем при G1 (p>0,05),

3. При степени G3 она недостоверно выше общего показателя пятилетней выживаемости (p>0,05). При отсутствии данных о G вероятность пятилетнего дожития была ниже, чем в общем случае (0,05<p<0.1), и чем при G1 и G2 (p<0,05).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кутлумуратов А.Б., Поляков К.И, Вайсбейн И.З, Попов М.С. (2013) О новых тенденциях трехлетней выживаемости онкологических больных на популяционной уровне в Калининградской области// Российский онкологический журнал. – 2013., т.18, №5. – С.42-47. https://rjonco.com/1028-9984/article/view/40038; DOI: https://doi.org/10.17816/onco40038.
2. Каприн А.Д. Старинцкий П.В. Пертова Г.В. Состаяния онкологической помоши населении России. – 2016.
3. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Изд-е 2-е, доп-е. Ч I. – 2015. – 223с.
4. Поляков К.И., Кутлумуратов А.Б., Вайсбейн И.З., Попов М.С. Об изменении выживаемости больных со злокачественными новообразованиями молочной железы в Калининградской области.// Здравоохранение Российской Федерации. – 2014, №3. – С.28-34.
5. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для экспресс-расчётов стандартной ошибки и доверительных границ при нулевом и стопроцентном значении показателей экспериментальных и клинических данных. – Обнинск. – 1982.
6. Ahmad A. Breast cancer statistics: Recent trends. // Adv Exp Med Biol. 2019;1 (152):1-7.
7. Balasubramanian R., Rolph R., Morgan C., Hamed H. (2019). Genetics of breast cancer: management strategies and risk-reducing surgery. // Br.J.Hosp. Med. (Lond). 80 (12): 720-725.
8. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. e.a. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries //CA: A Cancer Journal for Clinicians. 68 (6): 394- 424.
9. Breast cancer: prevention and control // WHO. (https://web.archive.Org/web/20150906121739/http://www.who.-int/cancer/detection/breastcancer/en/indexl.html)-2015
10. Elston C.W., Ellis I.O. (]1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. // Histopathology. 2019 (5): 403-410.
11. Male Breast Cancer Treatment (http://www.cancer.gov/cancer topics/pdq/treatment/malebrest/ HealthProfessional). National Cancer Institute. 2014. Archived (https://web.archive.org/web/20140704182515/(http://www.cancer.gov/cancer topics/pdq/treatment/malebrest/Health Professional) from the original on 4 July 2014. Retrieved 29 June 2014.
12. McGuire A., Brown J.A., Malone C. e.a. 2015. Effects of age on the detection and management of breast cancer. // Cancers. 7 (2): 908-29;

13. Olopade O.L, Falkson C.I. (2010). Breast Cancer in Women of African Descent. Springer Science & Business Media, p.5.
14. World Cancer Report. (2008). IARC. Archived from the original (http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf).
15. World Cancer Report. (2014). WHO. 2014. pp. Chapter 1.1. ISBN 978-92-832-0429-9.

УДК: 616-055.2-084/-073.75

РОЛЬ ТОМОСИНТЕЗА В ПРОЦЕССЕ СКРИНИНГА У ЖЕНЩИН С ВЫСОКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нишанова Ю.Х.[1], Мусулмонов Ш.Р.[1], Суяркулов Ж.С.[2]
[1]Ташкентская медицинская академия,
[2]СФ РСНПМЦОиР

XULOSA

Dolzarbligi. *Sut bezi saratoni skriningi (sog'lom ayollarda sut bezlarini yomon sifatli o'smalarni erta, klinik jihatdan oldin aniqlash maqsadida tekshirish) o'tgan asrning 60-yillarida AQShda, keyin esa dunyoning bir qator mamlakatlarida joriy etilgan.Turli manbalarga ko'ra, erta bosqichlarda tashxisning aniqligi 85% dan oshmaydi, bu ko'pincha qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarurligiga olib keladi va natijada bemorga nurlanish dozasining oshishi, tadqiqot narxining oshishi va sub'ektlar uchun qo'shimcha stress omillarini keltirib chiqaradi. Tomosintez ko'krakning uch o'lchamli tasvirlarini olish va natijada olingan qismlarni ko'rib chiqish, an'anaviy rentgen mammografiyada diagnostik asoratlarni keltirib chiqaradigan fibroz to'qimalar ustma-ustligi yoki zich to'qimalar fonida o'smani aniqlash imkonini yaratadi.*

Tadqiqot maqsadi: *sut bezi t'oqimasi zichligi yuqori bo'lgan ayollarda ko'krak bezi saratoni tashhisini yaxshilash.*

Tadqiqot materiallari va usullari. *Ilmiy ish Respublika ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Onkologiya va Radiologiya Sirdaryo filialida 2024-yil may oyidan 2025-yil iyun oyiga qadar skrining tekshiruvidan o'tgan 1250 nafar ayol tashkil etdi. Barcha ayollar skrining tekshiruvidan o'tkazildi, agar kerak bo'lsa, raqamli tomosintez va ultratovush tekshiruvi, shuningdek, shubhali o'smalardan morfologik tadqiqotlari o'tkazildi. Tashhisni kompleks va morfologik tekshirishlardan keyin bemorlar uch guruhga bo'lindi. Birinchi guruhda (n=41) xavfli o'smalar va ikkinchi guruhda yaxshi sifatli o'smalar (n=139) va boshqa ko'krak bezi kasalliklari (n=72) bo'lgan bemorlar bor edi.*

Natijalar va muhokama. *Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatdiki, ko'krak bezi saratoni uchun tomosintezning sezuvchanligi 95% (82,4% -97,1%), o'ziga xoslik - 88,5% (80,6% -93,5%), aniqlik - 90,6% (83,8% -94,0%). Bemorlarni keng qamrovli tekshirish natijalarini tahlil qilish tomosintezining asosiy afzalliklarini aniqlab berdi: 1) chegaralarni holatini va strukturaviy xususiyatlarni*

SUMMARY

Relevance. *Breast cancer screening was introduced in the United States in the 1960s. In the early stage, the accuracy of the diagnosis is up to 85%; in this case, screening requires additional mammography images and unnecessary expenses to determine the diagnosis. And the result is an increase in the dose load on women, increased costs of research, and additional stress factors. Tomosynthesis provides the ability to obtain layer-by-layer images of the breast and removes from the images the layering of fibrous tissue, which leads to diagnostic difficulties in conventional mammography.*

Objective: *to improve the diagnosis of breast cancer in women with high breast density.*

Materials and methods of research. *The basis of the scientific work included 1,250 women who underwent screening at the Syrdarya branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology from May 2024 to June 2025y. All patients underwent mammogram screening, tomosynthesis and ultrasound examination, as necessary, as well as histological studies of biopsy from focal formations. When conducting a comprehensive examination and morphological verification of the diagnosis, women were divided into three groups. In the first group there were (n=41) malignant tumors and in the second group there were patients with benign tumors (n=139) and other breast diseases (n=72).*

Results and discussion.*The data obtained showed that the sensitivity of tomosynthesis for breast cancer was 95% (82.4%-97.1%), specificity – 88.5%, (80.6%-93.5%), accuracy – 90.0% (83.8%-94.0%). Analysis of the results of a comprehensive examination of patients revealed the main advantages of X-ray tomosynthesis: 1) increased information content due to better visualization of the nature of the contours and structural features, determination of more accurate sizes of altered areas compared to mammography and clarification of the localization of the pathological process in 27.3% of cases (n=41);2) increasing diagnostic accuracy by 7.7% due to*

yaxshiroq farqlash, mammografiya bilan solishtirganda patologik maydonlarning aniqroq o’lchamlarini aniqlash va patologik jarayonning lokalizatsiyasini aniqlashtirish (27,34% hollarda) hisobiga tahlil natijasi aniqligi ortishi; 2) to’qimalarning superpozitsiyasini istisno qilish, to’qimaning zich fonida shakllanishlarni aniqlay olish, limfa tugunlari va strukturaning aniq qayta tuzilishi tufayli diagnostika aniqligini 7,7% ga oshdi; 3) 3,3% hollarda (n=5) ko’krak bezi saratonini qo’shimcha aniqlash va aksincha, 4% hollarda (n=6) strukturaviy o’zgarishlarga shubhani istisno qilish imkonini beradigan kichik detallarni vizualizatsiya qilishni oshirish orqali yuqori mammografik zichlik fonida strukturaviy elementlarni farqlash imkonini berdi.

Kalit so‘zlar: *skrining, sut bezi saratoni, rentgenomammografiya.*

the exclusion of tissue superposition, simulating formations on a dense background, lymph nodes, and apparent restructuring of the structure;3) the possibility of differentiating structural elements against the background of high mammographic density by increasing the information content of visualization of small details, which made it possible to additionally detect breast cancer in 3.3% of cases (n=5) and, on the contrary, to exclude suspicion of structural changes in 4% of cases (n=6).

Keywords: *screen, breast cancer, X ray mammography.*

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространённым в мире раковым заболеванием среди женщин, на которое приходится 16% всех случаев заболевания раком среди них. Смертность вследствие РМЖ занимают первое место в структуре онкологических заболеваний у женщин [1]. Ранняя диагностика повышает эффективность лечения, создавая благоприятные условия для уменьшения агрессивности терапии. Снижается смертность от рака [1,8]. Стандартными методами диагностики раннего РМЖ являются маммография и сонография. Маммография показывает хорошую чувствительность в диагностике злокачественных поражений, поэтому используется как метод скрининга. К недостаткам ее относится суммация тканей, что считается ограничением при определении некоторых поражений [3-5,7].

В настоящее время более эффективным методом исследования молочных желез считается томосинтез. В частности, он применяется для диагностики рака груди. Его точность на 30-50% выше обычной маммографией за счет создания высококачественных изображений срезов органа на разных уровнях. Томосинтез помогает обнаружить такие опухоли, которые могли быть упущены при маммографии [2]. Метод признан наиболее перспективным в дифференциальной диагностике рака молочной железы (МЖ). В США томосинтез используется в качестве скринингового, начиная с 2016 г. [4].

По своим возможностям томосинтез – это нечто среднее между классической маммографией и компьютерной томографией. Его главное преимущество заключается в том, что он позволяет получить снимки, которые невозможно сделать во время обычной рентгенографии, и при этом оказывает низкую лучевую нагрузку на организм. Послойный срез молочной железы обеспечивает получение серии низкодозовых снимков под различными углами. Угол может составлять от 17 до 50 градусов. При равной дозе облучения и количестве проекций меньший угол обзора предполагает более высокое разрешение в плоскости и позволяет лучше выявлять микрокальцинаты, тогда как больший угол обзора подходит для крупных объектов, занимающих несколько плоскостей. Изображения, полученные под разными углами, затем объединяются в срезы толщиной 0,5-1,0 мм, расположенные параллельно детектору. Их количество зависит от размеров груди [5,7,8]. Независимо от диапазона рентгеновской трубки объединенные изображения дают информацию о локализации и улучшенные характеристики поражения, что может снизить или устранить необходимость в дополнительных диагностических исследованиях.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение диагностики РМЖ у женщин с высокой плотностью молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С мая по июнь 2024 гг. в Сырдарьинском филиале РСНПМЦОиР у 1250 женщин проведены маммоскрининг, по показаниям – томосинтез и ультразвуковое исследование, а также гистологическое исследование пунктатов из образований. Обследованные женщины были в возрасте от 45 до 70 лет, из них 45-49 лет – 301 (24,1), 50-54 – 461 (36,8%), 55-59 – 298 (23,8%), 60-65 – 139 (11,1№), старше 66 лет – 51 (4,1%).

Всем женщинам по показаниям проводились комплексные лучевые методы исследования (табл. 1).

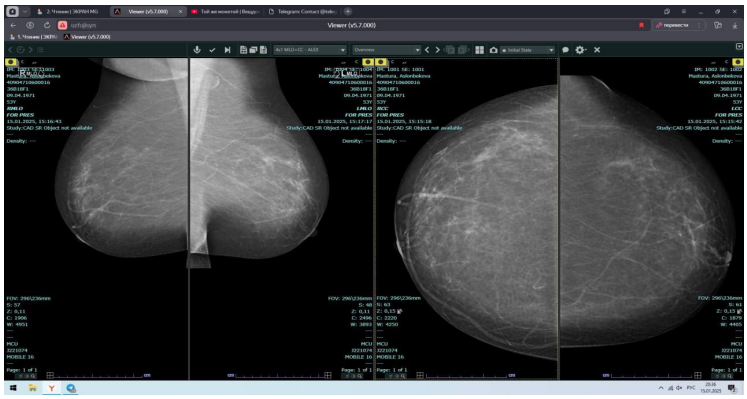
Таблица 1

Комплексная лучевая диагностика

Метод обследования	Число обследованных, абс. (%)
Рентгеномаммография	1250 (100,0)
Послойный рентген	211 (16,9)
Сонография	211 (16,9)
Патоморфологическая диагностика	91 (7,3)
Всего	1250 (100,0)

Цифровую маммографию проводили на мобильном маммографе Fujifilm (Япония, 2023) плоскопанельным детектором прямого преобразования с разрешением пикселей 50 мкм. Снимки выполняли в двух проекциях: косой и прямой (с наклоном трубки на 45 градусов). Благодаря такой технике имеется возможность получения картины четкой локализации патологического процесса с дифференциацией узловых образований от области изменения архитектоники МЖ.

На маммограммах в прямой проекции визуализируются структурные элементы: большая грудная мышца, МЖ и выведенный на контур сосок (рис. 1).



а б

Рис. 1. Больная М., 48 л. Рентгеновская маммограмма МЖ в прямой (а) и косой (б) проекциях.
1 – сосок;2 – кожа; 3 – подкожная жировая клетчатка; 4 – железистый треугольник;
5 – подмышечная область; 6 – переходная складка.

Томосинтез выполняли на том же мобильным маммографе. Особенностью функции томосинтеза у маммографа IMS является вариабельный угол сканирования в 40 градусов, который больше на периферии и меньше по центру, что позволяет сократить время сканирования и адекватную реконструкцию областей, близких к детектору, и всех областей плотных молочных желез (рис. 2).

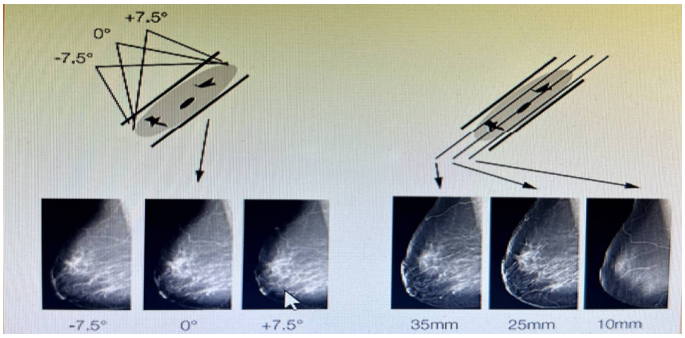


Рис. 2. Принцип работы томосинтеза.

Продолжительность послойного рентгена составляла 40 секунд и включала серию из 15 снимков (рис. 3) в режиме «остановка и снимок». Это обеспечивало преимущества в дозовой нагрузке и скорости обследования, гарантируя при этом максимальную резкость и четкость изображений. Время обработки снимков зависело от толщины компрессии ткани молочной железы и могло занимать до нескольких минут. При этом минимальное время обработки одного исследования с томосинтезом в краниокаудальной проекции составляло 45 секунд, после чего изображения отправлялись на рабочую станцию рентгенолога (рис. 4).

Ультразвуковое исследование МЖ проводились на аппарате Mindray DC-8 с линейным датчиком 5-13 мГц, что обеспечивало визуализацию в реальном режиме, далее оценивали в режиме допплера. В процессе работы изучены анатомические структуры тканей МЖ.

При наличии опухоли молочной железы сонография являлось дополнительным методом после томосинтеза. Сонография, которая осуществлялась в продольных и поперечных стандартных плоскостях сканирования (рис. 5), позволяла оценить топографию, размеры, объем, форму, границы, четкость контуров, эхогенность и также состояние подмышечных лимфатических узлов.

Сосудистую архитектонику опухоли изучали в режиме ЦДК-визуализации кровотока, основанного на регистрации скоростей движения крови исследуемого объекта (рис. 6).

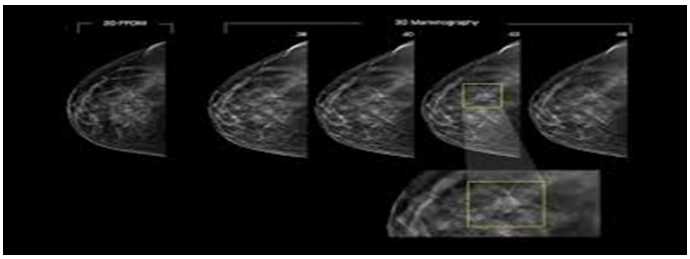


Рис. 3. Больная М., 45 лет. Послойный томосинтез МЖ.

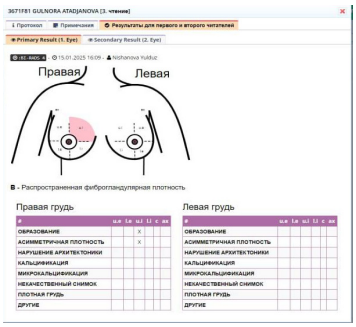


Рис. 4. Процесс и результаты маммоскрининга на рабочей станции врача.

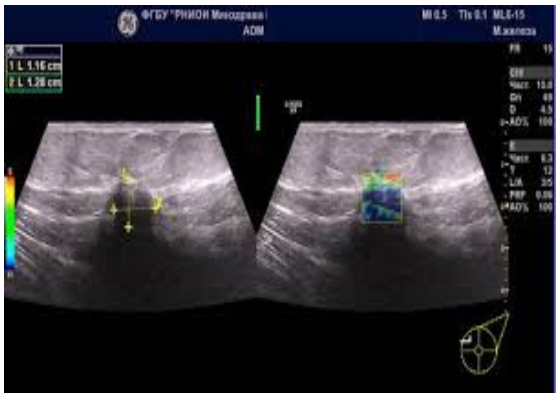


Рис. 5. Сонограмма больной З., 54 года. Правая МЖ. В верхненаружном квадранте определяется гипоэхогенное образование неправильной формы с бугристыми контурами размерами 2,3х3,1 см.

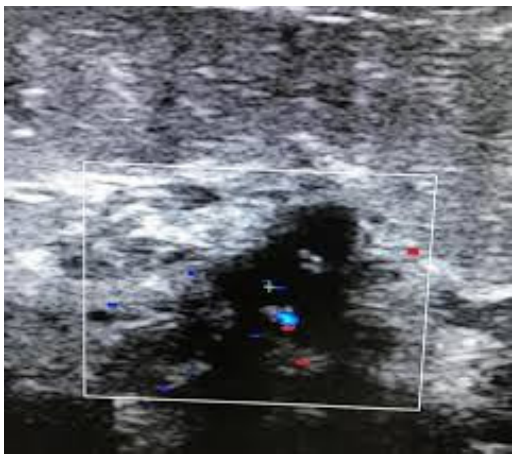


Рис. 6. Сонограмма – цветовое допплеровское картирование. Больная В., 51 год. В нижневнутреннем квадранте левой МЖ определяется образование неправильной формы с неровными контурами. Гиперваскуляризация. При морфологии – инвазивный протоковый рак.

Прицельная тонкоигольная ххх биопсия ТАБ опухоли молочной железы в настоящее время является неотъемлемой частью обследования. Прицельная ТАБ проводилась на аппарате Bard Magnum иглами G 14. Манипуляция производилась под УЗ-контролем непосредственно из выявленного узлового образования или участка, подозрительного на онкопроцесс. Полученный материал наносился на предметное стекло по возможности более тонким слоем с помощью шпателя или стекла со шлифованным краем. Готовые мазки направлялись на исследование в патоморфологическую лабораторию. Материалы высушивались на воздухе и окрашивались гематологическими красителями. Цитологические исследования проводились в лаборатории Сырдарьинского областного онкологического диспансера.

Оперативное лечение заключалось в секторальной резекции опухоли. В каждом случае проводилось гистологическое исследование операционного материала с окраской препаратов гематоксилином и эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно системе BI-RADS, женщины были распределены в зависимости от плотности ткани молочной железы: низкая плотность оценивалась при типах A и B, повышенная – при типах C и D. Плотность типа D определена у 151 (12,1%) пациентки, типа C – у 190 (15,2%), тип A с низкой рентгеновской плотностью наблюдался у 599 (47,9%) обследованных, тип B – у 310 (24,8%).

После комплексного обследования и морфологической верификации диагноза женщины были разделены на три группы. Злокачественные новообразования (ЗНО) диагностированы у 41 обследованной женщины (1-я гр.), доброкачественные опухоли (ДО) – у 139 (2-я гр.), другие заболевания МЖ – у 72 (3-я гр.) (табл. 2).

Таблица 2

Морфологические виды образований МЖ

Гистологическая верификация	Число больных, асб. (%)
Злокачественный процесс: - инвазивный-протоковый рак - инвазивный-дольковый рак - отечно-инфильтративный рак - медуллярный рак - муцинозный рак	 25 (16,7) 11 (7,3) 2 (1,3) 2 (1,3) 1 (0,7)
Итого	41 (16,3)
Доброкачественный процесс - фиброаденома - липома - фибролипома	 87 (62,6) 9 (6,5) 43 (30,9)
Итого	139 (55,1)
Другие заболевания: - киста -локальный фиброз*	 34 (47,3) 38 (52,7)
Итого	72 (28,6)
Всего	252 (100,0)

Примечание. * Локальный фиброз – уплотненные дольки, внутри имеются сосудистые сплетения.

Как видно из таблицы 2, у большинства больных РМЖ по гистологической форме выявлен инвазивно-протоковый рак (16,7%), реже встречался инвазивно-дольковый рак (7,3%) и другие формы (1,3 и 0,7%).

В группу с ДО были включены пациентки с чаще встречающимися формами опухоли в виде фиброаденомы и фибролипомы.

Среди других заболеваний молочной железы чаще встречался локальный фиброз (52,7%).

Распределение пациенток 1-й группы в зависимости от результатов гистологии представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных РМЖ в зависимости локализации опухоли

Локализация опухоли, квадрант	Правая МЖ, n=20	Левая МЖ, n=21
Верхненаружный	6	6
Верхневнутренней	4	4
Нижненаружный	6	6
Нижневнутренний	3	4
Центральный	1	1
Всего	41	

Распределение пациенток со ЗНО на основании классификации опухоли TNM показано в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных со ЗНО в зависимости от стадии по TNM

TNM	Число больных, абс. (%)
T1N0M0	7 (17,1)
T2N0M0	12 (29,3)
T2N1M0	19 (46,3)
T2N2M0	2 (4,9)
T3N2M0	1 (2,4)
Всего	41 (100,0)

Из таблицы 4 видно, что T2N1M0 стадия встречалась в 46,3% случаев, T2N0M0 – в 29,3%, T2N0M0 – в 17,1%.

Как показали результаты морфологической верификации злокачественных новообразований, все больные имели степень дифференциации G, в том числе G1 – 11 (26,8), G2 – 22 (53,7%), G3 – 8 (19,5%).

Пальпируемые образования обнаружены у 57 (22,6%) женщин, непальпируемые – у 39 (15,4%), среди них 43 были доброкачественными и 19 – злокачественными. Размер образований варьировал от 0,37 до 4,7 см. У 91 (36,1%) пациентки была проведена морфологическая верификация. Снимки были классифицированы по системе BI-RADS: BI-RADS 0 – 1,9% (n=24), BI-RADS 1 – 54,0% (n=675), BI-RADS 2 – 32,0% (n=400), BI-RADS 4 – 11,2% (n=140), BI-RADS 5 – 0,88% (n=11).

В 61 случае заключения были изменены в процессе дополнительного томосинтеза, что привело к повышению порядка группы, одно из изменений было ошибочным. В 53 случаях результаты изменились в сторону снижения порядка группы, что позволило снизить частоту гипо- и гипердиагностики, а также количество неоправданных инвазивных вмешательств. Что касается информативности метода, то в 11 случаях были получены ложноположительные заключения, в 4 – ложноотрицательные. В 1 случае участок перестройки структуры был достоверно определен только в прямой проекции, в то время как в косой и боковой проекциях он не визуализировался. В 2 случаях наблюдался рентгенонегативный рак в виде гетерогенных микрокальцинатов на площади до 5 мм. Редкая локализация рака, расположенного «между» крупными кистами, была выявлена на сонограмме, которая показала отражение структур с разной плотностью, в то время как на маммограммах перестройка структуры была трудно различима.

Сонографически негативные изменения были обнаружены у 21 (8,3%) из 252 женщин, у которых выявлены мелкие интрамаммарные лимфоузлы и участки локального фиброза, которые трудно дифференцировать на УЗИ. При анализе результатов комплексных исследований (РМГ, КТ, УЗИ и гистологическое исследование) в 8 из 91 (8,8%) случая были выявлены расхождения, что связано с неспецифическими проявлениями опухоли. На послойных срезах ткани молочной железы в 3 случаях подозрительные дистрофические микрокальцинаты (BI-RADS 4) оказались доброкачественным фиброзклерозом. Также из 6 случаев с подозрением на рак были диагностированы локализованный фиброз (3), фибролипома (2) и липома (1).

Для определения эффективности метода было подсчитано количество совпадений заключений по категориям BI-RADS 0, 4, 5 (требующих дообследования). Из 91 пациентки рак был гистологически подтвержден у 41. По результатам рентгенологического томосинтеза выявлены 36 истинно положительных случаев, 7 ложноположительных случаев, 45 истинно отрицательных случаев и 3 ложноотрицательных случая.

Клинический пример. Пациентке А., 51 год, выполнена стандартная ежегодная маммография в двух проекциях (рис. 7). РМГ. В верхненаружном квадранте левой молочной железы определяется участок асимметричной плотности с тяжами. Заключение BIRADS 0.

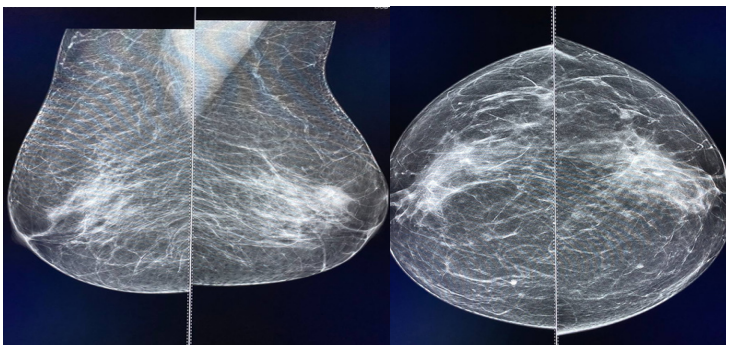


Рис. 7. Результат маммоскрининга. BIRADS 2.

При дообследовании выполнен томосинтез (рис. 8), на котором точно определялось образование до 12 мм в диаметре с перифокальной тяжистостью (BI-RADS 4).

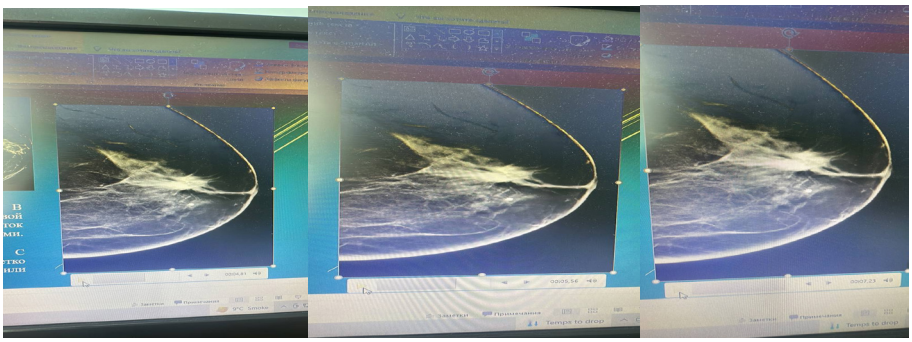


Рис. 8. Томосинтез МЖ. Та же больная. Заключение послойного томосинтеза BI-RADS 4. Морфологическая диагностика показала инвазивный протоковый рак G2.

В этом случае послойный рентген показал эффективность за счет исключения эффекта суммации тканей. В выявлении признаков опухоли доброкачественной и злокачественной природы он обладает большей точностью, что особенно важно при высокой рентгенологической плотности и асимметрии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, основными преимуществами послойного рентгена являются лучшая визуализация контуров и структуры, что позволило более точно определить размеры измененных участков и локализацию патологического процесса в 27,3% наблюдений. Увеличение точности диагностики достигается за счет исключения участков асимметричной плотности на плотном фоне, которые могли создавать ложное впечатление о нарушении архитектоники. Возможность дифференцировки структурных элементов на фоне высокой рентгенологической плотности способствовала дополнительному выявлению рака молочной железы в 3,3% случаев (n=5) и исключению подозрений на структурные изменения в 4% случаев (n=6). Благодаря более четкой визуализации контуров и структуры образования, протяженности инвазии и более точному определению размеров уточнить диагноз удалось у 22 пациенток.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность томосинтеза при раке молочной железы составила 95% (82,4-97,1%), специфичность – 88,5% (80,6-93,5%), а диагностическая точность – 90,0% (83,8-94,0%). Результаты томосинтеза и учет морфологических особенностей опухоли помогают лучше определить природу опухоли и своевременно планировать лечение.

2. Разработанный алгоритм лучевой диагностики с использованием томосинтеза при подозрении опухоли молочной железы с высокой плотностью ткани молочной железы может значительно улучшить процесс диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Ю. Сложности дифференциальной диагностики непальпируемого образования молочной железы в амбулаторно-поликлинической практике/ // Радиология – практика. – 2016. – №5. – С. 47–52
2. Гажонова В.Е., Ефремова М.П., Дорохова Е.А. Современные методы неинвазивной лучевой диагностики рака молочной железы // РМЖ. – 2016. – №5. – С. 321–324.
3. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность); Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
4. Шершнева М.А. Роль и место современных радиологических и ультразвуковых технологий в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез: дис. … канд. мед. наук. – М., 2016. – С. 123-126.
5. Even-Sapir E., Golan,O. Menes T. et al. Breast Imaging Utilizing Dedicated Gamma Camera and 99mTc-MIBI: Experience at the Tel Aviv Medical Center and Review of the Literature Breast Imaging // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2016. – Vol. 46. – P. 286-293.
6. Green V.L. Mammographic Breast Density and Breast Cancer Risk: Implications of the Breast Density Legislation for Health Care Practitioners // Clin. Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 59, №2. – P. 419-438.
7. Tan H. Breast-specific gamma imaging with Tc-99m-sestamibi in the diagnosis of breast cancer and its semi quantitative index correlation with tumor 112 biologic markers, subtypes, and clinic pathologic characteristics // Nucl. Med. Commun. – 2016. – Vol. 37, №8. – P. 792-799.
8. Zhang Y., Ren H. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer // J. Cancer Res. Ther. 2017. – Vol. 13, №5. – P. 862-868.

ВИЧ-СПИД

УДК: 616.98 : 578.828.6 : 615.281 (575.1)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С НЕДАВНИМ ЗАРАЖЕНИЕМ

Казакова Е.И.[1]., Ибадуллаева Н.С.[1], Юлдашев Т.К.[2]
[1]Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент
[2]Республиканский центр по борьбе со СПИД, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. *Yaqinda infektsiyani yuqtirgan bemorlarda OIV-1 ning molekulyar- genetik xususiyatlarini o’rganish.*

Material va usullar. *Infektsiyani yuqtirish davomiyligi bo’yicha tadqiqot o’tkazish uchun 2024 yilda tashhis qo’yilgan OIV-1 bemorlarning 119 ta qon plazmasi namunalari tekshirililgan. Infektsiyani yuqtirish davomiyligi «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» diagnostik test to’plami («Diagnostik tizimlar», Novosibirsk, Rossiya) yordamida aniqlandi. Sekvenslash uchun AmpliSens® HIV-Resist-Seq to’plami (AmpliSens®, Rossiya) qo’llanilgan. Konsensus ketma-ketliklari Deona dasturi yordamida yeg’ilgan. Subtiplarning bioinformatika tahlili REGA onlayn vositasi yordamida amalga oshirildi va muhim mutatsiyalar Stenford universiteti tomonidan ishlab chiqilgan CPR vositasi yordamida tahlil qilindi.*

Natijalar. *Infektsiyani yuqtirish davomiyligi «erta» bo’lgan bemorlarning 21 ta namunasining genotiplarini tahlil qilinganda A1 subgenotipi va CRF-02_AG rekombinant shaklining taxminan teng taqsimlanishi tendentsiyasi saqlanishi kuzatildi. Shu bilan birga, F1 subtipi va D (19_cpx) rekombinant shaklining alohida holatlari aniqlandi. Dorilarga chidamlilik bilan bog’liq muhim mutatsiyalar aniqlanmadi.*

Xulosa. *Natijalar OIV tarqalishini nazorat qilish va profilaktika choralari samaradorligini baholashni yaxshilash uchun molekulyar-genetik monitoring muhimligini ta’kidlaydi.*

Kalit so‘zlar: *OIV-1, subtip, sekvenslash.*

SUMMARY

The aim of the study. *To study the molecular genetic characteristics of HIV-1 among patients with recent infection.*

Material and methods. *To conduct a study on the remoteness of infection, 119 blood plasma samples from HIV-1 patients diagnosed in 2024 were used. The remoteness of infection was determined using the diagnostic test system «DS-IFA-HIV-AT-SROK» («Diagnostic Systems», Novosibirsk, Russia). For sequencing, the «AmpliSens® HIV-Resist-Seq» kit (AmpliSens®, Russia) was used. The assembly of consensus sequences was collected using the «Deona» software. Bioinformatics analysis of subtypes was performed using the REGA online tool, and significant mutations were analyzed using the CPR tool developed by Stanford University.*

Results. *Analyzing the genotypes of 21 samples from patients with «early» infection, the tendency toward approximately equal distribution of subgenotype A1 and recombinant form CRF-02_AG was maintained. At the same time, isolated cases of subtype F1 and recombinant form D(19_cpx) were detected. Mutations associated with drug resistance were not detected.*

Conclusions. *The results highlight the importance of molecular genetic monitoring for controlling the spread of HIV and improving the assessment of the effectiveness of prevention measures.*

Keywords: *HIV-1, subtype, sequencing.*

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2022 года в мире насчитывалось 39 миллионов человек, живущих с ВИЧ-инфекцией [5]. С расширением доступа к современным методам профилактики, диагностики, лечения и ухода за ВИЧ-инфицированными, а также пациентами с оппортунистическими инфекциями, ВИЧ-инфекция из категории смертельно опасных заболеваний постепенно переходит в разряд контролируемых хронических болезней. Это стало возможным благодаря достижениям в антиретровирусной терапии (АРТ), позволяющим ВИЧ-инфицированным вести долгую и здоровую жизнь. В ответ на глобальный вызов ВИЧ-эпидемии, ВОЗ, Глобальный фонд и ЮНЭЙДС разработали стратегию 95-95-95, направленную на ликвидацию эпидемии к 2030 году. Согласно этой стратегии, 95% всех людей, живущих с ВИЧ, должны знать свой статус, 95% из них должны получать

антиретровирусную терапию, а 95% пациентов, находящихся на лечении, должны достичь вирусной супрессии, что снизит риск дальнейшей передачи инфекции и улучшит клинические исходы [9]. В 2022 году глобальные показатели составили 86%, 89% и 93% соответственно.

Однако, несмотря на значительные успехи в области диагностики и терапии ВИЧ-инфекции, изучение молекулярно-генетических особенностей вируса продолжает играть ключевую роль в совершенствовании методов профилактики и разработке диагностических тест-систем. Особое внимание заслуживает анализ молекулярно-генетических характеристик вируса среди пациентов с недавно зарегистрированным заражением. В таких случаях важно не только исследовать генетическую вариабельность вируса, но и его способности к мутациям и адаптации, что влияет на эффективность проводимой терапии и распространение вируса. Глубокое понимание молекулярно-генетической картины ВИЧ-1 среди недавно инфицированных пациентов способствует разработке более точных и эффективных методов борьбы с инфекцией и улучшению эпидемиологической ситуации.

Выявление случаев раннего инфицирования ВИЧ может стать важным дополнением к основным эпидемиологическим параметрам, таким как заболеваемость и пораженность. Этот показатель позволит более точно и оперативно оценивать скорость распространения эпидемии по сравнению с традиционно используемыми индикаторами. Полученные данные могут быть использованы в качестве критерия для оценки эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых на территории страны.

Для оценки динамики инфекционного процесса важным является не только общее количество инфицированных пациентов или показатели распространенности и пораженности населения, но и число новых случаев заражения в определенный период времени [2]. Как показано в исследованиях J. Eaton и T. Hallett [3], динамика инцидентов не всегда коррелирует с показателями распространенности ВИЧ-инфекции среди населения. В дополнение к этому, молекулярно-генетический мониторинг в системе эпидемиологического надзора, включающий исследования на давность заражения, может предоставить возможность перейти от филогенетического анализа субтипов и резистентных штаммов ВИЧ [1] к более детализированным филодинамическим исследованиям [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить молекулярно-генетические характеристики ВИЧ-1 среди пациентов с недавним заражением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования на давность заражения были использованы 119 образцов плазмы крови от пациентов с ВИЧ-1 с диагнозом, установленным в 2024 году. Для определения давности заражения использовали диагностическую тест-систему «ДС-ИФА-ВИЧ-АТ-СРОК» («Диагностические системы», Новосибирск, Россия) предназначенная для определения вероятных сроков заражения вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) и ВИЧ-1 группы О в сыворотке (плазме) крови человека. Исследование образцов сывороток/плазмы крови с использованием данной тест-системы позволяет с высокой вероятностью классифицировать давность инфицирования на 2 категории: до 9 месяцев и после 9 месяцев от момента заражения. Для проведения секвенирования по методу Сэнгера образцов с установленным результатом «раннее заражение» использовался набор, предназначенный для выявления мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ для генов протеазы и обратной ревертазы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (АмплиСенс®, Россия) согласно инструкции производителя. Секвенирование проводилось на приборе Applied Biosystems 3500 с использованием стандартного протокола. Для сборки консенсусных последовательностей использовали ПО «Деона». Биоинформатический анализ субтипов проводился с использованием онлайн инструмента REGA, для анализа значимых мутаций использовался инструмент CPR разработанный Стэнфордским Университетом.

Секвенирование проводилось в отделе секвенирования генома вируса и человека НИИ Вирусологии. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 2024 года на базе Республиканского Центра по борьбе со СПИД были собраны 119 образцов плазмы крови от АРВТ-наивных пациентов. По результатам исследования давности заражения среди 119 обследованных лиц у 17,6% было определено как «раннее» заражение или срок от момента инфициоапния менее 9 месяцев (21 случай), в то время как у 82,4% - «позднее» заражение или срок от момента заражения более 9 месяцев (98 случаев). Секвенирование генов протеазы и обратной транскриптазы по методу Сэнгера было проведено в 21 образце с «ранним» заражением. Были получены консенсусы удовлетворительного качества длиной от 636 до 1296 п.о. Далее был проведен биоинформатический анализ данных секвенирования генов протеазы и обратной ревертазы который позволил определить субтип ВИЧ-1 и оценить наличие мутаций лекарственной устойчивости.

По результатам анализа субтипов при помощи онлайн инструмента REGA преимущественно были выявлен субтип ВИЧ-1 A1 и циркулирующая рекомбиантная форма CRF-02_AG, превалирующие в нашем регионе [7] (рис.1)

В четырех случаях не удалось определить генотип ВИЧ-1 при помощи используемого инструмента. Это может быть связано как с качеством полученного

консенсуса, так и с его длинной или молекулярно-генетическими характеристиками, такими как рекомбинация. В таких случаях для определения генотипа требуется дополнительное проведение секвенирования области генов Env и Gag.

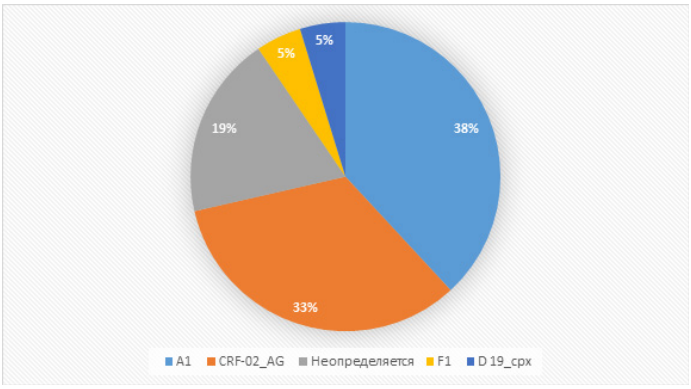


Рис. 1. Распределение генотипов.

В одном случае был выявлен образец субгенотипа F1, который широко выявляется в мире, но в единичных случаях [8]. О случаях выявления данного субгенотипа сообщалось в Центральной Африке, Южной Америке(Бразилии) и Европе (Румынии).

Также в одном случае была выявлена рекомбинантная форма субтипа D (19_ cpx), о случаях которого сообщалось на Кубе и случаи которого были ассоциированы с быстрым прогрессом ВИЧ-инфекции в стадию СПИД [6]. На рисунке 2 показан рекомбинантный профиль данного образца.

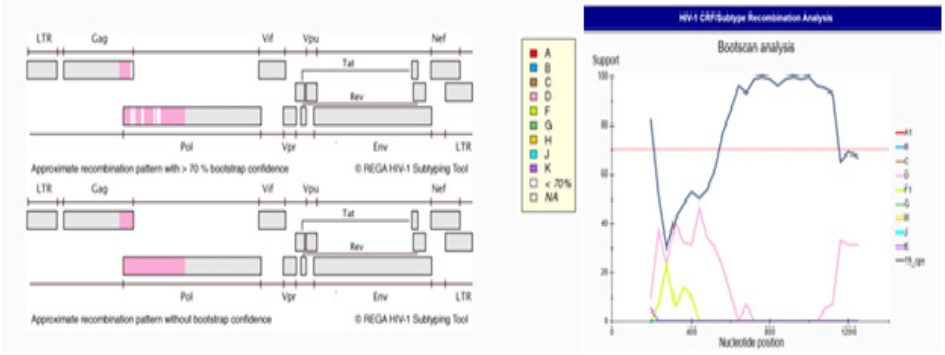


Рис.2. Анализ рекомбинации субтипа D (19_ cpx).

Проведенный анализ субтипов был необходим, в том числе и для оценки мутаций лекарственной устойчивости, которые могут различаться в зависимости от генотипа. Для проведения анализа мутаций лекарственной устойчивости был использован инструмент CPR разработанный Стэнфордским Университетом. Однако в 21 исследованном образце не было выявлено ни одной SDRM (мутации лекарственной устойчивости, подлежащей мониторингу). Данный результат свидетельствует о том, что уровень трансмиссивной первичной лекарственной устойчивости является нулевым и это хороший прогностический признак для оценки уровня первичной лекарственной устойчивости в целом.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-1 среди пациентов с недавним заражением было выявлено преобладание субтипа A1 и циркулирующей рекомбинантной формы CRF-02_AG что подтверждает локальные эпидемиологические тенденции и характер генетической распространенности вируса продемонстрированные в предыдущих исследованиях. Отсутствие мутаций лекарственной устойчивости выявленное в исследовании показало, что на данный момент уровень первичной трансмиссивной устойчивости к антиретровирусным препаратам в исследуемой группе является нулевым. Результаты исследования подчеркивают важность молекулярно-генетического мониторинга в эпидемиологическом контроле за распространением ВИЧ-инфекции. Включение анализа давности заражения и генетической картины вируса в мониторинг может улучшить прогнозирование эпидемической ситуации, а также помочь в более точной оценке воздействия проводимых профилактических мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лаповок И.А., Казеннова Е.В., Кандрушин Е.В., Баженов А.И., и др. Сравнительный анализ лабораторных методов дифференциальной диагно-

стики ранней ВИЧ-инфекции. Вопросы вирусологии. - 2008. - №5. - С.46-49.
2. Опыт использования теста для определения давности заражения в диагностическом алгоритме ВИЧ-инфекции. Инфекция и иммунитет. -2012. - №2(1-2). - С.420.
3. Eaton J.W., Hallett T.B. Why the proportion of transmission during early-stage HIV infection does not predict the long-term impact of treatment on HIV incidence. Proc. Natl. Acad. Sci. - 2014. - Vol.111(45). - P.16202-16207.
4. Hattori J., Shiino T., Gatanaga H., Yoshida S., et al. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. Antiviral Res. - 2010. -Vol.88 (1). - P.72-79.
5. https://www.who.int
6. Kouri V., Khouri R., Alemán Y., Abrahantes Y., et al. CRF19_cpx is an Evolutionary fit HIV-1 Variant Strongly Associated With Rapid Progression to AIDS in Cuba. EBioMedicine. 2015. - Vol.2(3). - P.244-254. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.015.
7. Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 genetic variants circulating in the countries of Eastern European and Central Asia in 2010-2019. Journal Epidemiology and Infectious Diseases. - 2022. - No.3. - P. 31-40.
8. Silva GPSA., Oliveira RC., de Souza JSM., Giovanetti M., et al. Tracing the relationship among HIV-1 sub-subtype F1 strains: a phylodynamic perspective. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2023. - Vol.117:e220109. doi: 10.1590/0074-02760220109. PMID: 36700579; PMCID: PMC9870255.
9. UNAIDS «Глобальная стратегия по СПИДу на 2021-2026 годы». https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-strategy-2021-2026_ru.pdf

УДК: 616.98:178.828.6:612.017-056.43

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ И БЕЗ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Сафиуллин А.И.[1], Папина Е.С.[1], Мирахмедова Н.Н.[2], Залялиева М.В.[2]
[1]Республиканский центр по борьбе со СПИД,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Мақолада ОИВ билан касалланган ва турли босқичларда бўлган 183 нафар беморларнинг оппортунистик ва бирга кечувчи касалликларнинг тадқиқот натижалари тақдим этилди. Антиретровирус терапия (АРВТ) олган ва АРВТ олмаган 89 нафар болалар (7-14 еш) ва 94 нафар (22-48 ёш) катта ёшли беморлар клиник- лаборатор текширувдан ўтказилди. АРВ терапия вирус юкламани пасайишига, CD4+ -лимфоцитлар миқдорини кўпайишига, иммунитетнинг бузилган бўғимларини тикланишига сабаб бўлди. АРВТ олган ва олмаган ва касалликни 3 ва 4 босқичидаги катта ешлик беморларда кўп ҳолатларда тери ва шиллиқ қаватларни (132%), ош-қозон ва ичак трактини (55,3%), бронх- ўпка (42,6%) ва марказий нерв (28,0%) тизимларини хасталаниши кузатилди. 3 ва 4 босқичдаги болаларда кўп ҳолларда анемия (84%), бронх-ўпка тизимини қайталанувчан инфекцияси (56,9%), тери ва шиллиқ қаватларни шикастланиши (142,3%) қайд этилди. АРВТ катта ешлик беморларда оппртунистик инфекцияларни 2,2 баравар пасайишига олиб келди, болаларда эса 8,1 баробарга касалланишни пасайтирди.

Калит сўзлар: *ОИВ, клиник кўринишлар, ОИВ босқичлари, АРВ терапия, болалар, катталар.*

SUMMARY

The article presents the results of studies of opportunistic and concomitant diseases in 183 HIV-infected patients at different stages of the disease. Was conducted clinical and laboratory examination of 89 children (7-14 years old) and 94 adults (22-48 years old) with and without ARVT. ARV therapy contributed to a decrease in viral load, the growth of CD4+ lymphocytes, and the restoration of impaired links of immunity. With and without ARVT most often observed in adults at stages 3 and 4 of the disease lesions of the skin and mucous membranes (132%), gastrointestinal tract (55.3%), bronchopulmonary system (42.6%) and central nervous system (28.0%). There were more often reported in children at stages 3 and 4 anemia (84%), recurrent infections of the bronchopulmonary system (56.9%), skin and mucous membrane lesions (142.3%). It has been shown that ARVT helps to reduce opportunistic infections in adults by 2.2 times, and in children by 8.1 times.

Keywords: *HIV, clinical manifestations, stages of HIV, ARV therapy, children, adults.*

Несмотря на все достижения биологии и медицины, ВИЧ-инфекция представляет серьёзную угрозу развития человечества. Происходящая смена доминирующего пути передачи ВИЧ за границы группы риска привела к росту распространения ВИЧ-инфекции на все слои населения. Особую опасность ВИЧ-инфекция представляет для детей. Острая ВИЧ-инфекция часто остаётся нераспознанной из-за сходства ее проявлений с симптомами гриппа и других распространённых инфекций, у части больных они протекают бессимптомно. В течении нескольких лет, (от года до 8, иногда больше) человек может себя считать здоровым и вести обычный образ жизни, являясь в тоже время источником инфекции. Механизм иммунного повреждения – ключевой вопрос патогенеза ВИЧ-инфекции. Именно СД4-Т-лимфоциты избирательно поражаются ВИЧ. Репликация вируса ведет к выпадению функции инфицированных СД4- клеток, развитию иммунодефицита и в дальнейшем к запрограммированной клеточной гибели. При этом, чем активнее в функциональном отношении СД4 клетки, тем выше процесс репродукции вируса и его дальнейшее распространение в организме. На фоне прогрессирующего иммунодефицита происходит развитие различных инфекций: вирусной, бактериальной, грибковой природы, которые вначале протекают благоприятно и купируются обычными терапевтическими средствами. Затем эти заболевания становятся более глубокими и уже не реагируют на стандартные методы лечения, приобретая упорный, затяжной характер даже на фоне АРВТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинических проявлений оппортунистических инфекций у детей и взрослых на разных стадиях ВИЧ-инфекции на фоне и без АРВТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 183 ВИЧ- инфицированных, находящихся на учёте в Республиканском центре по борьбе со СПИДом. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с приказом МЗ РУз №81 от 04.03.2015 г. (Национальный клинический протокол). Иммунологические исследования СД4 клеток проводили в лаборатории Республиканского центра по борьбе со СПИД на проточном спектрофлюориметре. Обследованные пациенты были разделены в зависимости от стадии заболевания на группы - по 4 стадиям ВИЧ-инфекции и по возрастам: дети младшего школьного возраста и взрослые. 94 (48,6%) человека составляли взрослые, из них 46 мужчин (25,1%) и 48 – женщины (26,2%), и 89 (51,4%) - дети, из которых 54 (29,5%) –мальчики и 35 (19,1%) - девочки на разных стадиях заболевания с различными сопутствующими заболеваниями и оппортунистическими инфекциями. Возраст взрослых больных колебался в пределах 22-48 лет, средний возраст составил 40,2±1,65 лет. Возраст детей колебался в пределах 7-14 лет, средний возраст составил 11±3,9 лет. Взрослых на АРВТ было 64 человека, без АРВТ - 30 человек, детей на АРВТ находилось 68, не принимающих - 21 ребенок. Всем пациентам проводили общеклинические обследования, обращали внимание на жалобы, перенесенные и сопутствующие заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ перенесенных заболеваний по органам среди взрослых пациентов (n=94) показал, что наибольшее количество их наблюдалось со стороны кожи и слизистых (132%): у 48% на АРВТ и 84% без АРВТ, у 41,4% - на 2-ой стадии, у 49,1 на 3-й стадии и у 42,2% на 4-ой стадии. Поражения желудочно-кишечного тракта выявлялись у 55,3%: у 13,8% пациентов на II стадии заболевания, у 20,2 % – на III стадии, у 21,3 % – на IV стадии. Хронический гепатит неясной этиологии наблюдался у 12,8% пациентов на II стадии, у 11,7% на III и IV стадиях заболевания. Диарея неясной этиологии имела место у 1,1% на II стадии заболевания, у 8,5% на III стадии и у 9,6% на IV стадии. Заболевания бронхолегочной системы на II стадии выявлены у 42,6% обследованных, на III стадии – у 25,5%, на IV стадии – у 21,3%. При этом на II стадии больше было рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей - 23,4%, а хронический бронхит встречался в 19,1% случаев, а на III и IV стадиях возрастал удельный вес хронического бронхита – 13,1 и 12,8% соответственно. Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей наблюдались в 23,4% случаев на II стадии, на III стадии у 11,7%, а на IV стадии у 8,5. У 3,2% больных с IV стадией имела место пневмоцистная пневмония. Следует также отметить, что наблюдались случаи туберкулеза в анамнезе, преимущественно легких: на III и IV – у 8,5%. Анемия различной степени наблюдалась в среднем у 45,7% ВИЧ-инфицированных взрослых, на 1 стадии у 2,1%, на 2 стадии у 23,4%, на 3 стадии – у 12,8% и на 4 стадии у 7,4% пациентов.

Из других поражений наиболее значимым был оральный или орофарингеальный кандидоз, выявленный в 21,3% случаев, на II стадии у 3,2% обследованных, у 10,6% на III и у 8,1% на IV стадии. Кандидоз пищевода выявлен только в 4ой стадии у 2,1% случаев в группе не принимающих АРВТ. У 3,2% больных в IV стадии обнаружен выраженный микоз стоп. Афтозный стоматит отмечался у 31,9% больных, 16% больных со II стадией, у 8,5% с III стадией и у 7,4% с IV стадией. Ангулярный хейлит отмечался в 25,5% случаев, у 7,4% больных со II стадией, у 9,6% с III стадией и у 8,5% с IV стадией. У 2,1% отмечено волосистая лейкоплакия языка на 3 стадии болезни. Практически во всех стадиях наблюдался Herpes zoster: у 19,3% больных: у 11,7% во II стадии, у 4,4% в III стадии, у 3,2% в IV стадии. Простой герпес отмечен в 13,8% случаев, чаще проявлялся в III стадии – у 9,6%, во II стадии – было у 1,1%, в IV стадии – у 3,2% (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Относительные показатели клинических проявлений ВИЧ (органные) на фоне и без АРВТ на разных стадиях заболевания у взрослых

Проявления ВИЧ инфекции у взрослых (n=94)	1 стадия (n=26)		2 стадия (n=38)		3 стадия (n=18)		4 стадия (n=12)	
	на АРВТ (n=18)	без АРВТ (n=8)	на АРВТ (n=30)	без АРВТ (n=8)	на АРВТ (n=11)	без АРВТ (n=7)	на АРВТ (n=5)	без АРВТ (n=7)
Лимфоаденопатия	4,3	2,1	8,5	4,3	4,5	8,5	4,3	8,5
Поражение дыхательной системы	0	0	10	14,9	18	18,1	11,7	21,2
Поражения кожи и слизистых	0	0	19,1	22,3	23,5	29,9	8,5	34,6
Поражения ЖКТ	0	0	5,3	8,5	7,9	11,2	0	12,8
Поражения ЦНС	12,4	15,3	14	26,4	7,4	5,3	3,2	4,3
Анемия	0	2,1	17	6,4	4,3	3,2	1,1	2,1
Лихорадка	0	0	5,3	3,2	65,6	76,2	28,8	83,5
Всего	16,7	19,5	79,2	86	6,0	10,9	5,8	11,9
Среднее количество проявлений	0,9	2,4	2,6	10,8	6,5	12,4	7,7	13,5

Также часто встречались случаи неврологических изменений со стороны центральной нервной системы в 18%, а случаи энцефалопатии наблюдались в 10% случаях.

Рис. 1. Средние значения клинических проявлений ВИЧ на фоне и без АРВТ на разных стадиях заболевания у взрослых.

Полученные нами данные по распространенности и частоте оппортунистических инфекций совпадает с литературными [1,2,3,4,6,7,10,11,12].

АРВТ значительно снизила уровень вирусной нагрузки и увеличила абсолютные показатели CD4+-лимфоцитов, что было отмечено нами ранее [8]. На рис. 1 представлены результаты обследования клинических проявлений ВИЧ- инфекции на фоне и без АРВТ. Как видно из представленных данных АРВТ значительно улучшало состояние и качество жизни ВИЧ- инфицированных на всех стадиях болезни.

Из числа обследованных детей с ВИЧ-инфекцией на всех стадиях болезни среди перенесенных заболеваний чаще всего регистрировались анемии - 84% и хронические гепатиты – 67%. Среди проявлений ВИЧ-инфекции отмечались персистирующая генерализованная лимфоаденопатия – 48,9%, рецидивирующая инфекция нижних дыхательных путей – 47,9%, орофарингиальный кандидоз – 37,1%, рецидивирующая герпетическая инфекция – 34,83%, лихорадка неясной этиологии – 34,8%, гепатоспленомегалия – 32,6%, афтозный стоматит – 28,1%, также в ходе обследования были выявлены ХВГС у 9% обследованных детей с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-кардиомиопатия отмечена у 9% детей, рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей отмечалась у 9%. Дерматиты были у 5,6% детей. Проявления в виде инфекций, вызванных вирусом папилломы человека, онихомикозы, ангулярного хейлита и пневмоцистной пневмонии возникали с одинаковой частотой в 2,2% случаев, в основном на последней стадии ВИЧ-инфекции в группе без АРВТ (Табл. 2, рис. 2).

Наиболее частым сопутствующим заболеванием в 1 стадии болезни у детей в основном была персистирующая генерализованная лимфоаденомпатия – 8,5%. 2 стадия проявлялась в виде снижения массы тела, не зависящая от приёма пищи – 10,7%, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в 9% случаев, поражения кожных покровов и слизистых оболочек (дерматиты – 4%, микозы кожи – 1,1%, поражения слизистых – стоматиты – 10,6%), герпесом Zoster – 3,9%. В 3 стадии болезни наблюдались выраженные клинические проявления оппортунистических состояний: из них персистирующая генерализованная лимфоаденомпатия – 18%, лихорадка неясной этиологии – 23,1%, гепатоспленомегалия – 21,7% сильная потеря массы тела – 17,4%, герпетические инфекции – 10,2%, хроническая диарея неясной этиологии – 7,5% случаев. ВИЧ-инфекция у детей на данном этапе сопровождалась неврологическими нарушениями – 7,7%, отмечались периферическая нейропатия – 2,4%, ухудшение памяти – 5,3%.

Отмечались рецидивирующий кандидоз полости рта - 6,2%, простой и опоясывающий герпес – 7,6%, инфекции, вызванные ВПЧ – 11,1%, стоматиты – 18,7%. При 4 стадии (стадия СПИДа) с наибольшей частотой выявлены проявления тяжелых оппортунистических заболеваний, таких как хроническая диарея невыясненной этиологии – 12,5%, сильное похудение, вплоть до кахексии - 15,8%, поражение кожи – 15,4% и слизистых полости рта – 13,9%, оральный кандидоз – 13,9%, ВИЧ-кардиомиопатия – 9%, ВИЧ-энцефалопатия – 7,7%, стоматиты – 4,8% и инфекция простого герпеса 1,5%.

Таблица2

Относительные показатели клинических проявлений ВИЧ (органные) на фоне и без АРВТ на разных стадиях заболевания у детей

Проявления ВИЧ инфекции у детей (n=89)	1 стадия (n=18)		2 стадия (n=20)		3 стадия (n=26)		4 стадия (n=25)	
	на АРВТ (n=8)	без АРВТ (n=10)	на АРВТ (n=16)	без АРВТ (n=4)	на АРВТ (n=22)	без АРВТ (n=4)	на АРВТ (n=22)	без АРВТ (n=3)
Лимфоаденопатия	4,4	23,8	7,4	9,5	0	0	0	0
Поражение дыхательной системы	0	0	8,8	14,3	20,6	28,6	14,7	28,6
Поражения кожи и слизистых	0	0	13,2	19	29,4	48,1	8,8	23,8
Поражения ЦНС	0	0	0	4,8	2,9	4,8	11,8	14,3
Анемия	0	0	10,3	14,3	14,7	9,5	20,6	14,3
Лихорадка	0	0	2,9	14,3	8,8	14,3	8,8	9,5
Всего	4,4	23,8	42,6	76,2	76,4	105,3	64,7	90,5
Среднее количество проявлений	0,6	2,4	2,7	19,1	3,5	26,3	2,9	30,2

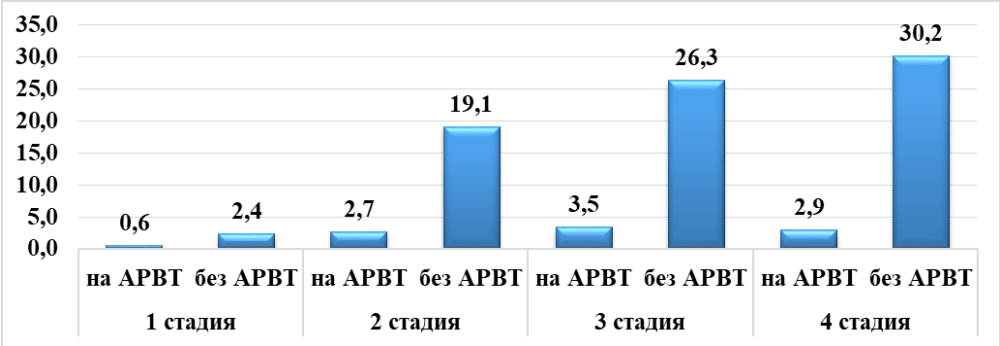


Рис. 2. Средние значения клинических проявлений ВИЧ на фоне и без АРВТ на разных стадиях заболевания у детей.

По нашим данным АРВ терапия в 7 раз снижала развитие оппортунистических инфекций у детей.

Значительное место в проявлениях при ВИЧ у взрослых и детей занимали оральные поражения (рис. 3). Оральный или орофарингиальный кандидоз занял первое место среди всех оральных поражений и составил – 46,6% случаев. Далее по распространенности среди всех проявлений обнаружены стоматиты – 41,5% и из большого количества проявлений наблюдался ангулярный хейлит – 38,8% всех случаев. Также среди поражений слизистых отмечались случаи рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей – 22,4%, лабиальный герпес – 19,1% и волосистая лейкоплакия языка в 2,1% случаев.

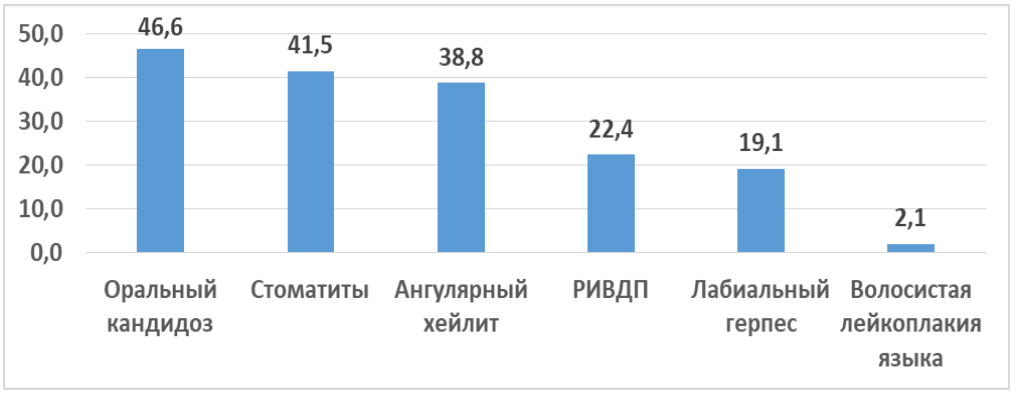


Рис. 3. Оральные поражения при ВИЧ-инфекции в %.

Распространённость и частота заболеваний соответствовала литературным данным [4,5,6,9].

На каждого взрослого ЛЖВ, не принимающего АРВТ в среднем приходилось 8 сопутствующих заболеваний, тогда как на каждого ЛЖВ, получающего АРВТ, этот показатель составил 2,7. На каждого ребенка с ВИЧ-инфекцией, не принимающего АРВТ в среднем приходилось 4 сопутствующих заболевания, а для получающего АРВТ ребенка с ВИЧ-инфекцией, этот показатель составил 2,4.

ВЫВОД

Таким образом, взрослые ЛЖВ, не принимавшие АРВТ - в 2,2 раза, а дети с ВИЧ-инфекцией - в 8,1 раза чаще страдали сопутствующими заболеваниями, вызванными оппортунистическими инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байжанов А.К., Анализ встречаемости оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией. //Ж. «Инфек.иммунитет и фармакол.». – 2015, – №4, – С.153-156.
2. Бегишева Р.Р, Сафиуллин А.И., Мирахмедова Н.Н., Залялиева М.В. «Показатели CD4+-лимфоцитов и ряда гормонов у ЛЖВ при оппортунистических инфекциях». АН РУЗ, Ташкент-2019 г
3. Бузунова С.А., Торопов С.Э., Сизов А.А., Быков С.А., Валихова С.С., Рассохин В.В. Анализ сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции. //Тезисы IV Конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии.– 2016, –С.200-201.
4. Гранитов В.М. ВИЧ-инфекция. СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии. М. – 2008.– С.203
5. Денисенко В.Б., Симованян Э.Н., Лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей. Ж.Детские инфекции. – 2013.– №1. – С.8-11.
6. Доскожаева С.Т. Характеристика часто встречающихся вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции. //Вестник АГИУВ.– 2013.– №2. – С.12-13.
7. Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королева Л.Я., Камчатнов П.Р. Характеристика часто встречающихся вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций при ВИЧ–инфекции. //Ж. Неврологии и психиатрии. Москва. – 2015, – №3. – С. 89-93.
8. Залялиева М.В., Бегишева Р.Р., Мирахмедова Н.Н. Влияние АРВТ на показатели СД4 лимфоцитов и взаимосвязи между ними. //Журн. теорет. и клинич. медицины. – 2022 г. –№4. – С. 160.
9. Кулабухова Е.И., Кравченко А.В,, Зимина В.Н., Покровский А.В. Генетические маркеры прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития вторичных заболеваний// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.– 2016. – №3. – С.41-48.
10. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа;. 2020: 696.
11. Рахманова А.Г., Лобзин Ю.В., Степанова Е.В., Романова Е.И., Евсеева И.Д., Гуркало Г.М., Бурова Н.В.. Удельный вес микозов в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ/СПИДом. //Проблемы медицинской микологии.– 2004.– Т.6, №1. – С.9-12.
12. Сабитова Р.Я. Изменения иммунограммы и особенности клинических проявлений при тяжелой внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицирвоанных. Ж.Практическая медицина.- М.,№6 (61) сентябрь 2012, с.43-46.

УДК: 616-039.4: 616-002.5: 612.017.1: 616.97 (575.1)

ОСОБЕННОСТИ ПУТЕЙ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТБ РЕСПУБЛИКИ КАРАКАЛПАКСТАН

Урунова Д. М.[1,2], Уббиниязова К.Т.[1,2], Ахмеджанова З.И.[3]
[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний,
[2]Ташкентская медицинская академия,
[3]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Qoraqalpog’iston Respublikasining turli hududlarida OIV/sil ko- infeksiyasi bilan kasallangan bemorlar o’rtasida OIV infeksiyasining yuqish yo’llari xususiyatlari va farqlarini o’rganish.*

Materiallar va usullar. *Tadqiqot OIV/Sil koinfeksiyasi bo’yicha 2008-2022 yillar davomida Respublika OITSga qarshi kurashish markazida dispanser nazoratida turgan bemorlarning ambulator kartalar tahliliga asoslangan. Bemorlarning yuqish yo’llari (jinsiy, parenteral, vertikal, tibbiyotga oid bo’lmagan parenteral, noma’lum) Qoraqalpog’istonning to’rt – G’arbiy, Shimoliy, Markaziy va Janubiy hududlarida tahlil qilindi. Tadqiqotda Pirsonning χ-kvadrat metodi (p<0,05) qo’llanilib, statistic ahamiyatga ega bo’lgan farqlar aniqlandi. Bemorlarning o’rtacha yoshi 40 ± 11 yoshni (18 dan 70 yoshgacha) tashkil qildi.*

Tadqiqot natijalari. *G’arbiy hududda asosiy yuqish yo’li sifatida jinsiy yo’l (71,4%) kuzatildi, parenteral (14,3%) va noma’lum yo’llar (14,3%) holatlari ham qayd etildi. Shimoliy hududda jinsiy yo’l 100% holatlarni tashkil qildi. Markaziy hududda jinsiy yo’l 71,0%ga yetdi, parenteral (6,5%), tibbiyotga oid bo’lmagan parenteral (3,2%) va noma’lum yo’llar (9,7%) nisbatan kam kuzatildi. Janubiy hududda 61,0% holatlar jinsiy yo’l bilan bog’liq bo’lsa, kasallik yuqtirganlarning sezilarli qismi (33,8%) inyeksion narkotiklarni iste’mol qiluvchilar ekanligi aniqlandi. Hududlar o’rtasida statistic ahamiyatga ega farqlar aniqlangan (p= 0,031). Ayollar orasida asosiy yuqish yo’li jinsiy yo’l ekanligi (92,3%), erkaklar orasida esa yuqish yo’li ko’proq inyeksion narkotiklar orqali ekanligi aniqlandi (33,3%).*

Kalit so’zlar: *OIV, OIV/Sil koinfeksiyasi, yuqish yo’llari, jinsiy yo’l, inyeksion narkotiklar.*

SUMMARY

Objective. *To investigate the characteristics and differences in HIV transmission routes among patients with HIV/TB coinfection across various regional zones of the Republic of Karakalpakstan.*

Materials and methods. *The study is based on an analysis of outpatient records of patients with HIV/TB coinfection registered at the Republican AIDS Center from 2008 to 2022. Transmission routes (sexual, parenteral, vertical, non-medical parenteral, and unknown) were examined across four regions: Western, Northern, Central, and Southern. Pearson’s chi-square test (p < 0.05) was used to identify statistically significant differences. The mean age of patients was 40 ± 11 years (ranging from 18 to 70 years).*

Results. *In the Western zone, sexual transmission predominated (71.4%), with cases of parenteral (14.3%) and unknown routes (14.3%) also recorded. In the Northern zone, sexual transmission accounted for 100% of cases. In the Central zone, sexual transmission was observed in 71.0% of cases, with smaller proportions attributed to parenteral (6.5%), non-medical parenteral (3.2%), and unknown routes (9.7%). In the Southern zone, 61.0% of cases were linked to sexual transmission, while a significant proportion of infections (33.8%) occurred among injection drug users. Statistically significant differences between regions were identified (p = 0.031). Sexual transmission was the predominant route among women (92.3%), whereas men were more frequently infected via injection drug use (33.3%).*

Keywords: *HIV, HIV/TB coinfection, transmission routes, sexual transmission, injection drug use.*

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает оставаться одной из главных проблем глобального здравоохранения, несмотря на достигнутый прогресс в лечении и профилактике. Этот вирус ослабляет иммунную систему, создавая предпосылки для активации латентных инфекций, таких как туберкулез (ТБ).По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), люди живущие с ВИЧ имеют в 20-30 раз более высокий риск развития активного ТБ, по сравнению с людьми без ВИЧ инфекции [7].Это обусловлено с снижением иммунной защиты, что способствует распространению патогенных микроорганизмов и быстрому прогрессированию заболевания. Особенно остро проблема коинфекции ВИЧ/ТБ стоит в странах с высоким уровнем заболеваемости обеими инфекциями, таких как Южная Африка и некоторые страны Азии, где социально-экономические и эпидемиологические факторы способствуют быстрой

передаче патогенов. Так, в Южной Африке, где зарегистрирована одна из самой высокой концентрации случаев ВИЧ ежегодно 270 000 из 450 000 случаев ТБ отмечаются у ВИЧ -инфицированных пациентов, что демонстрирует тесную взаимосвязь между этими заболеваниями [1].

В странах с низкой заболеваемостью ТБ, например, в Великобритании, ВИЧ повышает вероятность активации инфекции [6]. Существует также влияние терапевтических стратегий на динамику передачи инфекций. Использование антиретровирусной терапии (АРТ) в комбинации с лечением ТБ может увеличивать риск лекарственной резистентности из-за таких механизмов, как индукция гема-оксигеназы-1,что было показано в анализе фармакологических путей действия ритонавира [5].Кроме того, работа, анализирующая влияние факторов окружающей среды, таких как загрязнение воздуха, которые усиливают воспаление и иммунную дисрегуляцию, что коррелирует с более высокими показателями коинфекции ТБ и ВИЧ выявила, что плохое качество воздуха связано с более высокой частотой диагностики ТБ среди пациентов с ВИЧ [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ изучение особенностей и различий в путях передачи ВИЧ инфекции среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ в различных региональных зонах Республики Каракалпакстан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования были изучены амбулаторные карты 126 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ, состоящих на диспансерном учете в Республиканском центре по борьбе со СПИДом Республики Каракалпакстан за период с 2008 по 2022 годы. Территория Республики Каракалпакстан разделена на четыре административно-территориальные зоны (Западная, Северная, Центральная и Южная) с учетом влияния местных экологических факторов. В состав этих зон вошли 16 районов. Проанализированы пути передачи ВИЧ инфекции в четырех региональных зонах. Рассматривались следующие категории путей передачи: половой, парентеральный (включая случаи, связанные с употреблением инъекционных наркотиков-ПИН), вертикальный, немедицинский парентеральный и неизвестный. Данные были структурированы по частоте случаев в процентах (%), а для определения статистической значимости различий между зонами и полами применялся метод Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,05$).

Большинство пациентов находятся в возрастном диапазоне от 29 до 51 года. Средний возраст пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ составил 40 лет со стандартным отклонением ± 11 лет. Минимальный возраст среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ составил 18 лет, а максимальный -70 лет, что говорит о широком возрастном диапазоне пациентов, затронутых инфекцией.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ путей передачи ВИЧ в зависимости от пола среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ показал статистически значимые различия ($p < 0,001$), что указывает на наличие половых различий в эпидемиологической структуре заражения. Наибольший вклад в распространение ВИЧ в большинстве зон республики вносит половой путь передачи. В Северной зоне (СЗ) он составляет 100%, что свидетельствует об абсолютном доминировании данного механизма инфицирования.

В Западной зоне (ЗЗ) и Центральной зоне (ЦЗ) его доля составляет 71,4% и 71,0% соответственно. В Южной зоне (ЮЗ) этот показатель несколько ниже 61,0%, однако здесь отмечается высокая доля ПИН 33,8%, что делает этот путь передачи вторым по значимости в данной зоне. Вертикальный путь передачи зарегистрирован только в ЮЗ (1,3%), с достоверным различием в сравнении с ЗЗ ($p=0,039$). Немедицинский парентеральный и неизвестные пути передачи встречаются реже, преимущественно в ЦЗ и ЮЗ, что свидетельствует о региональных особенностях. Парентеральный путь, не связанный с употреблением наркотиков, был зарегистрирован в ЗЗ (14,3%) и ЦЗ (6,5%), но отсутствовал в СЗ и ЮЗ.

Таблица 1

Распределение путей передачи ВИЧ-инфекции среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ по регионам

Путь передачи	ЗЗ (n, %)	СЗ (n, %)	ЦЗ (n, %)	ЮЗ (n, %)	Всего (n, %)	p	Примечания
Вертикальный	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,2)	0,031*	Различия между ЗЗ и ЮЗ ($p = 0,039$)
Не медицинский парентеральный	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	1 (1,3)	2 (0,4)	-	
Неизвестный	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (9,7)	2 (2,6)	6 (1,3)	-	
Парентеральный	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)	3 (0,6)	-	
ПИН	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9,7)	26 (33,8)	29 (6,2)	-	Высокий уровень в ЮЗ
Половой	5 (71,4)	11 (100,0)	22 (71,0)	47 (61,0)	85 (81,5)	-	Основной путь передачи

Примечания:

*ЗЗ - Западная зона, СЗ - Северная зона, ЦЗ - Центральная зона, ЮЗ -Южная зона.

*$p < 0,05$ считается статистически значимым.

Согласно представленным данным, половой путь передачи остается основным как для мужчин, так и для женщин, но его распространенность среди женщин значительно выше (92,3%) по сравнению с мужчинами (56,3%) (рис.1).Это может свидетельствовать о повышенной уязвимости женщин к половому пути передачи ВИЧ инфекции, что объясняется особенностями их социально-биологического положения, а также влиянием факторов риска.

Рис. 1. Анализ путей передачи ВИЧ инфекции в зависимости от пола среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ.

У мужчин, напротив, наиболее значимыми путями передачи являются инъекционные наркотики (ПИН) (33,3%) и парентеральный путь (3,4%). Такая структура инфицирования может быть связана с поведенческими факторами, включая употребление инъекционных наркотиков и ограниченную приверженность профилактическим мерам. Выявленные различия подтверждаются научными исследованиями так, в исследовании (Harris et al., 2017) [3] было показано, что женщины чаще сталкиваются с сексуальными рисками, в то время как у мужчин риск ВИЧ инфицирования чаще связан с употреблением психоактивных веществ.

Дополнительно, анализ (Richardson et al., 2014) [4] выявил значимую корреляцию между гендерным неравенством и высоким уровнем заболеваемости ВИЧ. Это особенно актуально для стран, где гетеросексуальная передача инфекции является преобладающей. Данные подчеркивают, что гендерные и социальные факторы играют важную роль в эпидемиологии ВИЧ и требуют дифференцированного подхода к профилактике.

Случаи с неизвестным путем передачи встречаются у обоих полов, хотя их доля выше среди женщин (7,7% против 3,4%). 1,1% ВИЧ-положительных мужчин были инфицированы вертикальным путем (от матери к ребенку при родах).

Таким образом, анализ путей передачи ВИЧ среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/Тб диктует создание профилактических программ, учитывающих как гендерные, так и региональные особенности ВИЧ-инфекции. В Северной зоне следует выделять внимание пропаганде безопасного сексуального поведения. В Южной зоне необходимы программы снижения вреда среди потребителей инъекционных наркотиков. Также требуется проведение образовательных мероприятий, среди женщин направленные на повышение их осведомленности о путях передачи ВИЧ и мерах профилактики, также эпидемиологических исследований для выявления неизвестных путей инфицирования. Такие подходы способствуют более эффективному управлению ситуацией и снижению-распространения ВИЧ/ТБ.

ВЫВОДЫ

1. Половой путь передачи ВИЧ является доминирующим путем инфицирования во всех регионах, различной выраженностью. Наибольшая доля зарегистрирована в Северной зоне (100%), что подтверждает абсолютное преобладание этого пути передачи. В Западной и Центральной зонах доля полового пути составляет около 71%, а в Южной зоне его значение снижается до 61%, что связано с более высоким уровнем распространённости инъекционного употребления наркотиков.

2. Инъекционное употребление наркотиков является вторым по значимости путём передачи ВИЧ, особенно в Южной зоне (33,8% случаев).

3. Вертикальный путь передачи установлен только в Южной зоне (1,3%).

4. У женщин основным путем передачи ВИЧ установлен половой путь (92,3%), что значительно выше, чем у мужчин (56,3%).У мужчин, после полового пути занимает инфицирование через инъекционное употребление наркотиков(33,3%), что полностью отсутствует среди женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adeyemo S., Sangotola A., Korosteleva O. Modeling Transmission Dynamics of Tuberculosis–HIV Co-Infection in South Africa // Epidemiologia. 2023. T. 4, № 4. C. 36. DOI: 10.3390/epidemiologia4040036.
2. Aspatwar A., Bhowmik R., Shyamal S.S., Ray R.S., Carta F., Supuran C.T., Parkkila S. A multidimensional network-based approach to elucidate the molecular mechanism underlying tuberculosis and HIV coinfection // ChemRxiv. 2024. DOI: 10.26434/

chemrxiv-2024-smh4c.
3. Harris T., Rice E., Rhoades H., Winetrobe H., Wenzel S.L. Gender Differences in the Path From Sexual Victimization to HIV Risk Behavior Among Homeless Youth // Journal of Child Sexual Abuse. 2017. DOI: 10.1080/10538712.2017.1287146.
4. Richardson E.T., Collins S.E., Kung T.H., Jones J.H., Tram K.H., Boggiano V.L., Bekker L.G., Zolopa A.R. Gender inequality and HIV transmission: a global analysis // Journal of the International AIDS Society. 2014. DOI: 10.7448/IAS.17.1.19035.
5. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Coinfection between human immunodeficiency virus and tuberculosis: A consideration on ritonavir-related heme Oxygenase-1 pathway // BBRJ. 2019. T. 50, № 19. DOI: 10.4103/BBRJ.BBRJ_50_19.
6. Winter J.R., Smith C.J., Davidson J., Lalor M.K., Delpech V., Abubakar I., Stagg H.R. The impact of HIV infection on tuberculosis transmission in a country with low tuberculosis incidence: a national retrospective study using molecular epidemiology // BMC Medicine. 2020. DOI: 10.1186/S12916-020-01849-7.
7. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК : 616.5-003.829.85 : 577.16 - 055.1/.2

СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИТИЛИГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Жанабаева Г.У.[1], Ахмеджанова З.И.[2], Айтназарова Р.К.[3], Турымбетова Р.И.[3]
[1]Каракалпакский территориальный филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[3]Медицинский институт Каракалпакстана

ХУЛОСА

Мақсад. *Жинсига қараб витилиго билан касалланган беморларда мухим микроэлементлар таркибини ўрганиш.*

Материаллар ва усуллар. *Орол минтақасида яшовчи 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган 49 нафар витилиго билан касалланган беморлар текширилди. Соч таркибидаги микроэлементларни (Zn, Fe, Cu, I, Mn, Se, Cr, Co) ўрганиш Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Ядерли физика институтида нейтронларни фаоллаштириш усулида амалга оширилди.*

Изланиш натижалари. *Эркакларда мис ва йод миқдори аелларга қараганда 2 баравар, кобальт 3 баравар кам. Эркакларда Mn миқдори (1,967±1,089 мкг/г) аелларга қараганда 2 баравар юқори (0,980±0,213 мкг/г). Cr, Se даражаси эркаклар ва аелларда сезиларли даражада камайди (P<0,001). Zn таркиби эркакларга нисбатан аелларда сезиларли даражада ошганлиги аниқланди.*

Натижалар. *Олинган маълумотлар витилиго билан касалланган беморларда жинсига қараб юзага келадиган турли патологик жараёнларга хаётий мухим микроэлементларнинг турли хил таъсирини курсатади. Ушбу тадқиқотлар витилиго патогенезини, шунингдек витилиго билан касалланган беморларда ташхислаш ва даволашнинг янги имкониятларини очиб беради.*

SUMMARY

Objective: *To study of the content of essential microelements in patients with vitiligo depending on gender.*

Materials and methods. *49 patients with vitiligo, aged 18 to 65 years, living in the Aral Sea region were examined. The study (Zn, Fe, Cu, I, Mn, Se, Cr, Co) of hair microelements was conducted at the Institute of Nuclear Physics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan using the neutron activation method.*

Results of the research. *The content of copper and iodine in men is 2 times lower, cobalt is 3 times lower than in women. The content of Mn in men (1.967±1.089 μg/g) is 2 times higher than in women (0.980±0.213 μg/g). A decrease in the content of Fe in women was revealed in comparison with the indicators in men. The level of Cr, Se was significantly reduced (P<0.001) in both men and women. The level of Cr,Se was significantly reduced (P<0.001) in both men and women.*

Conclusions. *The obtained data show the different influence of vital essential microelements on various pathological processes occurring in patients with vitiligo depending on gender. These studies open up promising opportunities for understanding the mechanisms of vitiligo pathogenesis, as well as in the diagnosis and treat-*

зи механизмларини тушиниш, шунингдек, ушбу патологияни ташҳислаш ва даволашда имкониятларни ошиб беради.

Калит сўзлар: *муҳим микроелементлар, vitiligo, Оролбўйи минтақаси.*

ment of this pathology.

Keywords: *essential trace elements, vitiligo, Aral Sea region.*

Актуальность проблемы витилиго определяется распространенностью этого дерматоза – до 8,8% среди населения Земли и 3–4% в структуре кожной патологии, однако в последние годы количество пациентов с витилиго неуклонно растет как среди взрослого так и детского населения. Витилиго является приобретенным гипомеланозом. Этиология и патогенез заболевания до сих пор требует изучения, несмотря на большое количество научных исследований,излечить данное заболевание не получается. Оно характеризуется образованием на коже белых пятен вследствие уменьшения количества меланоцитов. На данное время, согласно современной классификации выделяют 2 основных типа заболевания – несегментарное и сегментарное витилиго. При несегментарном витилиго на коже появляются несколько или множество депигментированных пятен, они чаще склонны к симметричному расположению. Кожный процесс при несегментированном типе прогрессирует постепенно, в течение нескольких лет. Аутоиммунный механизм имеет место при несегментарном витилиго и включает нарушения клеточного и гуморального иммунитета, ведущие к разрушению меланоцитов через аутореактивные CD8+ Т-клетки. IFN-γ вырабатывается аутореактивными CD8+ Т-клетками, рецепторы к нему (IFN-γR) расположены на поверхности кератиноцитов, после связывания IFN-γ с IFN-γR происходит активация пути JAK-STAT, что вызывает высвобождение хемокинов, таких как CXCL9 и CXCL10. Сегментарный тип витилиго чаще отличается односторонним поражением, и характеризуются тем, что очаги депигментации наблюдаются в определенных сегментах тела, при этом поражается один или нескольких сегментов. Сегментарное витилиго (СВ) появляется до14 лет, характеризуется унилатеральным поражением по линиям Блашко. На долю сегментарного витилиго приходится 5-16% от всех случаев витилиго [7].Необходимо отметить, что при СВ не выявляется взаимосвязи с аутоиммунной патологией, имеет место мозаицизм вследствие соматических мутаций. Данный тип витилиго характеризуется быстрым прогрессированием с последующей длительной стабилизацией патологического процесса [8,9]

Депегментация при витилиго возникает в любом возрасте, но чаще проявляется в возрастной группе 10–30 лет, поражаются как мужчины, так и женщины, но в разной степени [3,6].

Для нормального функционирования организма человека очень важна стабильность гомеостаза, химического состава организма. Отклонения в функционировании организма могут быть вызваны различными причинами, такими как экологические и профессиональные, климатогеографические и психологические [2], а также могут быть обусловлены различными, сопутствующими заболеваниями, способствующими нарушению всасывания определенных микроэлементов, их уменьшению или повышению, что в свою очередь приводят к широкому спектру других нарушений и заболеваний. Микроэлементозы, являются патологией человека, обусловленной дефицитом жизненно необходимых элементов, избыточным или недостаточным количеством как эссенциальных, так и токсичных элементов, или их дисбалансом [5]. Изучение роли эссенциальных микроэлементов в патогенезе витилиго дает возможность расширить спектр методов лечения данной патологии

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение содержания эссенциальных микроэлементов у пациентов с витилиго, в зависимости от пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 49 пациентов с витилиго, в возрасте от 18 до 65 лет, проходивших лечение в Каракалпакском филиале Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии. У всех пациентов было получено добровольное письменное согласие на проведение диагностических мероприятий согласно Хельсинкской декларации.

Среди обследованных мужчин было - 24 (49%), женщин – 25(51%). Все пациенты были обследованы клинически и лабораторно (общий анализ крови, ферменты, билирубин, сахар крови). Исследование (Zn, Fe, Cu, I, Mn, Se, Cr, Co) микроэлементов волос было проведено в институте Ядерной физики АН РУз нейтронно-активационным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами проведено клиническое исследование всех пациентов с консультацией узких специалистов. Анализ результатов клинического исследования выявил, что среди обследованных пациентов с витилиго у большей части пациентов установлена- акрофасциальная форма (48%), для которой характерна, депигментация на лице и дистальных участках конечностей. У 20% обнаружена ограниченная форма, при которой одно или несколько пятен депигментации располагаются на теле в одной области. Сегментарная форма выявлена у 16% больных, при которой очаги депигментации находятся по ходу нерва (чаще тройничного) или ограничены определенным участком (грудным, шейным, поясничным или крестцовым). Вульгарная форма установлена у 10%пациентов, для которой характерны,очаги на разных участках кожи,

чаще симметричных и лишь у 5% выявлена болезнь Сеттона, представляющая собой меланоцитарные невусы («родинки»), в которых развивается воспалительный инфильтрат, приводящий к появлению зоны депигментации вокруг невуса.

Проведенный анализ эссенциальных микроэлементов:Zn, Fe, Cu, I, Mn, Se, Cr, Co, выявил, что у обследованных нами больных, страдающих витилиго, частота отклонений в минеральном составе волос в зависимости от пола имеет определенные различия.

Прежде всего хотелось бы обратить внимание на содержание меди и марганца. Эти элементы участвуют в синтезе меланина и являются антагонистами. По литературным данным главная роль в патогенезе витилиго отводится меди. В нашем исследовании у больных с витилиго, проживающих в Приаралье, содержание меди у мужчин в 2 раза(8,162±0,383 мкг/г) ниже, чем у женщин(16,912±3,916мкг/г) (P<0,01),но они укладываются в референсные значения нормы. Mn усиливает синтез гормонов щитовидной железы, влияет на обмен веществ - белков, жиров, углеводов и поддерживает определенный уровень холестерина в крови. Нами было выявлено у больных с витилиго повышение содержания Mn у мужчин (1,967±1,089 мкг/г) выше в сравнение с женщинами(0,980±0,213мкг/г)и референсными значениями в 2 раза (P<0,01).

Содержание I было достоверно в 2 раза снижено у мужчин (0,689±0,199 мкг/г) в сравнение с женщинами (1,363±0,341мкг/г) (P<0,01) и референсными значениями, что дает основание предположить о более выраженных нарушениях тиреоидной функции у мужчин с витилиго, проживающих в Приаралье.

При анализе содержания железа в волосах у пациентов с витилиго было выявлено снижение уровня Fe у женщин (19,888±1,352мкг/г) в сравнение с референсными значениями и показателями у мужчин (24,262±2,838мкг/г, что говорит о вероятности обнаружения железодефицитной анемии у женщин.

Уровень Cr был достоверно снижен (P<0,001) как у мужчин (0,1791±0,024), так и у женщин (0,193±0,028). Как известно, недостаток Cr выявляется при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. Можно предположить, что достоверное выраженное снижение хрома связано с нарушениями в сердечно - сосудистой системы и работы желудочно-кишечного тракта.

При сравнении показателей содержания Zn было выявлено, что он достоверно повышен у женщин (265,44±69,564мкг/г) по сравнению с мужчинами (170,75±6,3375мкг/г), что может быть связано с урологическими нарушениями у мужчин.

Уровень Se был достоверно снижен как у мужчин (0,005±0,0006 мкг/г), так и у женщин (0,295±0,025 мкг/г) (P<0,001), причем у мужчин был снижен в 30 раз больше, чем у женщин. Наиболее изученной функцией селена является регуляция антиоксидантных, окислительно-восстановительных, иммунных процессов, апоптоза во всех органах и тканях [4].

Co был достоверно снижен более, чем в 3 раза у мужчин (0,027±0,009мкг/г) в сравнение с показателями у женщин (0,147±0,036 мкг/г) (P<0,001).

Порфириновые производные кобальта входят в семейство витаминов B12-кобаламинов, которые обладают широким спектром биологического действия, участвуя в катаболизме жиров и белков, синтезе метионина и процессах кроветворения. Недостаток кобальта приводит не только к развитию анемии, но и дегенерации нервных тканей, неврологическим расстройствам, в том числе демиелинизация и необратимой гибели нервных клеток [1].

ВЫВОДЫ

Полученные данные показывают влияние жизненно важных эссенциальных микроэлементов на различные патологические процессы, возникающие у пациентов с витилиго в зависимости от пола. Данные исследования открывают перспективные возможности к пониманию механизмов патогенеза витилиго, а также в диагностике и лечении данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимходжаева Н.Т., Сулейманова Г.Г., Акбарходжаева Х.Н., Икрамова З.А., Кодиров М.А. Комплексные соединения в медицине. Сборник Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты развития фундаментальных наук и вопросы их преподавания».– 2023. – С. 57-61
2. Аль-Джанаби М.А.К., Дороженок И.Ю., Ломоносов К.М. Психосоматические аспекты витилиго. Обзор литературы // Российский журнал кожныхи венерических болезней. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 597–603. DOI: https://doi.org/10.17816/dv487099,
3. Батчаева А.Х., Сампиев А.М., Денисенко О.Н. витилиго: современные представления об этиологии, патогенезе и подходы к лечению заболевания // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2023;25(1):89-95. http://dx.doi.org//10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-89-95
4. Громова О.А., И.В. Гоголева Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения. Трудный пациент, №14, Том 5,2007, с.25-30
5. КенжигалинаЗ.К., КсеноваР.К., Орадова А.Ш. «Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека». Вестник КазНМУ, №5(2) – 2013.– С 89-90.
6. Катина М.А. Современные аспекты лечения витилигоВестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 9-16 DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.9
7. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. Lancet. 2015 Jul;386(9988):74-84. doi: 10.1016/S0140- 6736(14)60763-7].
8. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical

Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019 Aug;155(8):929-38. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0696].
9. Whitton M, Pinart M, Batchelor JM, Leonardi-Bee J, Gonzalez U, Jiyad Z, et al. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. Br J Dermatol. 2016 May;174(5):962-9. doi: 10.1111/bjd.14356.

УДК: 616.529.1-053.2

БУЛЛЁЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ: ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Хамраева И.У., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Джамбекова Г.С., Исмаилова С.М.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Epidermoliz bullosa (EB) — bu kamdan-kam uchraydigan tug’ma genetic kasalliklar guruhi bo’lib, ular mayda shikastlanish yoki ishqalanish natijasida teri va shilliq pardalarda og’riqli pufakchalar shakllanishiga olib keladi. EB birqa tor genlarning mutatsiyasidan kelib chiqadi, ba’zi turlari autosomal dominant, boshqalari esa autosomal retsessivdir. Tashhis simptomlar asosida gumon qilinadi va teri biopsiyasi va yakuniy genetik test bilan tasdiqlanadi. EB og’irligi engildan o’limga qadar bo’lishi mumkin. Hatto bizning kichik tavsifimiz va mavjud sharhimizdan kelib chiqqan holda, EB kam uchraydigan tizimli kasallik bo’lib, keng qamrovli va fanlararo tibbiy yondashuvni talab qiladi. Diagnostika va davolash murakkab vazifalardir: ixtisoslashgan shifoxonalar ushbu murakkab rol uchun yo’nalish markazi bo’lishi kerak, bu ko’ptarmoqli baholash va kuzatuvni kafolatlaydi. Og’ir oqibatlar va asoratlarning oldini olish yoki kechiktirish muhim ahamiyatga ega. Pediatr va dermatologning ixtisoslashgan klinitsistlar, oilalar va bemorlar bo’yicha hamkorligini o’zichiga olgan ko’ptarmoqli yordam. Assotsiatsiya kasallikka qarshi kurashish va EBda hayot sifatini yaxshilash uchun vositalarni taqdim etish orqali asosiy hisoblanadi.

Kalit so’zlar: *epidermoliz bullosa, immunitet, pediatriya xizmati, etim kasalliklari.*

SUMMARY

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of rare congenital genetic diseases that lead to painful blisters on the skin and mucous membranes that occur with minor injury or friction. EB is caused by a mutation in a number of genes, some types are autosomal dominant, while others are autosomal recessive. The diagnosis is-suspected based on the symptoms and is confirmed by a skin biopsy and final genetic testing. The severity of EB can range from mild to fatal. Based on even our minor description and the available review, we can say that EB is a rare systemic disease that requires a comprehensive and interdisciplinary medical approach. Diagnosis and treatment are complex tasks: specialized hospitals must be the referral center for this complex role, ensuring multidisciplinary evaluation and follow-up. It is important to prevent or delay severe consequences and complications. Multidisciplinary care, including collaboration between a pediatrician and a dermatologist within the framework of specialized clinicians, families and patients. The Association is fundamental in providing tools to combat the disease and improve the quality of life in EB.

Keywords: *epidermolysis bullosa, immunity, pediatric service, orphan diseases.*

Буллезный эпидермолиз (БЭ) – это группа редких врожденных генетических заболеваний, которые приводят к болезненным волдырям на коже и слизистых оболочках, возникающим при незначительной травме или трении [1,2,3,5]. Существует множество типов и подтипов БЭ, которые необходимо различать, поскольку лечение и прогноз каждого из них могут значительно различаться [1,4,6,8,11]. Данных литературы очень мало, поэтому многие врачи, ученые стараются представить свою точку зрения и свой литературный обзор, который им удалось провести, и конечно же обозначить свой практический и теоретический опыт. Поэтому, мы стремимся провести современный обзор литературы по врожденному БЭ в частности для педиатрической службы.

Заболеваемость и распространенность БЭ широко и по-разному определялись посредством эпидемиологических исследований, рассматривающих клинические или молекулярные характеристики. Были получены разнородные данные, отражающие различия в наборе пациентов из США и Европы, а также из Азии [3,14,17,22].

Нам удалось провести обзор существующей литературы на английском языке по БЭ с помощью PubMed, Clinical Queries, используя такие ключевые слова, как «буллезный эпидермолиз», «врожденный» и «дети». Мы рассмотрели БЭ на основе следующих подзаголовков: эпидемиология, диагностика,

терапия, прогноз и рекомендации по клиническому прогнозированию. БЭ обусловлен мутацией в ряде генов, некоторые типы являются аутосомно-доминантными, а другие — аутосомно-рецессивными [7,9]. Оказалось, что основной механизм - это дефект в прикреплении между эпидермисом и дермой кожи или внутри них. Существует четыре основных типа: простой буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, соединительный буллезный эпидермолиз и синдром Киндлера [10,13,16,19]. Диагноз подозревается на основании симптомов и подтверждается биопсией кожи и окончательным генетическим тестированием. Тяжесть БЭ может варьироваться от легкой до смертельной [10,12,14,20,21]. В литературе и по нашим данным показано, что тяжелые осложнения могут возникнуть при некоторых типах и подтипах БЭ в области глаз, ушей, носа, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей [18,23,26,29]. На сегодняшний день не существует лечения этого заболевания [23,25]. Оптимальное лечение должно быть многопрофильным и включать уход за ранами, контроль боли, контроль инфекций, нутритивную поддержку, а также профилактику и лечение осложнений. БЭ проявляется в разных формах [31,33]. Прогноз более легких форм хороший, а тяжелых форм БЭ – неблагоприятный как для ребенка, так и для всей семьи.

БЭ характеризуется как тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся дефектной эпителиальной адгезией, вызывающей хрупкость слизистых оболочек [11,24,29,31]. Следует еще раз отметить, что клинически это очень гетерогенное заболевание, которое варьируется от локализованных до обширных поражений кожи с частым мультисистемным внекожным поражением [32,38]. В связи с этим, роль сотрудничества педиатра и дерматолога в рамках многопрофильной команды имеет основополагающее значение как для диагностики, так и для лечения, способствуя повышению продолжительности жизни этих пациентов.

ЦЕЛЬЮ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ является описание клинических и лабораторных характеристик основных подтипов БЭ с упором на аспекты питания и желудочно-кишечного тракта, предоставление информации для оказания помощи в педиатрическом лечении детей с БЭ.

В нашем исследовании были 19 детей с БЭ (13 мальчиков и 6 девочек), возраст варьировал от 4 до 7 лет. Все пациенты были госпитализированы в отделение орфанных заболеваний в период с 2021-2023гг. все дети были гипотрофичны и с проблемами желудочно-кишечного тракта. Снижение желудочно-кишечного всасывания, хронические потери, стеноз пищевода и хроническое воспалительное состояние представляют собой основу проблем с питанием у пациентов с БЭ. В частности, анемия представляет собой одно из наиболее важных осложнений у пациентов с ДЭБ, которое может потребовать переливания крови. Недоедание, дефицит витаминов и анемия связаны с задержкой роста у пациентов с БЭ. Требуется определенная диета с балансом всех макронутриентов, а улучшение потребления калорий с ограничением сахара имеет основополагающее значение для профилактики кариеса и разрушения зубов, типичных для пациентов с БЭ. В то время как сепсис оказался основной причиной инфекционной заболеваемости у детей. Поэтому пациентам с БЭ требуется регулярный мониторинг осложнений и последствий с частотой оценок, которая варьируется в зависимости от возраста и подтипов БЭ. Было налажено сотрудничество между медицинскими бригадами, включающими педиатров, дерматологов, врачей-специалистов, включая диетологов, а также с семьями пациентов, что должно иметь основополагающее значение для подхода к заболеванию и улучшения качества жизни этих пациентов.

Клинический спектр БЭ варьируется от локализованных до обширных поражений кожи с частым обширным мультисистемным внекожным поражением [18,25]. Ожидаемая продолжительность жизни может быть нормальной или вариабельно сниженной, включая ранние летальные формы, особенно при тяжелых и генерализованных формах БЭ из-за сепсиса, дыхательной недостаточности или развития плоскоклеточного рака [20,24,27,37].

Исходя из того, что представлено, уже понятно, что для развития педиатрической службы необходимо распознавание и ранняя диагностика БЭ: роль педиатров, особенно тех, кто участвует в оценке первичной медицинской помощи у детей, имеет основополагающее значение как для диагностики, так и для лечения детей с БЭ, чтобы способствовать лучшей продолжительности жизни этих пациентов. В этом сценарии требуется сотрудничество педиатров и дерматологов. Этот аспект рассматривается во всех европейских странах, но к сожалению, еще не полноценно в нашем регионе.

Диагноз БЭ изначально был клиническим и впоследствии подтвержден иммунофлуоресцентным антигенным картированием и ультраструктурным исследованием биопсий кожи [7,35]. В большинстве случаев проводилось генетическое исследование для прогнозирования клинического течения в соответствии с известными мутациями генов.

Клинические исследования показали, что кожные инфекции были описаны в 95% случаев. Все инфекции были вызваны S. Aureus. В общей сложности у 5,4% пациентов был сепсис, вызванный S. Aureus. Более того, стеноз пищевода был зарегистрирован у 8% детей, запоры наблюдались у 35% детей, кариес зубов наблюдался у 60%.

По лабораторным анализам был выявлен низкий гемоглобин, дефицит общего белка и сывороточного альбумина. Анемия была выявлена у 15 детей из 19. Средние значения сывороточного железа, ферритина и трансферрина также были снижены. Интересным

оказалось, что у всех детей наблюдался дефицит витамина D. Витамин A был нормальным у большинства пациентов. Глазные осложнения наблюдались у 20% детей, в частности, это поражения роговицы.

Исходя даже из нашего незначительного описания и имеющегося обзора, мы можем сказать, что БЭ – это редкое системное заболевание, требующее комплексного и междисциплинарного медицинского подхода.

Из данных видно, что внекожные проявления наиболее характерны для более тяжелых форм БЭ, такие как, псевдосиндактилия, ониходистрофия, алопеция и анкилоглоссия, поражения роговицы, сепсис, недоедание, желудочно-кишечные проблемы, согласуется с данными литературы [34,38]. Анемия представляет собой одно из наиболее важных осложнений у детей с БЭ [5,9,15,28], что также показали наши результаты. В этом контексте адекватная оценка анемии должна включать полное обследование на наличие железа с показателями сывороточного железа. Пероральные добавки железа широко используются для лечения анемии, даже если они плохо переносятся и связаны с желудочно-кишечными расстройствами, такими как изжога, запор или диарея [7,18].

Широко известно, что желудочно-кишечная мальабсорбция, недостаток солнечного света, недостаточное питание могут влиять как на уровень витамина D в сыворотке, так и на адекватную пиковую массу костей [9,29,37]. Также следует отметить, что ни одному из наших пациентов не проводилось зондовое кормление. Пациентам требуется больше белка из-за потери белка из-за поражений кожи и воспалительных процессов. В частности, по мнению экспертов в области питания, потребление белка должно составлять до 200% от рекомендуемой нормы [23,34]. Исходя из этих незначительных данных, мы делаем вывод, что лабораторные исследования, визуализация и клинический мониторинг являются важными аспектами лечения ЭБ. Пациентам с ЭБ требуется регулярный мониторинг на предмет осложнений и последствий.

ВЫВОДЫ

БЭ – редкое заболевание с широким спектром клинических проявлений, от легких до разрушительных тяжелых форм. Диагностика и лечение — это сложные задачи: специализированные больницы должны быть центром направления для этой сложной роли, гарантируя многопрофильную оценку и последующее наблюдение. Важным является предотвращение или отсрочка тяжелых последствий и осложнений.

В этом исследовании рассматриваются наиболее частые осложнения при тяжелых подтипах БЭ с упором на аспекты питания и желудочно-кишечного тракта. Многопрофильная помощь, включающая сотрудничество педиатра и дерматолога в рамках специализированных клиницистов, семей и пациентов. Ассоциация имеет основополагающее значение, предоставляя инструменты для борьбы с болезнью и улучшения качества жизни при БЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020;183:614–627.
2. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. JAMA Dermatol. 2016;152:1231–1238.
3. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, Pasmooij AMG, Jonkman MF, van den Akker PC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB registry: EB more common than previously assumed? J Eur Acad Dermatol and Venereol. 2021;35:995–1006.
4. Hon KLE, Li JJ, Cheng BL, Luck DC, Murrel DF, Choi PCL, et al. Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality. J Dermatol Treat. 2015;26:178–82.
5. Mellerio JE, El Hachem N, Bellon N, Zambruno G, Buckova H, Autrata R, et al. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. Orph J rare Dis. 2020;15:142.
6. Rossi S, Castiglia D, Pisaneschi E, Diociaiuti A, Stracuzzi A, Cesario C, et al. Immunofluorescence mapping, electron microscopy and genetics in the diagnosis and sub-classification of inherited epidermolysis bullosa: a single-centre retrospective comparative study of 87 cases with long-term follow-up. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:1007–1016.
7. Furlong KR, Anderson LN, Kang H, Lebovic G, Parkin PC, Maguire JL, et al. BMI-for-age and weight-for-length in children 0 to 2 years. Pediatrics. 2016;138:e20153809.
8. Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. J Pediatr. 1979;94:26–31.
9. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. It J Ped. 2018;44:51.
10. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. Clinical, Cosm Invest Dermatol. 2015;8: 275–284.
11. Has C, Bruckner-Tuderman L. Molecular and diagnostic aspects of genetic skin diseases. J Dermatol Sci. 2006;44:129–44.
12. Freeman EB, Koglemeier J, Martinez AE. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. Br J Dermatol. 2008;158:1308–1314.

13. Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, Zamruno G, Castiglia D. Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:5707.
14. Cianfarani F, Zambruno G, Castiglia, D, Odorisio, T. Pathomechanisms of altered wound healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Am. J. Pathol. 2017;187:1445–1453.
15. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part I. Epithelial associated tissues. J. Am. Acad. Dermatol. 2009;61:367–384.
16. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part II. Other organs. J. Am. Acad. Dermatol. 2009;61:387–402.
17. Has C, Nyström A, Saeidian, AH, Bruckner-Tuderman, L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. Matrix Biol. 2018;71–72.
18. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010;28:267.
19. Montaudié H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. Orph J Rare Dis. 2016;11:117.
20. Sinha S, Su S, Workentine M, Agabalyan N, Cheng M, Gabriel V, et al. Transcriptional analysis reveals evidence of chronically impeded ECM turnover and epithelium-to-mesenchyme transition in scar tissue giving rise to Marjolin's ulcer. J. Burn Care Res. 2017;38:e14–e22.
21. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46:147–58.
22. Hwang S, Daniel BS, Fergie B, Davey J, Murrell DF. Prevalence of anemia in patients with Epidermolysis Bullosa registered in Australia. Intern J W Dermatol. 2015;1:37–40.
23. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010;28:289–301.
24. Heather IC, Teng JMC. Advancement in management of epidermolysis bullosa. Co-ped. 2016;28:507–516.
25. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Tacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:394–415.
26. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. J Autoimmun. 2017;85:78–97.
27. Guttmann-Gruber C, Tockner B, Scharler C, Huttner C, Common JE, Tay ASL, et al. Low-dose calcitriol can elicit wound closure, anti-microbial, and anti-neoplastic effects in epidermolysis bullosa keratinocytes. Sci Rep. 2018;8:13430.
28. Rodari G, Guez S, Manzoni F, Chalouhi KK, Profka E, Bergamaschi S, et al. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa. Int Osteoporos F Nat Osteoporos F. 2017;28:1385–1392.
29. Reimer A. Natural history of growth and anemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. Pediatric dermatol. 2020;182:1327–1328.
30. Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, Herpertz I, Mandema JM, Jonkman MF. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2012; 167:374–82.
31. Hammersen J, Has C, Naumann-Bartsch N, Stachel D, Kiritsi D, Söder S, et al. Genotype, Clinical Course, and Therapeutic Decision Making in 76 Infants with Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa. J Invest Dermatol. 2016;136:2150–2157.
32. Zidorio APC, Dutra ES, Leão DOD, Costa IMC. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: Literature review. An. Bras. Dermatol. 2015; 90: 217–223.
33. Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C, Sauvat F, Hadj-Rabia S, Teillac D, et al. Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A short-and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. Br. J. Dermatol. 2012; 166: 354–361.
34. Kraner S, Lucas J, Gamboa F, Diago MP, Oltra DP, Guzman-Letelier M, et al. Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. Spec care dentist. 2020;40:3–81.
35. Van der Kooi-Pol MM, Sadaghian Sadabad M, Duipmans JC, Sabat AJ, Stobernack T, Omansen TF, et al. Topography of distinct Staphylococcus aureus types in chronic wounds of patients with epidermolysis bullosa. PLOS ONE. 2013;8:67272.
36. Van der Kooi-Pol MM, Duipmans JC, Jonkman MF, van Dijl JM. Host–pathogen interactions in epidermolysis bullosa patients colonized with Staphylococcus aureus. Int J Med Microbiol. 2014;304:195–203.
37. Tabolli S, Sampogna F, Di Pietro C, Paradisi A, Uras C, Zotti P, et al. Quality of life in patients with epidermolysis bullosa. Br J dermatol. 2009;161:869–877.
38. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. Orph J rare dis. 2019;14:133.