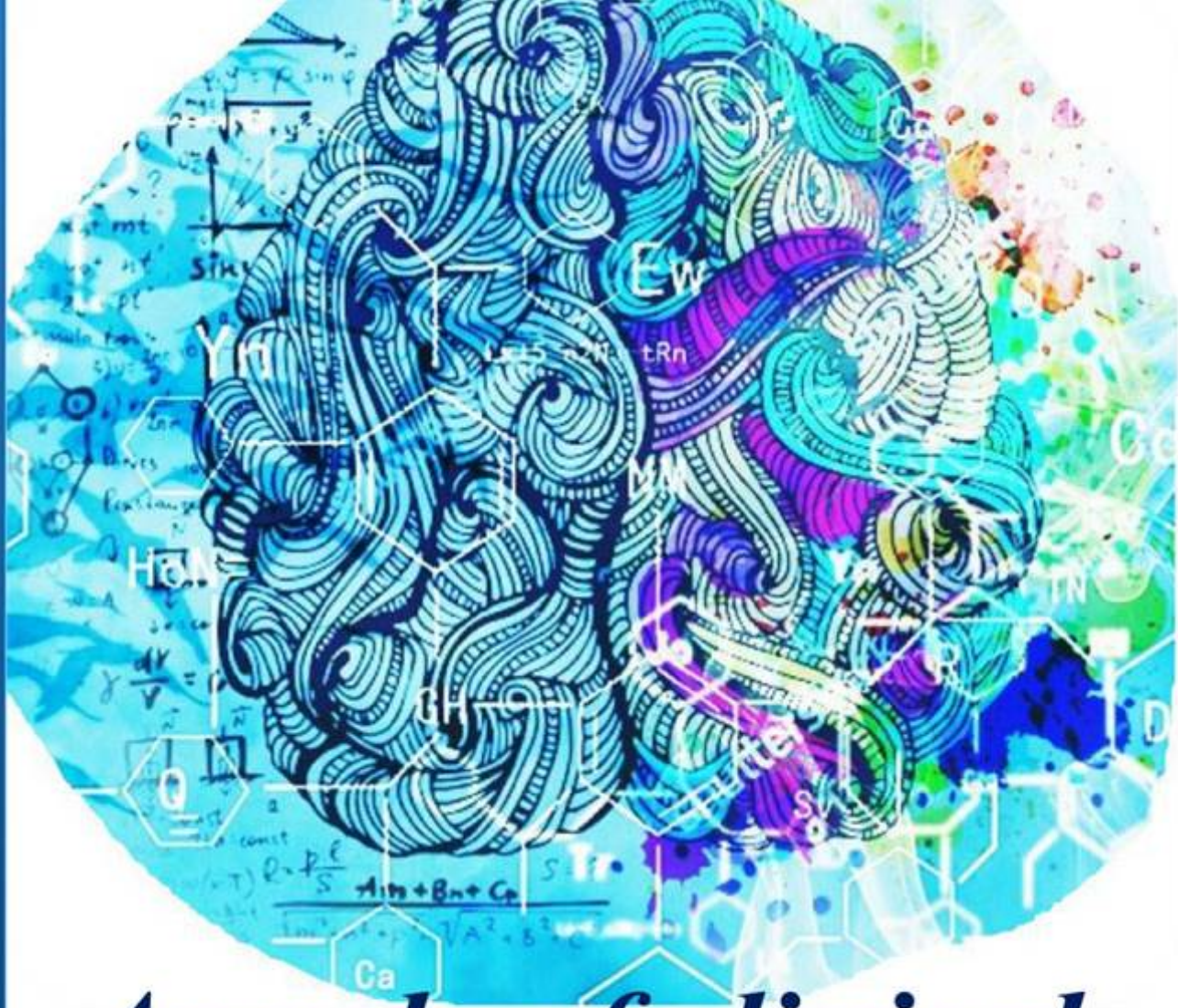
ISSN: 3030-3877



Annals of clinical disciplines



VOLUME 3, ISSUE 3

2026

https://tadqiqot.uz/index.php/spjacd

Tadqiqot uz

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ISSN 3030-3877

DOI Journal 10.26739/3030-3877

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

3 ЖИЛД, 3 СОН

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

ТОМ 3, НОМЕР 3

КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

VOLUME 3, ISSUE 3

ТОШКЕНТ-2026

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН | КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

№3 (2026) DOI http://dx.doi.org/10.26739/0000-0000-2026-3

BOSH MUHARRIR: | ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: | CHIEF EDITOR:

Sh. J. Teshayev
“Klinik fanlar yilnomasi” jurnali bosh muharriri, Buxoro davlat tibbiyot instituti rektori, t.f.d., professor

BOSH MUHARRIR O‘RINBOSARI: | ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: | DEPUTY CHIEF EDITOR:

D. A. Xasanova
“Klinik fanlar yilnomasi” jurnali bosh muharrir o‘rinbosari, Buxoro davlat tibbiyot instituti anatomiya va klinik anatomiya kafedrasi professori, DSc

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

- **U.K. Abdullayeva** - “Klinik fanlar yilnomasi” jurnali mas’ul kotibi, Buxoro davlat tibbiyot instituti fakultet va gospital terapiya, nefrologiya va gemodializ kafedrasi dotsenti, DSc;
- **M.J. Sanoyeva** - Buxoro davlat tibbiyot instituti nevrologiya kafedrasi dotsenti, DSc
- **A.G. Gadayev** – Toshkent tibbiyot akademiyasi 3-son ichki kasalliklar kafedrasi professori, t.f.d.
- **A.R. Obloqulov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti, yuqumli kasalliklar va bolalar yuqumli kasalliklari kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **D.A. Nabiyeva** – Toshkent tibbiyot akademiyasi, 1-son fakultet va gospital terapiya, kasb kasalliklari kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **Sh.T. O‘roqov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti xirurgik kasalliklar kafedarsi mudiri, DSc, dotsent
- **M.M. Karimov** – Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi “Gastroenterologiya” ilmiy laboratoriyasi boshlig‘i, t.f.d., professor
- **N.U. Narzullayev** – Buxoro davlat tibbiyot instituti otorinilaringologiya kafedrasi professori, DSc
- **G.N. Sobirova** – Toshkent tibbiyot akademiyasi reabilitatsiya va jismoniy tarbiya kafedrasi professori, t.f.d.
- **F.S. Raupov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti bolalar xirurgik kasalliklari kafedrasi mudiri, DSc, dotsent
- **Sh.B. Axrorova** - Buxoro davlat tibbiyot instituti, nevrologiya kafedrasi dotsenti, DSc.
- **V.R. Akramov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti travmatologiya va neyroxirurgiya kafedrasi mudiri, DSc, dotsent
- **I.K. Sadulloyeva** - Buxoro davlat tibbiyot instituti bolalar kasalliklari propedevtikasi va bolalar nevrologiyasi kafedrasi mudiri, DSc, dotsent

M.K. Temirova - Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Nevrologiya va bolalar nevrologiyasi, tibbiy genetika kafedrasi assistenti PhD

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

- **G.J. Jarilkasinova** - Buxoro davlat tibbiyot instituti oilaviy shifokorlarni qayta tayyorlash kafedrasi professori, DSc
- **U.S. Mamedov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti onkologiya kafedrasi mudiri, DSc, dotsent
- **A.A. Saidov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti ortopedik stomatologiya va ortodontiya kafedrasi professori DSc
- **N.N. Karimova** - Buxoro davlat tibbiyot instituti 3-son akusherlik va ginekologiya kafedrasi mudiri, DSc, dotsent
- **U.K. Qayumov** – tibbiyot xodimlarini kasbiy malakasini oshirish markazi ichki kasalliklar kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **M.E. Raximova** - Toshkent tibbiyot akademiyasi, 3-son ichki kasalliklar kafedrasi dotsenti, t.f.d.
- **R.I. To’raqulov** - Toshkent tibbiyot akademiyasi, 3-son ichki kasalliklar kafedrasi professori, t.f.d.
- **Ch.S. Pavlov** - I.M. Sechenov nomidagi birinchi Moskva davlat tibbiyot universiteti terapiya kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **L.B. Novikova –** Rossiya Federatsiyasi Sog‘liqni saqlash vazirligining “Janubiy Ural davlat tibbiyot universiteti” federal davlat byudjet oliy ta’lim muassasasi dermatovenerologiya kafedrasi professori, t.f.d.
- **O.I. Letyayeva** - Rossiya Federatsiyasi Sog‘liqni saqlash vazirligining “Janubiy Ural davlat tibbiyot universiteti” federal davlat byudjet oliy ta’lim muassasasi dermatovenerologiya kafedrasi professori, t.f.d.
- **I.V. Reverchuk** - I.Kant nomidagi Boltiq federal universiteti psixonevrologiya va psixosomatika kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **Edip Gonullu** – Izmir Bakirchay universiteti anesteziya va reanimatsiya kafedrasi dotsenti, t.f.d.
- **Eva Lietto** – Italiya Campania universiteti “Luigi Vanvitelli”ning tarjima tibbiyot fanlari kafedrasi mudiri, t.f.d., professor

G.S. Xodjiyeva - Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot universitetining Ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrasi dotsenti

Журнал включен в перечень ВАК национальных научных изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов диссертаций по медицинским наукам постановлением № 369/6 от 5 апреля 2025 г.

© **Page Maker | Верстка | Саҳифаловчи:** Хуршид Мирзахмедов

О журнале
Журнал зарегистрирован в Агентство информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан
№ С-239963 от 14 марта 2024 года

Адрес редакции: Республика Узбекистан, 200114, г. Бухара, ул. Гиждуван, 23
Телефон: +998(65)2230050
Сайт: https://tadqiqot.uz/index.php/spjacd
e-mail: abumkur14@gmail.com

МУНДАРИЖА | СОДЕРЖАНИЕ | CONTENT

1. Akramov V.R., To‘ymurodov B.Sh., Xamroev B.U., Axmedov Sh.Sh.
METABOLIK BUZILISHLARI MAVJUD BEMORLARDA TIZZA BO‘G‘IMI OSTEOARTRITINING STRUKTURAVIY PROGRESSIYALANISH XAVFINI BAHOLASH VA PROGNOZLASH MEZONLARINI ISHLAB CHIQISH……6

2. Alimova M.M.
MENOPAUZAL GORMON TERAPIYA TA’SIRIDA EMOTSIONAL HOLAT VA PSIXOVEGETATIV KO‘RSATKICHLARNING DINAMIKASINI BAHOLASH……14

3. Buvamuxamedova N.T., Parpibayeva D.A.
SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI VA METABOLIK ASSOTSIRLANGAN JIGAR YOG‘ KASALLIGI KOMORBIDLIGIDA JIGAR FIBROZI BIOMARKERLARINING DIAGNOSTIK AHAMIYATI……...18

4. Isamjonov Xayrullo Hakimjon o‘g‘li, Xakimova Zilolaxon Qahramonjonovna
PERIIMPLANTAT MUKOZITLI BEMORLARDA PROBIOTIK VOSITALARNI QO‘LLASHNING KLINIK-PROFILAKTIK ALGORITMINI ISHLAB CHIQISH……...24

5. Karimov Ma’rif Shakirovich, Tuxtayeva Nigora Xasanovna, Sultanbayev Laziz Rustamovich
REVMATOID ARTRITDA KARDIOVASKULYAR XAVFNI BAHOLASH: AN’ANAVIY PROGNOSTIK MODELLARNING IMKONIYATLARI VA CHEKLOVLARI……31

6. Tashpulatova M.M., Karimova O.S.
REVMATOID ARTRITDA JISMONIY MASHQLAR VA O’ZINI-O’ZI NAZORAT QILISH DASTURLARINING SAMARADORLIGINI BAHOLASH……...41

7. Valiyeva Moxigul Bahodir qizi, Razikova Dilnoza Kadirovna
CPAP-TERAPIYA OLAYOTGAN YANGI TUG‘ILGAN CHAQALOQLARDA OG‘IZ BO‘SHLIG‘I SHILLIQ QAVATI SHIKASTLANISHLARIDA DAVOLASH-PROFILAKTIKA KOMPLEKSINI ISHLAB CHIQISH……48

8. Yusupova Manzuraxon Qobuljon qizi
BOLALARDA YETILMAGAN DOIMIY TISHLAR PULPASINING HAYOTIYLIGINI SAQLASH: QISMAN PULPOTOMIYA VA KALSIY-SILIKAT BIOKERAMIK MATERIALLAR……...55

9. Абдужабборова Саодат Солижон кизи
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СИММЕТРИИ И ПАРАМЕТРОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ АНОМАЛИЙ ПРИКУСА……..65

10. Андакулов Элёр Бердиёрович
СЕМИЗЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ГОНАРТРОЗНИ МЕДИКАМЕНТОЗ, ФИЗИОТЕРАПЕВТИК ВА ЖАРРОҲЛИК УСУЛЛАРИ БИЛАН ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ……70

11. Зокиров Зухриддин Зокирович, Саъдуллаева Ирода Курбановна
РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ……...79

12. Киличева В.А.
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ OQS–PMOS НА ОСНОВЕ ГОРМОНАЛЬНОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КАЧЕСТВА ООЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ПОЛИЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ……..87

13. Маджидова Ё.Н., Каримова Г.Л.
КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ…….93

14. Мусаева Юлдуз Алписовна, Латибжонов Азизбек Эркинжон ўғли
СУРУНКАЛИ АЛКОГОЛЛИ ПАНКРЕАТИТДА МЕЗЕНТЕРИАЛ ЛИМФА ТУГУНЛАРИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИЯСИ…….104

15. Наримова Гульчехра Джуманиязовна, Махмудова Фарангиз Батировна
ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СНА, УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА И ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА…….112

16. Нуралиев Неккадам Абдуллаевич, Рузметов Фахриддин Нурматович
ЎТКИР, СУРУНКАЛИ ВА ОБСТРУКТИВ БРОНХИТЛИ БОЛАЛАР ҚОН ЗАРДОБИДАГИ ИММУНОГЛОБУЛИНЛАР МИҚДОРИНИНГ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ……117

17. Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А.
МНОГОМЕРНАЯ ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СПЕКТРЕ АДИПОЗНОСТИ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРЁХ КЛАСТЕРОВ…….125

18. Сапаев Д.Ш., Абдуллаева Д.Ф.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ АНАЛЬНОГО КАНАЛА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ……135

19. Ирисметов Муроджон Эргашович, Сафаров Махмуд Норович
СУСТАВА: ПАТОГЕНЕЗ ПЕРИПРОТЕЗНОГО ОСТЕОЛИЗА, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……..145

20. Хамидов Маҳмуд Тоштемирович, Ҳабибова Назира Насуллаевна
ТЎЛИҚ АДЕНТИЯЛИ БЕМОРДА ПРОТЕЗГА МОСЛАШИШНИ ОЛДИНДАН БАҲОЛАШ: ПРОТЕЗ МАЙДОНИ, СЎЛАК ВА БЕМОР ТАЖРИБАСИНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ..162

21. Хамидова Наргиза Қосимовна, Мирзоева Мехринисо Ризоевна
ҚАЙТАЛАНУВЧИ ОДДИЙ ГЕРПЕС ИНФЕКЦИЯСИДА РЕЦИДИВЛАРНИ ЭРТА БАШОРАТ ҚИЛИШНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА ВИРУСОЛОГИК МЕЗОНЛАРИ……..171

22. Худойбердиева Ш.И., Саидова Л.Б., Хамраева Д.Р.
ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ)……176

23. Шоназарова М.А., Ураков К.З., Куватзода Г.Х.
ПЕРВИЧНАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ…….189

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE
АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН
КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ
ISSN: 3030-3877
www.tadqiqot.uz
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

УДК: 616-006.446.2-053.2:616.12-085

ПЕРВИЧНАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Шоназарова М.А.[1], Ураков К.З.[2], Куватзода Г.Х.[3]
Таджикский государственный медицинский университет, Душанбе, Таджикистан
[1]ORCID ID: 0009-0002-2807-088X
[2]ORCID ID: 0000-0002-1027-7834
[3]ORCID ID: 0009-0004-4657-375X

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23739084

Аннотация. Цель исследования: оценить эффективность и безопасность комплексной риск-адаптированной первичной кардиопротекции (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, статины) в профилактике кардиоваскулярных осложнений полихимиотерапии (ПХТ) и её влияние на результаты противоопухолевого лечения у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Материал и методы: в проспективное сравнительное когортное исследование включены 120 больных ОЛЛ в возрасте 18–65 лет и 20 здоровых лиц контрольной группы. До начала ПХТ проводилась стратификация кардиоваскулярного риска по шкале HFA-ICOS. Больные высокого и среднего риска (n=40) получали ПХТ в сочетании с первичной кардиопротекцией; больные низкого риска (n=80) — стандартное ведение по ESC 2022 без первичной медикаментозной кардиопротекции. Обследование включало ЭКГ, эхокардиографию, определение hs-cTnI и NT-proBNP в четырёх временных точках. Результаты: в подгруппе кардиопротекции частота антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда (CTRCD) была достоверно ниже (20,0% против 53,8%; p<0,001), как и частота острой сердечной недостаточности (20,0% против 66,3%; p<0,001) и прерывания ПХТ по кардиальным причинам (7,5% против 35,0%; p<0,001). Двухлетняя общая выживаемость составила 70,0% против 38,8% (Log-rank p<0,001); смертность от сердечно-сосудистых осложнений в периоде ремиссии снизилась с 21,3% до 5,0% (p=0,042). Противоопухолевая эффективность между подгруппами не различалась (полная ремиссия 87,5% против 86,3%; p=0,85). Выводы: риск-адаптированная первичная кардиопротекция достоверно снижает частоту кардиоваскулярных осложнений ПХТ и ассоциируется с более высокой выживаемостью больных ОЛЛ при сохранении онкологической эффективности и хорошей переносимости.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, кардиотоксичность, кардиопротекция, полихимиотерапия, CTRCD, HFA-ICOS, выживаемость.

PRIMARY CARDIOPROTECTION IN THE PREVENTION OF POLYCHEMOTHERAPY CARDIOTOXICITY IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

Shonazarova M.A., Urakov K.Z., Quvatzoda G.Kh.
Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

Abstract. Objective: to evaluate the efficacy and safety of comprehensive risk-adapted primary cardioprotection (ACE inhibitors, β-blockers, statins) in preventing cardiovascular complications of polychemotherapy (PCT) and its impact on antitumour treatment outcomes in patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Material and methods: this prospective comparative cohort study included 120 ALL patients aged 18–65 years and 20 healthy controls. Before PCT, cardiovascular risk was stratified using the HFA-ICOS score. High- and medium-risk patients (n=40) received PCT combined with primary cardioprotection; low-risk patients (n=80) received standard ESC 2022 management. Assessment included ECG, echocardiography, hs-cTnI and NT-proBNP at four time points. Results: in the cardioprotection subgroup the rate of anthracycline-induced myocardial dysfunction (CTRCD) was significantly lower (20.0% vs 53.8%; p<0.001), as were acute heart failure (20.0% vs 66.3%; p<0.001) and cardiac PCT interruption (7.5% vs 35.0%; p<0.001). Two-year overall survival was 70.0% vs 38.8% (Log-rank p<0.001); cardiovascular mortality during remission decreased from 21.3% to 5.0% (p=0.042). Antitumour efficacy did not differ between subgroups (complete remission 87.5% vs 86.3%; p=0.85). Conclusion: risk-adapted primary cardioprotection significantly reduces the rate of cardiovascular complications of PCT and is associated with higher survival in ALL patients while preserving oncological efficacy and good tolerability.

Keywords: acute lymphoblastic leukaemia, cardiotoxicity, cardioprotection, polychemotherapy, CTRCD, HFA-ICOS, survival.

O'TKIR LIMFOBLASTIK LEYKOZDA POLIKIMYOTERAPIYA KARDIOTOKSIKLIGINI OLDINI OLISHDA BIRLAMCHI KARDIOPROTEKSIYA

Shonazarova M.A., Urakov K.Z., Quvatzoda G.X.

[1] Tojikiston davlat tibbiyot universiteti, Dushanbe, Tojikiston

Annotatsiya. Maqsad: o'tkir limfoblastik leykozli (OLL) bemorlarda polikimyoterapiyaning (PKT) yurak-qon tomir asoratlarini oldini olishda kompleks xavfga moslashtirilgan birlamchi kardioproteksiya (AAF ingibitorlari, β-adrenoblokatorlar, statinlar) samaradorligi va xavfsizligini hamda uning o'smaga qarshi davolash natijalariga ta'sirini baholash. Material va usullar: prospektiv qiyosiy kogort tadqiqotga 18–65 yoshli 120 nafar OLL bilan og'rigan bemor va nazorat guruhidagi 20 nafar sog'lom shaxs kiritildi. PKT boshlanishidan oldin barcha bemorlarda HFA-ICOS shkalasi bo'yicha yurak-qon tomir xavfi stratifikatsiyasi o'tkazildi. Yuqori va o'rta xavfli bemorlar (n=40) PKTni birlamchi kardioproteksiya bilan birga, past xavfli bemorlar (n=80) esa ESC 2022 bo'yicha standart usulda oldilar. Tekshiruv EKG, exokardiografiya, hs-cTnI va NT-proBNP ni to'rt vaqt nuqtasida aniqlashni o'z ichiga oldi. Natijalar: kardioproteksiya guruhida miokard disfunksiyasi (CTRCD) chastotasi ancha past bo'ldi (20,0% ga qarshi 53,8%; p<0,001), shuningdek o'tkir yurak yetishmovchiligi (20,0% ga qarshi 66,3%; p<0,001) va yurak sabablari bo'yicha PKTning to'xtatilishi (7,5% ga qarshi 35,0%; p<0,001) ham kamaydi. Ikki yillik umumiy yashovchanlik 70,0% ga qarshi 38,8% ni tashkil etdi (Log-rank p<0,001); remissiya davrida yurak-qon tomir asoratlaridan o'lim 21,3% dan 5,0% gacha kamaydi (p=0,042). Xulosa: xavfga moslashtirilgan birlamchi kardioproteksiya PKTning yurak-qon tomir asoratlari chastotasini ancha kamaytiradi va OLL bilan og'rigan bemorlarning yuqori yashovchanligi bilan bog'liq bo'lib, onkologik samaradorlikni saqlab qoladi.

Kalit so'zlar: o'tkir limfoblastik leykoz, kardiotoksiklik, kardioproteksiya, polikimyoterapiya, CTRCD, HFA-ICOS, yashovchanlik.

Актуальность. Достигнутый за последние десятилетия прогресс в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у взрослых во многом связан с интенсификацией схем полихимиотерапии (ПХТ), позволившей заметно увеличить долю больных, достигающих ремиссии. Оборотной стороной такой интенсификации стала кардиотоксичность антрациклинов: именно она нередко вынуждает прерывать противоопухолевое лечение и вносит существенный вклад в структуру смертности уже после достижения ремиссии. В

современных документах по кардиоонкологии — рекомендациях ESC 2022 и позиционном документе HFA-ICOS (2020) — предварительная оценка сердечно-сосудистого риска и раннее назначение кардиопротекции рассматриваются как неотъемлемая часть сопровождения онкологического больного. Тем не менее применительно к взрослым больным ОЛЛ, наблюдаемым в условиях Центральной Азии, целесообразность и результативность риск-ориентированной первичной кардиопротекции до настоящего времени оставались практически неизученными, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность комплексной риск-адаптированной первичной кардиопротекции в профилактике кардиоваскулярных осложнений ПХТ и её влияние на результаты противоопухолевого лечения у больных ОЛЛ.

Материал и методы.

Материал и методы. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного исследования с параллельным сравнением подгрупп; клинической базой служило гематологическое отделение ГУНМЦ РТ «Шифобахш» (г. Душанбе), период наблюдения — 2020–2025 годы. Наблюдение охватило 120 больных ОЛЛ 18–65 лет с морфологически и иммунологически подтверждённым диагнозом; референсную группу образовали 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Перед началом ПХТ каждому больному рассчитывался индивидуальный балл сердечно-сосудистого риска по шкале HFA-ICOS, и в зависимости от его величины когорта была разделена на две подгруппы. Первую подгруппу (n=40) составили пациенты высокого и среднего риска (HFA-ICOS ≥2), которым наряду с ПХТ назначалась первичная кардиопротекция; во вторую подгруппу (n=80) вошли больные низкого риска (HFA-ICOS ≤1), ведение которых соответствовало стандарту ESC 2022 и не предусматривало первичной медикаментозной кардиопротекции.

Схема кардиопротекции строилась на трёх группах препаратов: ингибиторах АПФ (эналаприл 2,5–10 мг/сут либо рамиприл 2,5–10 мг/сут), β-адреноблокаторах (карведилол 3,125–25 мг два раза в сутки либо бисопролол 1,25–10 мг/сут) и статинах. Инструментально-лабораторный контроль проводился в четырёх контрольных точках — исходно (T0), после первого (T1) и третьего (T2) циклов и по окончании индукционно-консолидационного этапа (T3); он объединял регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию с расчётом ФВ ЛЖ по Симпсону и параметров диастолической функции (E/A), а также измерение высокочувствительного тропонина (hs-cTnI) и NT-proBNP. За первичную конечную точку принимали дисфункцию миокарда, ассоциированную с противоопухолевой терапией (CTRCD), определяемую как падение ФВ ЛЖ на ≥10% до уровня <53% в сочетании с ростом тропонина выше 99-го перцентиля. Полученные данные обрабатывались в среде IBM SPSS Statistics v26; применялись критерий χ^2, критерий Манна–Уитни, метод Каплана–Майера и многофакторная регрессия Кокса, а порогом статистической значимости считалось значение $p<0,05$.

Результаты и обсуждение.

Результаты и обсуждение. Применение дифференцированной кардиопротективной терапии сопровождалось достоверным снижением частоты всех регистрируемых кардиоваскулярных осложнений ПХТ (таблица 1). Частота антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда (CTRCD) снизилась с 53,8% в подгруппе без кардиопротекции до 20,0% в подгруппе кардиопротекции ($p<0,001$); абсолютное снижение риска составило 33,8%, а расчётное число больных, которых необходимо пролечить для предотвращения одного случая CTRCD, — приблизительно 3 (NNT≈3). Частота острой сердечной недостаточности уменьшилась с 66,3% до 20,0% ($p<0,001$), нарушений ритма — с 80,0% до 55,0% ($p=0,008$).

Детальный анализ электрокардиографических изменений показал, что в подгруппе кардиопротекции достоверно реже регистрировались нарушения процессов реполяризации (12,5% против 60,0%; $p<0,001$) и патологическое удлинение корригированного интервала

QTc; синусовая тахикардия и изменения сегмента ST также встречались реже. По частоте фибрилляции и трепетания предсердий к моменту завершения индукционно-консолидационной фазы (Т3) межгрупповое различие не достигало статистической значимости (5,0% против 13,8%; χ^2 с поправкой Йейтса, p=0,25), что, по-видимому, связано с малым числом событий. Эхокардиографическая картина подтверждала протективный эффект: снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 53% выявлено у 25,0% больных подгруппы 1 против 60,0% подгруппы 2 (p<0,001), а среднее падение ФВ ЛЖ за период наблюдения (Т0–Т3) составило −2,8±2,4% против −6,4±3,8% соответственно. Соотношение E/A, отражающее диастолическую функцию, к точке Т3 сохранялось на уровне 1,06±0,20 в подгруппе кардиопротекции и снижалось до 0,92±0,18 в подгруппе сравнения (p<0,001), что свидетельствует о предотвращении не только систолической, но и более ранней диастолической дисфункции миокарда. Наглядное сопоставление частоты основных кардиоваскулярных осложнений между подгруппами представлено на рисунке 1.

Динамика кардиоспецифических биомаркёров согласовывалась с инструментальными данными. К завершению терапии медиана NT-proBNP в подгруппе без кардиопротекции достигала 524 пг/мл против 286 пг/мл в подгруппе кардиопротекции, а доля больных с повышением высокочувствительного тропонина (hs-cTnI) выше 99-го перцентиля составила 60,0% против 25,0% (p<0,001). Раннее — уже после первого цикла (Т1) — расхождение кривых биомаркёров указывает на то, что назначение кардиопротекции с самого начала полихимиотерапии позволяет удерживать субклиническое повреждение миокарда в более узких пределах.

Протективный эффект распространялся и на сосудистое звено. На фоне кардиопротекции частота венозных тромбозов оказалась в 4,5 раза ниже (7,5% против 33,8%; p<0,001), а выраженность дислипидемии — достоверно меньше, что отражает вклад статинов в стабилизацию эндотелия и липидного профиля. Сопутствующий иммунологический дефицит носил комплексный характер: после полихимиотерапии гипогаммаглобулинемия достоверно реже регистрировалась в подгруппе с кардиопротекцией (40,0% против 80,0%; p<0,001); при этом у пациентов с гипогаммаглобулинемией прослеживалась тенденция к более частому прерыванию лечения вследствие инфекций, что требует дальнейшего подтверждения на большей выборке.

Таблица 1. — Структура и частота кардиоваскулярных осложнений ПХТ по подгруппам

Осложнение	Подгруппа 1 (n=40)	Подгруппа 2 (n=80)	p
Любые кардиоваскулярные осложнения	26 (65,0%)	76 (95,0%)	<0,001
Нарушения ритма сердца	22 (55,0%)	64 (80,0%)	0,008
Острая сердечная недостаточность	8 (20,0%)	53 (66,3%)	<0,001
CTRCD (антрациклиновая кардиомиопатия)	8 (20,0%)	43 (53,8%)	<0,001
Прерывание ПХТ по кардиальным причинам	3 (7,5%)	28 (35,0%)	<0,001

Примечание: критерий χ^2; CTRCD — снижение ФВ ЛЖ ≥10% до <53% в сочетании с повышением тропонина выше 99-го перцентиля.

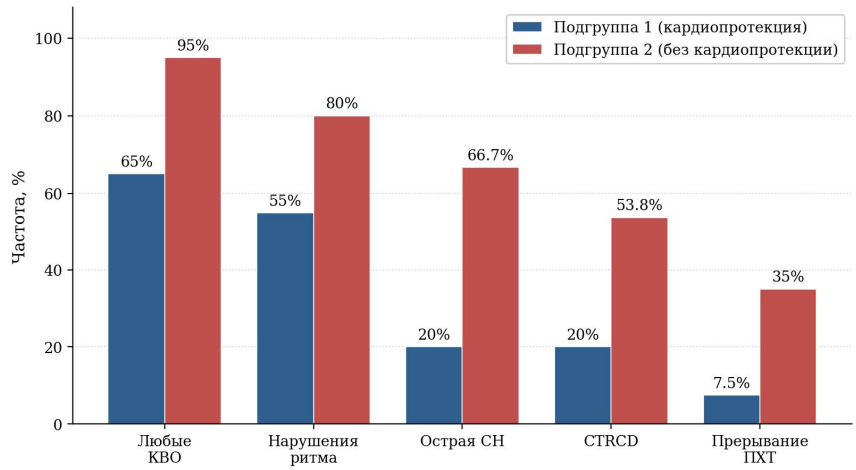


Рисунок 1. — Частота кардиоваскулярных осложнений ПХТ по подгруппам (%)

Прерывание ПХТ по кардиальным причинам в подгруппе кардиопротекции возникало в 4,7 раза реже (7,5% против 35,0%; p<0,001), что имеет принципиальное значение для сохранения дозовой интенсивности противоопухолевого лечения. Анализ выживаемости методом Каплана–Майера выявил достоверное преимущество кардиопротективной стратегии (таблица 2): двухлетняя общая выживаемость составила 70,0% против 38,8% (Log-rank p<0,001), медиана общей выживаемости в подгруппе 1 не была достигнута против 27,8 месяца в подгруппе 2. Смертность от сердечно-сосудистых осложнений в периоде ремиссии снизилась в 4,3 раза — с 21,3% до 5,0% (p=0,042); дополнительным преимуществом кардиопротективной стратегии явился и более высокий показатель выживаемости уже к 12-му месяцу наблюдения (85,0% против 60,0%; p=0,004). Расхождение кривых выживаемости между подгруппами наглядно отражено на рисунке 2.

Таблица 2. — Показатели выживаемости больных ОЛЛ по подгруппам (метод Каплана–Майера)

Показатель	**Подгруппа 1 (n=40)**	**Подгруппа 2 (n=80)**	**Log-rank p**
Медиана общей выживаемости, мес.	Не достигнута	27,8 [22,4–36,8]	<0,001
Общая выживаемость на 24 мес., %	70,0	38,8	<0,001
Бессобытийная выживаемость на 24 мес., %	65,0	30,0	<0,001
Смерть от ССО в ремиссии, n (%)	2 (5,0%)	17 (21,3%)	0,042

Примечание: ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

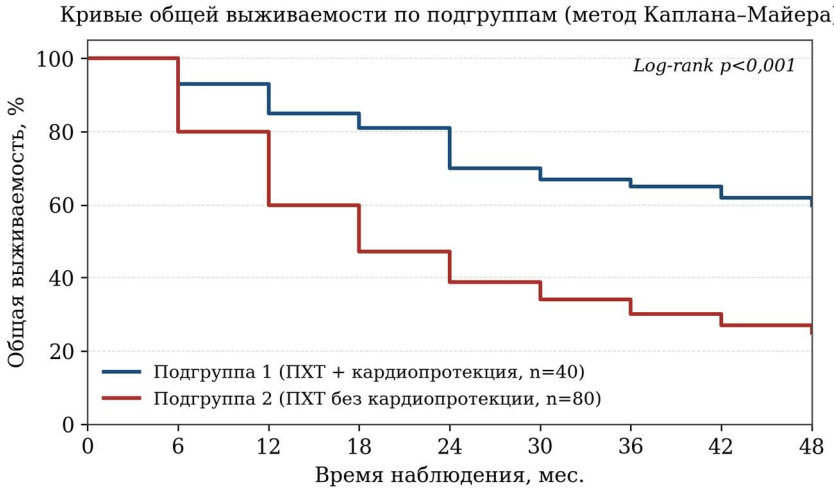


Рисунок 2. — Кривые общей выживаемости больных ОЛЛ по подгруппам (метод Каплана–Майера)

Поскольку распределение по подгруппам основывалось на стратификации риска, а не на рандомизации, для исключения влияния конфаундеров выполнен многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. После поправки на возраст, кумулятивную дозу антрациклинов и Ph-статус отсутствие кардиопротекции оставалось независимым фактором, ассоциированным с повышением риска смерти (HR=3,12; 95% ДИ 1,46–6,67; p=0,003); значимым предиктором являлась также кумулятивная доза антрациклинов свыше 250 мг/м² (HR=1,94; 95% ДИ 1,08–3,48; p=0,026). Полученные данные согласуются с концепцией биомаркёр-направленной кардиопротекции (Cardinale D. et al., 2015) и результатами исследования SUCCOUR (Thavendiranathan P. et al., 2021), однако впервые демонстрируют преимущество риск-адаптированной стратегии на всём диагностическом пути — от электрокардиографии до отдалённой выживаемости — у взрослых больных ОЛЛ в условиях Центральной Азии.

Принципиально важным представляется отсутствие негативного влияния кардиопротекции на противоопухолевый результат: частота полной клинико-гематологической ремиссии составила 87,5% против 86,3% (p=0,85), а отрицательной минимальной остаточной болезни на 30-й день — 67,5% против 65,0% (p=0,78), при сопоставимой ранней летальности (5,0% против 6,3%), что подтверждает онкологическую безопасность вмешательства (рисунок 3). Кардиопротективная терапия характеризовалась хорошей переносимостью: полная отмена отдельного компонента протокола потребовалась лишь у 2 из 40 больных (5,0%), общая приверженность составила 92,5%; нежелательные явления (артериальная гипотензия — 10,0%, брадикардия — 7,5%, сухой кашель — 7,5%, гиперкалиемия — 5,0%, повышение трансаминаз — 5,0%) были преимущественно лёгкими, тяжёлых (3–4 степени) явлений не зарегистрировано. Ни в одном случае нежелательные явления кардиопротекции не привели к прерыванию противоопухолевого лечения.

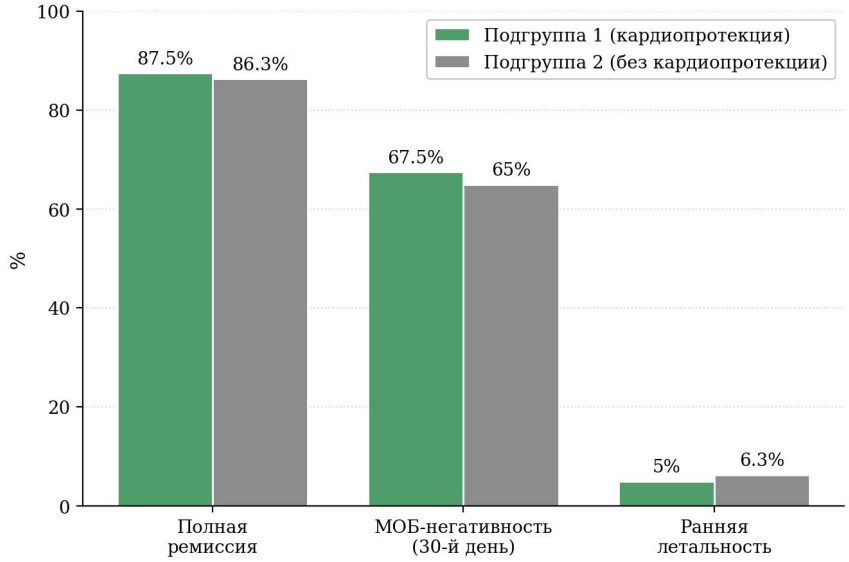


Рисунок 3. — Показатели онкологической эффективности лечения по подгруппам (%)

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать риск-адаптированную первичную кардиопротекцию как вмешательство с двойной — кардиологической и онкологической — пользой. Кардиологический выигрыш реализуется через снижение частоты субклинического и манифестного повреждения миокарда, нарушений ритма и сосудистых событий, а онкологический — через уменьшение числа вынужденных прерываний полихимиотерапии и, как следствие, сохранение дозовой интенсивности противоопухолевого лечения. Важно, что защита сердца достигается без ущерба для противоопухолевого ответа и без значимого бремени нежелательных явлений, что делает стратегию клинически применимой в реальной практике онкогематологического стационара. Ограничением исследования является нерандомизированный дизайн с распределением по группам на основе исходной стратификации риска; вместе с тем сохранение независимого эффекта кардиопротекции в многофакторной модели Кокса повышает достоверность полученных выводов и обосновывает целесообразность их проверки в проспективных рандомизированных исследованиях.

Выводы. 1. Комплексная первичная кардиопротекция (иАПФ, β-адреноблокаторы, статины) в условиях риск-адаптированного ведения ассоциируется с двойной — кардиологической и онкологической — пользой. Её применение сопровождается достоверно меньшей частотой CTRCD (20,0% против 53,8%; $p<0,001$, то есть в 2,7 раза) и меньшей необходимостью прерывания полихимиотерапии по кардиальным причинам (7,5% против 35,0%; $p<0,001$, в 4,7 раза) при сохранении дозовой интенсивности противоопухолевого лечения.

2. Показатели противоопухолевого ответа между подгруппами не различались: полная ремиссия — 87,5% против 86,3%, МОБ-негативность — 67,5% против 65,0% ($p>0,05$), что подтверждает онкологическую безопасность вмешательства. При этом применение кардиопротективной стратегии ассоциировалось с достоверно более высокой выживаемостью: двухлетняя общая выживаемость составила 70,0% против 38,8% (Log-rank $p<0,001$), а смертность от сердечно-сосудистых осложнений в периоде ремиссии снизилась в 4,3 раза (с 21,3% до 5,0%; $p=0,042$). В многофакторной модели Кокса кардиопротекция продемонстрирована как независимый фактор, ассоциированный с улучшением выживаемости.

3. Кардиопротективная терапия характеризовалась хорошей переносимостью: полная отмена препаратов потребовалась у 2 из 40 пациентов (5,0%), приверженность составила 92,5%, тяжёлых нежелательных явлений не зарегистрировано. Это обосновывает включение риск-адаптированной первичной кардиопротекции в алгоритм ранней диагностики и профилактики кардиотоксичности у больных острым лимфобластным лейкозом.

Литература

1. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J. 2022;43(41):4229–4361.

2. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic therapy: HFA-ICOS. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945–1960.

3. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation. 2015;131(22):1981–1988.

4. Thavendiranathan P., Negishi T., Somerset E. et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy (SUCCOUR). J Am Coll Cardiol. 2021;77(4):392–401.

5. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity. Eur Heart J. 2016;37(36):2768–2801.

6. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S. et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies. Eur Heart J. 2022;43(4):280–299.

7. Chow E.J., Chen Y., Kremer L.C. et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. J Clin Oncol. 2015;33(5):394–402.

8. Lipshultz S.E., Adams M.J., Colan S.D. et al. Long-term cardiovascular toxicity in survivors of childhood cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(11):1927–1995.

Tadqiqot uz

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

Научно-практический журнал по всем
направлениям медицины
основан в 2024 году
Бухарским государственным
медицинским институтом
Выходит один раз в 3 месяца
Учредитель Бухарский государственный
медицинский институт