

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С АВАСКУЛЯРНЫМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Каххаров А.С.¹, Ибрагимов.Х.И.¹, Ахмедов А.А.¹, Зиядуллаев Ш.Х.²

¹ Самаркандский государственный медицинский университет,

² Ташкентский международный университет Кимё, Самаркандский филиал

XULOSA

Maqsad. Revmatologik kasalliklar fonida son suvagi boshqasi avaskulyar nekrozi (SSBAN) bilan kasallangan bemorlarda klinik, immunologik va metabolik ko'rsatkichlarni kompleks baholash hamda yallig'lanish, koagulyatsiya va metabolik omillarning kasallik patogenezidagi rolini aniqlash.

Materiallar va usullar. 23–76 yoshli 122 nafar bemor ishtirokida prospektiv observatsion klinik-laborator tadqiqot o'tkazildi. Barcha bemorlarda revmatologik kasalliklar va SSBAN (ARCO bo'yicha I–II bosqichlar) tasdiqlangan. Statistika tahlil SPSS va R dasturlari yordamida amalga oshirildi, ahamiyatlilik darajasi $p < 0,05$ deb qabul qilindi.

Natijalar. SSBAN bilan bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklari ishonchli ravishda ko'proq uchradi: ishemiya yurak kasalligi (21,9% ga qarshi 8,0%, $p < 0,01$), arterial gipertenziya (37,5% ga qarshi 14,0%, $p < 0,001$) va giperlipidemiya (40,6% ga qarshi 10,0%, $p < 0,001$). Yallig'lanishni keltirib chiqaruvchi sitokinlar darajasi sezilarli oshgan: FNO- α (28,5 \pm 8,4 pg/ml), IL-6 (20,1 \pm 6,5 pg/ml), IL-1 β (15,7 \pm 5,1 pg/ml) nazorat guruhiga nisbatan ($p < 0,001$). Giperkoagulyatsiya belgilari (D-dimer va fibrinogenning oshishi) mikrotsirkulyatsiya buzilishi bilan bog'liqligi qayd etildi. Logistik regressiya tahliliga ko'ra, mustaqil xavf omillari sifatida 50 yoshdan katta bo'lish (OR=1,45; $p = 0,009$), glyukokortikoidlarni qabul qilish (OR=4,20; $p < 0,001$), D-dimerning oshishi ($p = 0,004$), fibrinogen ($p = 0,021$) va dislipidemiya ($p = 0,030$) aniqlandi.

Kalit so'zlar: avaskulyar nekroz, revmatologiya, sitokinlar, giperkoagulyatsiya, dislipidemiya.

Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) представляет собой тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением микроциркуляции, ишемией костной ткани и последующим коллапсом субхондральной зоны. В настоящее время АНГБК рассматривается не только как локальное ортопедическое поражение, но и как системное патологическое состояние, в основе которого лежит взаимодействие сосудистых, клеточных и молекулярных механизмов [1-3].

Особое значение АНГБК приобретает у пациентов с ревматологическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и антифосфолипидный синдром. В данной груп-

SUMMARY

Objective. To conduct a comprehensive clinical, immunological and metabolic assessment of patients with avascular necrosis of the femoral head (ANFH) against a background of rheumatic diseases and to determine the role of inflammatory, coagulation and metabolic factors in the pathogenesis of the disease.

Material and methods. A prospective observational clinical and laboratory study was conducted involving 122 patients aged 23–76 years with confirmed rheumatologic diseases and ANFH (stages I–II according to ARCO). Statistical analysis was performed using SPSS and R software; with a significance level set at $p < 0.05$.

Results. Cardiovascular diseases were significantly more common in patients with avascular necrosis of the femoral head (ANFH): ischaemic heart disease (21.9% versus 8.0%, $p < 0.01$), arterial hypertension (37.5% versus 14.0%, $p < 0.001$) and hyperlipidaemia (40.6% vs 10.0%, $p < 0.001$). Levels of pro-inflammatory cytokines were significantly elevated: TNF- α (28.5 \pm 8.4 pg/ml), IL-6 (20.1 \pm 6.5 pg/ml), IL-1 β (15.7 \pm 5.1 pg/ml) compared with the control group ($p < 0.001$). Signs of hypercoagulability were observed, including increased D-dimer and fibrinogen levels, which were associated with impaired microcirculation. According to logistic regression analysis, independent risk factors included age over 50 years (OR=1.45; $p = 0.009$), glucocorticoid use (OR=4.20; $p < 0.001$), elevated D-dimer ($p = 0.004$), fibrinogen ($p = 0.021$) and dyslipidemia ($p = 0.030$).

Keywords: avascular necrosis, rheumatology, cytokines, hypercoagulability, dyslipidemia.

пе больных формирование некроза обусловлено сочетанием хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, а также длительного применения глюкокортикоидов, которые являются одними из ведущих факторов риска развития заболевания [4,5]. По данным современных исследований, распространенность АНГБК при системной красной волчанке достигает значительных значений, особенно у пациентов с высокой кумулятивной дозой глюкокортикоидов [6-8].

Патогенез АНГБК включает сложные механизмы, связанные с нарушением кровоснабжения костной ткани, оксидативным стрессом и активацией апоптоза остеоцитов. Важную роль играют провос-

палительные цитокины, включая фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, которые способствуют активации остеокластов и нарушению ремоделирования костной ткани [11,12]. Дополнительно, глюкокортикоиды усиливают патологические процессы за счет индукции оксидативного стресса, нарушения ангиогенеза и повышения внутрикостного давления [4,11].

Нарушения системы гемостаза также занимают важное место в патогенезе заболевания. Гиперкоагуляционные состояния, особенно при антифосфолипидном синдроме, приводят к развитию микротромбозов и усугублению ишемии костной ткани [10]. Кроме того, эпидемиологические исследования подтверждают значимую роль системного воспаления и сосудистых факторов в развитии АНГБК у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [9].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных отдельным аспектам патогенеза АНГБК, вопросы комплексной клинико-иммунологической оценки пациентов с ревматологическими заболеваниями остаются недостаточно изученными. В частности, требует уточнения взаимосвязь между воспалительными, коагуляционными и метаболическими нарушениями в формировании и прогрессировании заболевания.

В связи с этим, целью настоящего исследования является комплексная клинико-иммунологическая оценка пациентов с аваскулярным некрозом головки бедренной кости на фоне ревматологических заболеваний с анализом роли воспалительных, коагуляционных и метаболических факторов в патогенезе данного состояния.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено в формате проспективного обсервационного клинико-лабораторного анализа с целью оценки клинико-иммунологических особенностей пациентов с АНГБК на фоне ревматологических заболеваний. Исследование проводилось на базе Самаркандского государственного медицинского университета и профильных ревматологических отделений. В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом ревматологического заболевания, у которых наличие АНГБК подтверждено инструментальными методами. Общая численность выборки составила $N=122$ человека в возрасте от 23 до 76 лет. Контрольную группу составили условно здоровые лица сопоставимого возраста и пола без признаков ревматологической патологии и поражения тазобедренных суставов.

Критериями включения в исследование являлись наличие подтвержденного ревматологического заболевания, диагностика АНГБК по данным магнитно-резонансной томографии, возраст старше 18 лет и добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с травматическим генезом некроза, онкологическими заболеваниями, тяжелыми декомпенсированными соматическими состояниями,

а также лица, отказавшиеся от участия, были исключены из исследования.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, оценку жалоб, длительности заболевания, особенностей течения ревматологической патологии и характера проводимой терапии, включая применение глюкокортикоидов. Диагноз аваскулярного некроза подтверждался с использованием магнитно-резонансной томографии, которая позволяла выявлять ранние ишемические изменения, зоны некроза и оценивать стадию заболевания. В ряде случаев дополнительно применялись рентгенография и компьютерная томография для уточнения степени структурных изменений. Стадирование заболевания осуществлялось в соответствии с классификацией ARCO.

Лабораторное обследование включало анализ иммунологических, воспалительных, коагуляционных и метаболических показателей. Венозная кровь у всех пациентов забиралась натощак с последующим определением уровня провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β . Также оценивались показатели клеточного и гуморального иммунитета. Для анализа системы гемостаза определялись уровни D-димера, фибриногена и проводилась стандартная коагулограмма. Метаболический профиль включал определение общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, а также триглицеридов. Все лабораторные исследования выполнялись с использованием стандартизированных и сертифицированных методов в условиях клинико-диагностической лаборатории.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением современных программных пакетов, таких как SPSS, R или Statistica. Количественные показатели представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы и межквартильного размаха в зависимости от характера распределения данных. Для сравнения групп использовались параметрические и непараметрические методы, включая t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни, а для анализа категориальных переменных применялся критерий χ^2 . С целью выявления независимых предикторов развития АНГБК выполнялся многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов и 95% доверительных интервалов. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники подписали информированное добровольное согласие, а протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ сопутствующей соматической патологии у пациентов с АНГБК, получавших различное лечение, и у контрольных лиц без ревматологических

заболеваний выявил ряд достоверных отличий между группами. Согласно полученным результатам нашего исследования, у больных основной группы, получавших комплексную терапию с применением СВФ на фоне ревматических заболеваний (в основном СКВ и РА) и АВН I-II степени, достоверно чаще встречалась ИБС по сравнению с контрольной группой (21.9% против 8.0%, $p_2=0.0174$), что может свидетельствовать о высоком сосудистом риске у данной популяции пациентов. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе сравнения (22.4%), однако различия между основной и сравнительной группами были статистически незначимыми ($p_1=1.000$), что указывает на схожий уровень сердечно-сосудистой коморбидности среди пациентов с ревматологическими заболеваниями

и АВН.

Частота гипертонической болезни в основной группе составила 37.5% достоверно чаще чем в контрольной группе (14.0%, $p_2=0.001$). Однако различия между группами пациентов с АВН не достигли статистической значимости ($p_1=0.2729$), что обусловлено рандомизацией выборки в исследуемых группах.

Гиперлипидемия была диагностирована у 40.6% больных основной группы и у 39.7% - в сравнительной группе, тогда как среди контрольных лиц данный показатель составил лишь 10.0% ($p_2<0.0001$). Это подтверждает литературные данные о высокой частоте нарушений липидного обмена у пациентов с АВН, особенно на фоне системных аутоиммунных заболеваний, таких как СКВ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты анализа частоты распределения сопутствующих заболеваний в исследуемых группах

Параметры	Основная группа (n=64) n(%)	Сравнительная группа (n=58) n(%)	Контрольная группа (n=100) n(%)	p-value
ИБС	14(21.9%)	13(22.4%)	8(8.0%)	$p_1=0.97$ $p_2<0.01$
Гипертоническая болезнь	24(37.5%)	28(48.3%)	14(14.0%)	$p_1=0.27$ $p_2<0.001$
Гиперлипидемия	26(40.6%)	23(39.7%)	10(10.0%)	$p_1=0.91$ $p_2<0.001$
Хронический бронхит	14(21.9%)	17(29.3%)	13(13.0%)	$p_1=0.41$ $p_2=0.19$
Хронический пиелонефрит	14(21.9%)	11(19.0%)	3(3.0%)	$p_1=0.83$ $p_2=0.003$
Язвенная болезнь желудка	4(6.2%)	5(8.6%)	2(2.0%)	$p_1=0.73$ $p_2=0.21$
Желчекаменная болезнь	5(7.8%)	4(6.9%)	6(6.0%)	$p_1=0.89$ $p_2=0.75$
Хронический гастрит	7(10.9%)	6(10.3%)	11(11.0%)	$p_1=0.94$ $p_2=0.87$
Сахарный диабет	0(0.0%)	0(0.0%)	3(3.0%)	$p_1=0.95$ $p_2=0.28$

Примечание: для сравнения показателей между группами использовали критерий Фишера с уровнем достоверности $p<0.05$.

Также установлено, что хронический пиелонефрит значительно чаще наблюдался в обеих клинических группах (21.9% и 19.0% соответственно) по сравнению с контрольной группой (3.0%, $p_2=0.0003$), что, вероятно, связано с нефропатией при СКВ и побочными эффектами иммуносупрессивной терапии. При этом различия между основной и сравнительной группами оказались статистически незначимыми ($p_1=0.8230$).

В частоте выявления хронического бронхита, язвенной болезни желудка, желчекаменной болезни и хронического гастрита между группами различий не было ($p>0.05$). Сахарный диабет был выявлен только у 3% пациентов контрольной группы и не был диагностирован в исследуемых группах.

Таким образом, полученные данные указывают на более высокий уровень соматической отягощенно-

сти (прежде всего со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также липидного обмена) у больных с АВНГБК на фоне ревматологических заболеваний, особенно у тех, кто получал СВФ, что необходимо учитывать при разработке индивидуализированных лечебных программ (см. таблицу выше).

Анализ исходных показателей активности ревматологических заболеваний у пациентов с аваскулярным некрозом головки бедренной кости (АНГБК) в основной и сравнительной группах (табл. 3.2) показал отсутствие статистически значимых различий по всем основным параметрам, что подтверждает равномерное распределение пациентов между группами с целью исключения начальных межгрупповых различий.

Уровни активности ревматоидного артрита, измеренные по индексу DAS28, составили 1.7 ± 0.6 в

основной группе (получавшей стромально-вазкулярную фракцию, СВФ) и 1.9 ± 0.8 в сравнительной группе (получавшей стандартную терапию), $p=0.64$. Эти

значения соответствуют состоянию ремиссии или низкой активности заболевания.

Таблица 2

Исходные характеристики активности заболевания в исследуемых группах больных

Показатели активности заболевания	Основная группа (n=64) n(%)	Сравнительная группа (n=58) n(%)	p-value
DAS28 (для РА)	1.7 ± 0.6	1.9 ± 0.8	$p_1=0.64$
SLEDAI (для СКВ)	1.6 ± 0.9	1.8 ± 0.8	$p_1=0.74$
Низкая активность	8(12.5%)	5(8.6%)	$p_1=0.42$
Ремиссия	56(87.5%)	53(91.4%)	$p_1=0.76$
ВАШ (0-100)	11.2 ± 9.3	8.8 ± 10.9	$p_1=0.21$
SF-36	47.2 ± 18.1	55.2 ± 16.2	$p_1=0.55$

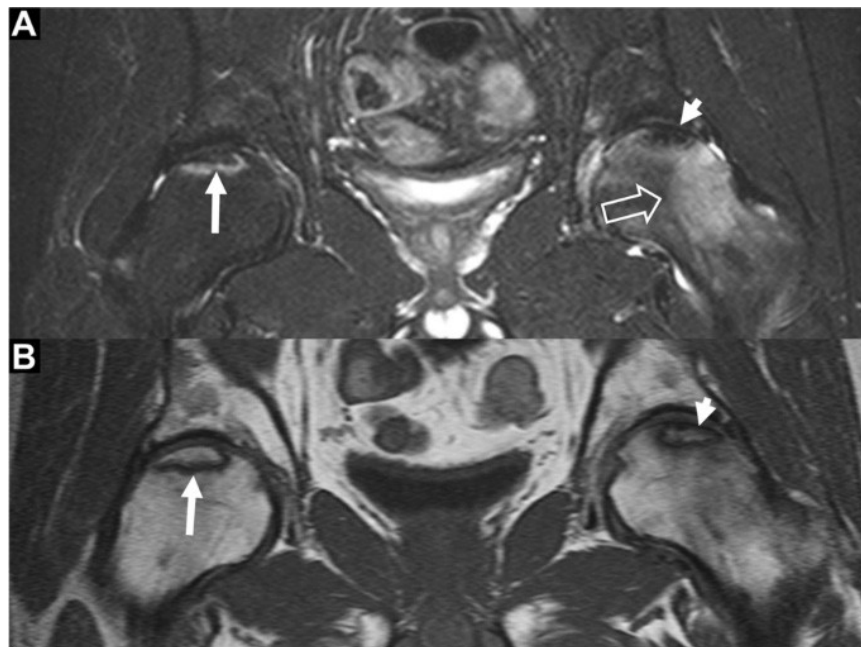
Примечание: DAS28 - индекс активности заболевания при ревматоидном артрите, SLEDAI - индекс активности системной красной волчанки, ВАШ - визуально-аналоговая шкала, SF-36 - опросник качества жизни. Для сравнения показателей между группами использовались критерии Манн-Уитни Уилкоксона или критерий Фишера.

У пациентов с системной красной волчанкой индекс активности SLEDAI составил 1.6 ± 0.9 в основной группе и 1.8 ± 0.8 в сравнительной, $p=0.74$, что также отражает низкий уровень иммуновоспалительной активности.

Частота ремиссии была высокой в обеих группах: 87.5% в основной и 91.4% в сравнительной группе ($p=0.76$), а частота низкой активности составила 12.5% и 8.6% соответственно ($p=0.42$), без достовер-

ных отличий.

Субъективный болевой синдром по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, 0-100 мм) имел сопоставимые показатели: 11.2 ± 9.3 мм у пациентов, получавших СВФ, и 8.8 ± 10.9 мм - у пациентов, получавших стандартную терапию, $p=0.21$. Средний показатель шкалы качества жизни SF-36 составил 47.2 ± 18.1 в основной и 55.2 ± 16.2 в сравнительной группе ($p=0.55$), различия не достигли статистической значимости.



Двусторонний аваскулярный некроз головки бедренной кости 2 степени по критериям ARCO у пациента 56 лет с РА.

Анализ показателей рентгенологических признаков АВНГБК в исследуемых группах больных (табл. 3) не выявил статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по всем

ключевым критериям.

Согласно полученным результатам, у большинства пациентов обеих групп были диагностированы стадии ARCO I-II: ARCO I в 26.6% случаев в основ-

ной группе и 24.1% в группе сравнения ($p=0.71$), ARCO II-в 73.4% и 75.9% соответственно ($p=0.82$). Более тяжёлые стадии (ARCO III-IV), сопровождающиеся коллапсом или выраженным разрушением го-

ловки бедренной кости, не наблюдались ни в одной из групп, что соответствует критериям включения (AN I-II стадии).

Таблица 3

Сравнительные результаты рентгенологических признаков АВНГБК у обследованных больных

	Основная группа n=64 n (%)	Сравнительная группа n=58 n (%)	p-значение
ARCO I ст.	17 (26.6%)	14 (24.1%)	$p=0.71$
ARCO II ст.	47 (73.4%)	44 (75.9%)	$p=0.82$
ARCO III ст.	0 (0%)	0 (0%)	NA
ARCO IV ст.	0 (0%)	0 (0%)	NA
Односторонний	38 (59.4%)	35 (60.3%)	$p=0.91$
Двусторонний	26 (40.6%)	23 (39.7%)	$p=0.87$
Размер очага (%) 27.4±8.1 29.1±9.4 $p=0.89$			
Костный отек, n (%)	41 (64.1%)	43 (74.1%)	$p=0.53$
Субхондральный коллапс, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	NA

Примечание: стадии ARCO (I-IV) отражают прогрессирование аваскулярного некроза от начальных изменений на МРТ до коллапса головки и артроза. Для сравнения показателей между группами использовались критерии Манн-Уитни Уилкоксона или критерий Фишера.

Распределение по степени вовлеченности также оказалось сопоставимым: одностороннее поражение отмечено у 59.4% пациентов основной группы и 60.3% в сравнительной группе ($p=0.91$), тогда как двусторонний АНГБК встречался в 40.6% и 39.7% случаев соответственно ($p=0.87$). Средний размер очага некроза по данным МРТ составил 27.4±8.1% в основной группе и 29.1±9.4% в группе сравнения ($p=0.89$), что также не свидетельствует о существенном различии между когортами на момент включения в исследование. Костный отек, как один из ранних признаков воспалительного и ишемического повреждения, определялся у 64.1% пациентов основной группы и у 74.1%-в сравнительной группе ($p=0.53$), без статистически значимого преоблада-

ния. Субхондральный коллапс является доказательством прогрессирования заболевания в более тяжёлые степени III-IV что являлось критерием исключения в нашем исследовании.

Анализ показателей воспалительных цитокинов у пациентов с АВНГБК, представлен в таблице 6. Согласно полученным результатам, уровень ФНО-α у пациентов основной группы составил 28.5±8.4 пг/мл, что было умеренно ниже по сравнению с группой сравнения (31.2±9.6 пг/мл; $p_1=0.07$), но достоверно превышало значение в контрольной группе (12.9±4.5 пг/мл; $p_2<0.001$). полученные исходные данные свидетельствуют об активации провоспалительного каскада у больных с АНГБК на фоне ревматических заболеваний.

Таблица 4

Сравнительные результаты уровня воспалительных маркеров у пациентов с АВНГБК в исследуемых группах

Показатель(пг/мл)	Основная группа(n=64)	Сравнительная группа (n=58)	Контрольная группа(n=100)	p-значение
ФНОα	28.5±8.4	31.2±9.6	12.9±4.5	$p_1=0.07$ $p_2<0.001$
ИЛ6	20.1±6.5	23.0±7.4	9.1±3.1	$p_1=0.05$ $p_2<0.001$
ИЛ1β	15.7±5.1	18.3±6.1	6.8±2.9	$p_1=0.04$ $p_2<0.001$

Примечание: ФНО-α (фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-интерлейкин. Для сравнения показателей между группами использовались критерии Манн-Уитни Уилкоксона.

Показатели интерлейкина-6 (ИЛ-6), ключевого медиатора воспаления и острофазового ответа, также оказались значительно повышенными как в основной группе (20.1±6.5 пг/мл), так и в группе сравнения (23.0±7.4 пг/мл), по сравнению с контролем (9.1±3.1 пг/мл; $p_2<0.001$). При этом в сравнительной группе

наблюдались более высокие значения ИЛ-6, чем в основной, что могло указывать на меньшую выраженность системного воспаления при применении СВФ ($p_1=0.05$). Уровень интерлейкина-1β (ИЛ-1β), известного индуцирующего цитокина с катаболическим влиянием на костную ткань, составил 15.7±5.1

пг/мл в основной группе и 18.3±6.1 пг/мл в сравнительной, что также достоверно превышало уровень в контрольной группе (6.8±2.9 пг/мл; $p_2 < 0.001$). В заключении надо отметить, что в исходных показателях пациентов с АНГБК на фоне ревматических заболеваний регистрировалась высокая активность системного воспаления, отражённая в повышении уровней

ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β .

Анализ показателей иммунного статуса у пациентов с АВНГБК, получавших стромально-васкулярную фракцию, и стандартную терапию, а также у лиц контрольной группы выявил статистически недостоверные различия по большинству представленных параметров (табл. 5).

Таблица 5

Исходные иммунологические показатели у пациентов с АВНГБК в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=64)	Сравнительная группа(n=58)	Контрольная группа(n=100)	p-значение
CD3+	1.25±0.13	1.23±0.12	1.21±0.11	p1=0.37 p2=0.28
CD4+	0.74±0.08	0.73±0.09	0.72±0.08	p1=0.51 p2=0.33
CD8+	0.41±0.06	0.40±0.05	0.39±0.05	p1=0.42 p2=0.30
CD19+	0.32±0.04 0.31±0.05 0.30±0.04 p1=0.48 p2=0.27			
CD16+/ CD56+	0.25±0.04	0.24±0.05	0.23±0.04	p1=0.40 p2=0.22
IgG (г/л)	11.5±1.3	11.3±1.4	11.1±1.5	p1=0.36 p2=0.21
IgA (г/л)	2.4±0.3	2.3±0.4	2.2±0.4	p1=0.39 p2=0.24
IgM (г/л)	1.8±0.2	1.8±0.3	1.7±0.3	p1=0.57 p2=0.35

Примечание: для сравнения показателей между группами использовались критерии Манн-Уитни Уилкоксона.

Согласно результатам исследования иммунологических показателей, уровни Т-лимфоцитов (CD3+) составили 1.25±0.13 в основной группе, 1.23±0.12 в сравнительной группе и 1.21±0.11 в контрольной группе, без значимых различий между группами ($p_1=0.37$, $p_2=0.28$). Подобная тенденция наблюдалась и по субпопуляциям CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические Т-клетки), CD19+ (В-лимфоциты) и CD16+/CD56+ (NK-клетки): различия между группами по указанным показателям варьировали в пределах стандартных отклонений, оставаясь статистически незначимыми (все значения p_1 и $p_2 > 0.2$).

Гуморальный иммунитет, представленный уровнями иммуноглобулинов классов G, A и M, также не продемонстрировал значимых отличий. Средняя концентрация IgG у пациентов составила 11.5±1.3 г/л в основной группе, 11.3±1.4 г/л в сравнительной и 11.1±1.5 г/л в контроле ($p_1=0.36$, $p_2=0.21$). Аналогично, уровни IgA и IgM оставались в пределах физиологической нормы.

Полученные данные не свидетельствуют о выраженных нарушениях в клеточном и гуморальном звене иммунной системы в исходных значениях у пациентов с АВНГБК на ранних стадиях заболевания (ARCO I-II). Это может указывать на то, что развитие некроза бедренной головки в данной когорте пациентов не сопровождается существенными изменениями

базовых иммунологических параметров, по крайней мере, на момент включения в исследование.

Анализ множественной логистической регрессии, представленный в таблице 3.8, выявил достоверные ассоциации между рядом клинико-лабораторных показателей и риском развития АНГБК у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Согласно полученным результатам, у больных с АНГБК чаще наблюдался возраст старше 50 лет (51 из 122 случаев; 41.8%), по сравнению с контрольной группой (39%; ОШ=1.45; 95% ДИ: 1.10-1.90; $p=0.009$), что свидетельствует о возрастающем риске развития ишемических поражений кости с увеличением возраста.

Наиболее сильным независимым фактором риска оказался прием глюкокортикоидов в кумулятивной дозе более 3 г до момента постановки диагноза АНГБК (48.4% против 4.0% в контроле; ОШ=4.20; $p < 0.001$), что полностью соответствует данным литературы о дозозависимом некротизирующем эффекте ГКС на костную ткань. У пациентов основной группы повышенный уровень D-димера >500 нг/мл выявлялся в 68.0% случаев, тогда как в контрольной группе лишь в 22.0% (ОШ=1.12; $p=0.004$). Повышенный уровень фибриногена >4 г/л (56.6% против 20.0%; ОШ=1.75; $p=0.021$) также увеличивал риск АНГБК. Полученные данные регрессионного анализа указы-

вают на высокий риск развития АНГБК при нарушениях свертывающей системы и формирования ми-

кротромбозов и костного кровоснабжения.

Таблица 6

Результаты множественной логистической регрессии расчета доли факторов риска АНГБК у ревматологических больных

Фактор	Случаи РА+СКВ (n=122)	Контроль (n=100)	ОШ(95% ДИ)	p-значение
Возраст 30-40 лет	29(23.8%)	25(25.0%)	1.10 (0.61-1.98)	0.75
Возраст 40-50 лет	42(34.4%)	36(36.0%)	1.20 (0.68-2.15)	0.52
Возраст >50 лет	51(41.8%)	39(39.0%)	1.45 (1.10-1.90)	0.009
ИМТ \geq 30 кг/м ²	43(35.2%)	24(24.0%)	1.55(0.97-2.49)	0.162
Приём ГКС >3 г*	59(48.4%)	4(4.0%)	4.20 (2.10-8.00)	<0.001
D-димер>500 нг/мл	83(68.0%)	22(22.0%)	1.12 (1.04-1.23)	0.004
Фибриноген>4 г/л	69(56.6%)	20(20.0%)	1.75 (1.08-2.82)	0.021
ЛПНП>3.5 ммоль/л	54(44.3%)	21(21.0%)	1.60 (1.05-2.42)	0.030
ЛПВП<1.0 ммоль/л 46(37.7%) 20(20.0%) 1.50(0.98-2.34) 0.084				
Дислипидемия**	65(53.3%)	25(25.0%)	2.30 (1.18-4.48)	0.015
ИЛ-6>15 пг/мл	49(40.2%)	19(19.0%)	1.42(1.05-1.94)	0.022
ИЛ-1 β >12 пг/мл	45(36.9%)	17(17.0%)	1.36(1.01-1.86)	0.038
ФНО- α >25 пг/мл	60(49.2%)	13(13.0%)	1.28 (1.02-1.60)	0.030

Примечание: данные скорректированы по полу, возрасту, длительности заболевания. Контрольную группу составили ретроспективные данные 100 пациентов с РА (65) и СКВ (35) без АНГБК подобранных по полу и возрасту. *-прием ГКС кумулятивной дозой более 3г до установки диагноза АНГБК. **-Дислипидемия определялась при наличии следующих критерий - ЛПНП>3.5 или ТГ>2.2.

Нарушения липидного обмена также оказались фактором риска развития АНГБК при РА и СКВ. Так, у пациентов основной группы уровень ЛПНП >3.5 ммоль/л регистрировался у 44.3% против 21.0% в контроле (ОШ=1.60; p=0.030), а сочетание признаков дислипидемии выявлялось в 53.3% случаев против 25.0% (ОШ=2.30; p=0.015). Значит, атерогенные фракции липидов могут способствовать сосудистым нарушениям и костной ишемии. Воспалительные цитокины также играли значимую роль в формировании некротических изменений: уровни ИЛ-6 >15 пг/мл (40.2% против 19.0%; ОШ=1.42; p=0.022), ИЛ-1 β >12 пг/мл (36.9% против 17.0%; ОШ=1.36; p=0.038) и ФНО- α >25 пг/мл (49.2% против 13.0%; ОШ=1.28; p=0.030) были достоверно выше у пациентов с АНГБК. Хотя ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²) отмечалось у 35.2% пациентов с АНГБК по сравнению с 24.0% в контроле (ОШ=1.55; p=0.162), статистическая значимость достигнута не была, однако выявлена устойчивая тенденция к увеличению риска. Показатели по возрастным группам 30-40 и 40-50 лет, а также по уровню ЛПВП <1.0 ммоль/л, не показали достоверной связи с риском развития АНГБК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают, что аваскулярный некроз головки бедренной кости при ревматологических заболеваниях имеет мультифакторную природу и связан с сочетанием сосудистых, воспалительных и метаболических нарушений. У пациентов с АНГБК выявлена высокая частота сердеч-

но-сосудистой патологии и дислипидемии, что указывает на значимую роль эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции [3,8,12]. Повышенные уровни D-димера и фибриногена свидетельствуют о гиперкоагуляции и участии микротромбозов в патогенезе заболевания. Также установлено достоверное повышение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β), что подтверждает роль иммуновоспалительных механизмов в прогрессировании некроза [3-5,9]. При этом показатели клеточного и гуморального иммунитета оставались без значимых изменений, что указывает на функциональный характер иммунных нарушений. Наиболее значимым фактором риска оказался прием глюкокортикоидов в высокой кумулятивной дозе, что согласуется с данными литературы.

ВЫВОДЫ

АНГБК у пациентов с ревматологическими заболеваниями развивается под влиянием комплекса факторов, включая системное воспаление, гиперкоагуляцию, дислипидемию и сосудистые нарушения. Ключевыми факторами риска являются прием глюкокортикоидов, повышение уровней провоспалительных цитокинов и нарушения системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arbab D, König DP. Atraumatic femoral head necrosis epidemiology etiology diagnosis and treatment. Deutsches Ärzteblatt Int. 2016;113(3):31.
2. Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The patho-

- genesis diagnosis and clinical manifestations of steroid induced osteonecrosis. *J Autoimmun.* 2020;110:102460.
- Chen K, et al. Steroid induced osteonecrosis of the femoral head mechanisms and oxidative stress. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1888.
 - Evangelidis P, et al. Avascular necrosis of the femoral head in antiphospholipid syndrome. *Hematol Rep.* 2025;17(2):15.
 - Gladman DD, et al. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus prevalence patterns outcomes and predictors. *Lupus.* 2018;27(1):76-81.
 - Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head an update. *Injury.* 2016;47:S16-S26.
 - Joo YB, et al. Prevalence incidence and associated factors of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):879-886.
 - Konarski W, et al. Avascular necrosis of femoral head overview and current state of the art. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7348.
 - Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):700-710.
 - Tsai HL, et al. Epidemiology and risk factors associated with avascular necrosis in autoimmune diseases. *Korean J Intern Med.* 2022;37(4):864.
 - Wang A, Ren M, Wang J. The pathogenesis of steroid induced osteonecrosis of the femoral head a systematic review. *Gene.* 2018;671:103-109.
 - Zheng L, et al. TNF alpha mediated mechanisms in avascular necrosis of the femoral head. *Cell Biol Int.* 2020;44(9):1881-1889.

УДК 616.34-008:579.262(045)

МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРОСМОЛЯРНЫМ ГЕНЕЗОМ ДИАРЕИ

Талгатбекова Н.К., Махамбетов К.О., Шаймерденова А.Ж., Мухажанова Г.О.
НАО «Медицинский Университет Астана» г. Астана, Казахстан

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi - diareyaning giperosmolyar genezli bemorlarda ichak mikroflorasining xususiyatlarini o'rganish va aniqlash.

Materiallar va usullar. Surunkali pankreatit, surunkali xolelitsit, postxolelitsistektomik sindromi bo'lgan bemorlarning mikrob landshafti holati bo'yicha retro- va prospektiv klinik tahlil o'tkazildi.

Natijalar va xulosalar: Diareyaning giperosmolyar genezli bemorlar guruhida 100% hollarda ichak mikroflorasining miqdoriy va sifat tarkibi buzilganligi, II va III darajali disbioz ustunligi aniqlanganligi ko'rsatildi, bu esa kompleks tuzatuvchi terapiya o'tkazishni talab etadi.

Kalit so'zlar: giperosmolyar diareya, ichak mikrobiotsenozi, disbioz.

Гиперосмолярная диарея возникает при значительном повышении осмолярного давления в полости кишечника, обусловленная скоплением в избыточном количестве неабсорбируемых веществ [1]. Данный вид диареи является наиболее часто диагностируемым и сопровождается нарушением полостного и мембранного пищеварения

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всей группе больных с гиперосмолярным генезом диареи был назначен микробиологический анализ кала на дисбактериоз. Исследование было прове-

SUMMARY

The aim of the study was to investigate and characterize the features of the intestinal microflora in patients with hyperosmolar diarrhea.

Materials and methods. A retrospective and prospective clinical analysis was conducted, along with an assessment of the microbial landscape in patients with chronic pancreatitis, chronic cholecystitis, and postcholecystectomy syndrome.

Results and conclusions. It was shown that in 100% of cases in the group of patients with hyperosmolar genesis of diarrhea, violations of the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora with a predominance of grade II and III dysbiosis were detected, which requires complex corrective therapy.

Keywords: hyperosmolar diarrhea, intestinal microbiocenosis, dysbiosis.

дено в 2 этапа. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ 184 амбулаторных карт, а также клинический осмотр 100 пациентов с хроническим холециститом (94 человек), хроническим калькулезным холециститом (31 человек), постхолецистэкто-мическим синдромом (68 человек) и с хроническим панкреатитом (91 человек). С целью проведения дифференциальной диагностики и уточнения диагноза, пациентам были назначены инструментальные (УЗИ и КТ ОБП, ЭГДС) и лабораторные (общий билирубин и его фракции, уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЩФ,