

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**КИМ ОКСАНА ВЛАДИСЛАВОВНА**

**ЎТКИР ГЕМАТОГЕН ОСТЕОМИЕЛИТГА ЧАЛИНГАН  
БОЛАЛАРДА СУЯК КОЛЛАГЕНИ БИОМАРКЕРЛАРИНИ  
АНИҚЛАШНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

**14.00.25- Клиник-лаборатор ва функционал диагностика**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Ким Оксана Владиславовна**

Ўткир гематоген остеомиелитга чалинган  
болаларда суяк коллагени биомаркерларини  
аниқлашнинг клиник диагностик аҳамияти..... 3

**Ким Оксана Владиславовна**

Клиники-диагностическое значение  
определения биомаркеров костного коллагена  
при остром гематогенном остеомиелите у детей..... 25

**Kim Oksana Vladislavovna**

Clinical and diagnostic significance of bone  
collagen biomarkers in acute hematogenous  
osteomyelitis in children..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 51

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**КИМ ОКСАНА ВЛАДИСЛАВОВНА**

**ЎТКИР ГЕМАТОГЕН ОСТЕОМИЕЛИТГА ЧАЛИНГАН**  
**БОЛАЛАРДА СУЯК КОЛЛАГЕНИ БИОМАРКЕРЛАРИНИ**  
**АНИҚЛАШНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

**14.00.25- Клиник-лаборатор ва функционал диагностика**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2024.2.PhD/Tib4669 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган

**Илмий раҳбар:**

**Юсупов Шухрат Абдурасулович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент.

**Расмий оппонентлар:**

**Муминова Нигора Хайрутдиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент.

**Эмануэл Владимир Леонидович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

**Етакчи ташкилот:**

**Абу Али Ибн Сино номидаги Бухоро**  
**давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил "\_\_\_" \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta.2005@mail.ru.

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил "\_\_\_" \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2025 йил "\_\_\_" \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г. Гадаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**А.Н. Арипов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг автореферати)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда ўткир гематоген остеомиелит (ЎГО) болалар ортопедияси ва юқумли касалликлар тиббиётининг жиддий муаммоси бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, болалар орасида ҳар йили остеомиелит билан касалланиш минтақа, ёш ва тиббий хизмат кўрсатиш даражасига қараб 100 000 аҳолига 2 дан 13 тагача ўзгариб туради. Хасталикнинг энг кенг тарқалиши паст ва ўрта даромадли мамлакатларда кузатилади, уларда эрта ташхис қўйиш ва антибиотик терапиясидан фойдаланиш имкониятининг чекланганлиги касалликнинг асоратли шаклларининг кўпайишига олиб келади. Суяк коллагенининг биомаркерлари болаларда суякларнинг яллиғланиш касалликларини ташхислаш ва мониторинг қилишда янги ва истиқболли воситадир. Улар суяк тўқимасидаги патологик ўзгаришларни эрта аниқлаш, даволаш самарадорлигини объектив баҳолаш ва касаллик оқибатини башоратлаш имконини беради.

Жаҳонда ЎГО патогенези ва ташхислашнинг замонавий усулларини ўрганишга, шу жумладан суяк метаболизмнинг янги биомаркерларини яратиш ва жорий этишга катта эътибор қаратилмоқда. Йирик клиник тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, анъанавий лаборатория таҳлилларини (С-реактив оксил, эритроцитларнинг чўкиш тезлиги) специфик биомаркерлар даражасини ўлчаш билан бирга қўллаш ЎГО ташхислашнинг сезгирлиги ва ўзига хослигини оширишга имкон беради. Бунда PINP/ $\beta$ -CrossLaps (PINP -1 тип проколлагеннинг аминокислотли пропептиди,  $\beta$ -CrossLaps -1 тип коллагеннинг карбокситерминал телопептиди) нисбатини баҳолашга алоҳида эътибор қаратилмоқда, улар коллаген синтези ва резорбцияси ҳақидаги маълумотларни ўз ичига олади ва ўтказилаётган терапия самарадорлигининг асосий кўрсаткичи бўлиб хизмат қилади.

Республикамиз соғлиқни сақлаш тизими олдида аҳолига тиббий хизмат сифатини ошириш, жумладан, кўрсатилаётган хизматларни халқаро стандартларга мослаштиришга қаратилган қатор устувор вазифалар турибди. Кенг қўламли комплекс тадбирлар мамлакатимизда тиббий хизмат кўрсатиш даражасини ошириш, тиббий-ижтимоий хизматларнинг кенг қамровлилиги ва оммабоплигини таъминлаш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш, ташхис қўйиш ва даволашнинг замонавий усулларини жорий этиш вазифаларини ҳал этиш мақсадида ўтказилмоқда. Шу билан бирга, тиббиёт ходимлари томонидан остеомиелит касалланган беморларга сифатли ёрдам кўрсатишни яхшилашга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шундан келиб чиқиб, УГО эрта аниқлаш ҳамда жараённинг оғирлашиш хавфини баҳолаш ёндашувларини такомиллаштириш унда асоратлар ва ногиронликни олдини олиш имконини беради. Мамлакатимизда болаларда ЎГОни ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришга алоҳида эътибор қаратилмоқда, бу ихтисослаштирилган педиатрия ортопедия ва юқумли касалликлар марказларини ривожлантиришда ўз аксини топмоқда.

Ушбу тадқиқот иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 18 декабрдаги ПФ-4063-сонли "Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида"ги

Фармони; Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-4891-сонли "Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида"ги Фармони; Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПҚ-5590-сон "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида"ги қарори; Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 24 январдаги ПҚ- 5924-сонли "Ўзбекистон Республикасида жисмоний тарбия ва спортни янада такомиллаштириш ва оммалаштириш чора-тадбирлари тўғрисида"ги қарори; Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 15 апрелдаги 345-сонли "Болаларда ўткир гематоген остеомиелитни ташхислаш ва даволаш бўйича клиник протоколни тасдиқлаш тўғрисида"ги буйруғи;

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. "Тиббиёт, неврология ва спорт фани" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Болаларда ЎГО ўрганиш ва баҳолаш бўйича олиб борилаётган тадқиқотларнинг долзарблиги касалликнинг мураккаблиги, асоратларнинг юқори хавфи ва даволашнинг сезиларли харажатлари билан боғлиқ. Дунёда ЎГО патогенези, диагностикаси ва терапиясига катта эътибор қаратилмоқда, чунки юқорида таъкидлаганимиздек болалар ўртасида йиллик касалланиш 100 000 беморга 2 дан 13 гача ҳолатни ташкил қилади (Smith J., 2019; World Health Organization, 2021). Эрта ташхис қўйиш ва адекват антибиотик терапиясига монанд фойдаланиш имконияти чекланган ҳудудларда асоратланган шакллар (йирингли окмалар, сурункали остеомиелит) сони 40% га етади (Johnson A. et al., 2020; EurOBM, 2021). Европа тадқиқотлари (Johnson A. et al., 2020; Chen Y. et al 2022) P/V индексдан (PINP нинг  $\beta$ -CrossLaps га нисбати) фойдаланиш антибиотик терапияси самарадорлигини башорат қилишни яхшилашни ва жарроҳлик аралашувларига бўлган эҳтиёжни 25 фоизга камайтиришини кўрсатди.

Белоруссияда Т.В. Шульга (2020) сурункали касаллик хавфини башорат қилиш учун  $\beta$ -CrossLaps мониторингининг самарадорлигини кўрсатди: стандарт терапия негизида  $\beta$ -CrossLaps даражаси юқори бўлган болаларда касалликнинг сурункали шаклининг ривожланиш хавфи кўрсаткич меъёрда бўлганларга қараганда 2,3 барабар юқорилиги аниқланган.

2019 йилдан бошлаб Ўзбекистон Республикаси Болалар ортопедияси миллий маркази базасида мониторинг тадқиқотлари олиб борилмоқда, улар уч йил ичида 14 ёшгача бўлган болаларда ЎГОнинг асоратланган шакллари сонининг 18% дан 27% гача ўсишини кўрсатди (Турсунов Ш., 2022; А.О.Элмурзаев, 2023). Шамсиев Ж.А., Махмудов З.М., Аббасов Х.Х. ва Қобилов И.С.лар (2024) СамДТУ болалар жарроҳлик клиникасига ётқизилган 150 нафар беморларда устида олиб борган тадқиқотларида мултидисциплинар ёндашувнинг юқори самарадорлигини тасдиқладилар. Хусусан комбинацияланган терапияга (антибиотик терапия + жарроҳлик аралашуви) олинган болаларнинг 75 фоизида инфекцияни сурункали шаклига ўтказмасдан соғайишига эришилди. Самарқанд давлат тиббиёт университетида Атакулов

Ж.О., Юсупов Ш.А., Байжигитов Н.И. ва Боймуродов Н.С. (2022) тадқиқотлари шуни кўрсатдики, МРТ (магнит-резонансли томография) ва КТ (компьютерли томография)ни текширувларини эрта қўллаш касалхонага ётқизилгандан кейин ташхис қўйишнинг ўртача муддатини 2-3 кунгача қисқартиришга имкон берди, бу эса асоратлар сонини 15% га камайтирди.

Жаҳонда болаларда ЎГО эрта ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари ўрганишга қаратилган кўплаб тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ушбу ишлар яллиғланиш жараёни динамикасида суяк метаболизми биомаркерлари (PINP,  $\beta$ -CrossLaps, СТХ-I (I тип коллагеннинг C терминал телопептиди)) ва иммун жавоб реакцияси (C-реактив оқсил, IL-6) ролини таҳлил қилишни, шунингдек, касалликнинг оғирлигига таъсир қилувчи генетик полиморфизмларни баҳолашни ўз ичига олади. Шу билан бирга, остеобластларнинг эпигенетик модификациялари ва остеокластларнинг функционал ҳолати ўртасидаги боғлиқлик ЎГОнинг сурункали босқичга ўтишини қандай белгилаши етарлича ўрганилмаган. Суякларнинг субклиник яллиғланишининг боланинг ўсиши ва таянч-ҳаракат функциясига узоқ муддатли таъсири масаласи очик қолмоқда.

Бизнинг шароитимизда терапияни индивидуаллаштиришни мувофиқлаштириш учун беморларнинг клиник маълумотлари ва молекуляр маркерларини бирлаштирадиган интеграл алгоритмни ишлаб чиқиш зарур. Бундай тадқиқотларни ўтказиш нафақат ЎГОни ташхислаш аниқлигини ошириш, балки асоратланган шакллари сонини камайтириш, жарроҳлик аралашувларини минималлаштириш ва ёш беморлар учун касаллик оқибатини яхшилаш имконини беради.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт ҳамда унинг хузуридаги Реабилитация ва спорт тиббиёти илмий-тадқиқот институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 012000260-сонли "Инсоннинг юқумли ва юқумли бўлмаган этиологияли ижтимоий аҳамиятга эга касалликларини олдини олиш, ташхислаш ва даволашнинг илғор технологияларини ишлаб чиқиш" (2019) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** болаларда ўткир остеомиелитни эрта аниқлаш ва жарроҳлик даволаш самарадорлигида суяк коллаген алмашинуви маҳсулотларининг биомаркерларнинг диагностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ўткир остеомиелит билан оғриган болаларда суяк метаболизми кўрсаткичлари - умумий кальций, фосфатлар ва ишқорий фосфатазанинг таҳлилини ўтказиш;

ўткир остеомиелит билан оғриган болаларда касалликнинг намоён бўлиш муддатларига қараб ва жарроҳлик даволашдан кейинги узоқ даврда қонда суяк коллагени синтези I тип биомаркерини (PINP) миқдорий баҳолаш;

ўткир остеомиелит билан оғриган болаларда жарроҳлик даволашдан кейинги узоқ муддатли даврда қонда суяк коллагени парчаланиши I тип биомаркерининг ( $\beta$ -CrossLaps) концентрациясини аниқлаш;

ўткир остеомиелит билан оғриган болаларда биологик намуналарда I тип проколлагеннинг аминотерминал пропептиди (PINP) ва I тип коллагеннинг

карбокситерминал телопептиди ( $\beta$ -CrossLaps) концентрацияларини комплекс миқдорий таҳлил қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш;

ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда жарроҳлик даволашдан кейинги асоратлар ривожланиш хавфини баҳолаш учун I типдаги суяк коллагени синтези ва парчаланиши кўрсаткичларининг прогностик аҳамиятини аниқлаш.

**Тадқиқот объекти** сифатида 2020-2023 йилларда Самарқанд давлат тиббиёт университети 2-клиникасининг жарроҳлик бўлимида ўткир остеомиелит ташхиси билан текширувдан ўтган ва даволанган янги туғилган чақалоқлар ва 19 ёшгача бўлган болалар маълумотлари олинган.

**Тадқиқот предмети** болаларда ўткир остеомиелитни эрта ташхислаш ва жарроҳлик йўли билан даволаш самарадорлигини баҳолаш учун суяк метаболизми кўрсаткичлари, жумладан суяк коллагенининг синтези ва парчаланиши биомаркерлари олинган.

**Тадқиқот усуллари:** умумий клиник, рентгенологик, биокимёвий, иммунофермент, шунингдек, математик статистика усуллар фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда йирингли-деструктив асоратлар ривожланиши ва яллиғланиш жараёнининг сурункали кечиши хавфи юқори бўлган суяк метаболизми биомаркерлари (PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) даражасининг юқори чегара қийматлари аниқланган;

ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда суяк метаболизми биомаркерлари (PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) даражаларини динамикада кузатиш яллиғланиш жараёнининг сурункали кечиши, суяк деформацияларининг шаклланиши ва узок муддатли асоратларнинг ривожланиш хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳларини ўз вақтида аниқлаш имконини бериши асосланган;

жадал скелет ўсиши билан тавсифланган ўткир гематоген остеомиелитли ўсмирларда суяк резорбциясининг яққол бузилиши ва остеоген фаолликнинг пасайиши чўзилувчан яллиғланиш ва қолдиқ суяк деформациялари шаклланиши хавфини сезиларли даражада ошириши аниқланган;

ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда суяк ва минераллар алмашинуви биомаркерларининг комплекс ва динамик назоратини қўллаш хавфларни объектив табақалаштириш, жарроҳлик аралашуви ва тикланиш чора-тадбирлари тамойилларини индивидуаллаштириш асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

суяк метаболизмининг ёш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда болаларда ўткир гематоген остеомиелитни эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини динамик назорат қилиш учун унинг биомаркерларидан (PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) фойдаланиш асосланган;

PINP ва  $\beta$ -CrossLaps чегаравий қийматларидан фойдаланиш асоратлар ривожланиши бўйича хавф гуруҳларини ажратиш имконини бериши аниқланган, бу эса даволаш ва реабилитация тадбирларини шахсийлаштиришни таъминлайди ва беморларни олиб бориш тамойилларини ўз вақтида тузатиш имконини беради;

даволашнинг турли босқичларида биомаркерларни босқичма-босқич аниқлашни ўз ичига олган болалар остеомиелитининг лаборатор мониторинги алгоритми ишлаб чиқилган ва жорий этилган, бу остеогенез ва суяк тўқимаси резорбцияси жараёнларини объектив баҳолашга ёрдам беради ва тиббий ёрдам сифатини оширади;

касаллик оқибатларини башорат қилиш ва яллиғланиш жараёнининг сурункали кечиши ҳамда деформациялар шаклланишининг олдини олиш учун суяк алмашинуви кўрсаткичларини клиник-лаборатор маълумотлар билан биргаликда комплекс баҳолаш зарурлиги асосланган;

диагностика алгоритмининг бир қисми сифатида PINP ва  $\beta$ -CrossLaps мунтазам мониторингини жорий этиш даволаш самарадорлигини ошириш, реабилитация муддатларини қисқартириш, шунингдек, ўткир остеомиелит билан касалланган болаларда салбий оқибатлар ривожланиш эҳтимолини камайтириш имконини беради.

**Олинган натижаларнинг ишончлилиги** куйидагилар билан таъминланади: болаларда ўткир остеомиелитда суяк тўқимаси ремоделланишининг ёш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда унинг метаболизми динамикасини ўрганишга назарий жиҳатдан асосланган ёндашувларни қўллаш; замонавий клиник, лаборатор, биокимёвий ва инструментал тадқиқот усулларида фойдаланган ҳолда, жумладан PINP ва  $\beta$ -CrossLaps биомаркерлари даражасини, минерал алмашинув кўрсаткичларини аниқлаш ҳамда касалликнинг клиник кечишини баҳолаш; тадқиқотни тузишнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, кузатувнинг турли муддатларида беморларнинг ҳолатини босқичма-босқич назорат қилиш, шунингдек, лаборатория ўлчовларини синчковлик билан стандартлаштириш; олинган натижаларнинг статистик аҳамиятини ва остеомиелит кечишининг ёшга боғлиқ хусусиятларини таҳлил қилиш имкониятини таъминлайдиган клиник материалнинг етарли ҳажми; Олинган маълумотларни болалар ортопедияси, травматологияси ва суяк тўқимаси биокимёси соҳасидаги етакчи маҳаллий ҳамда хорижий тадқиқотлар натижалари билан таққослаш ҳулосаларнинг репрезентативлиги ва холислигини тасдиқлайди. Суяк алмашинуви биомаркерлари динамикаси асосида ўткир остеомиелит билан оғриган болаларда асоратлар хавфини башорат қилишга кўшимча равишда ишлаб чиқилган инновацион ёндашув ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилишни шахсийлаштиришнинг мақсадга мувофиқлигини асослайди.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда суяк метаболизми жараёнларининг ёшга боғлиқ хусусиятларини I тип коллаген синтези ва парчаланиш фаоллигини акс эттирувчи PINP ва  $\beta$ -CrossLaps биомаркерлари даражасининг динамик таҳлили асосида аниқланганлиги билан изоҳланади. Бу касалликнинг асоратли кечишини ташхислаш, даволаш ва башорат қилишга индивидуал ёндашувнинг назарий асосланганлигини тасдиқлайди, бу эса терапия самарадорлигини ошириш ва салбий оқибатларнинг олдини олиш учун беморларнинг метаболик хусусиятларини ҳисобга олишга имкон билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларни суяк метаболизмининг ёш

хусусиятларини ва PINP ва  $\beta$ -CrossLaps биомаркерларининг лаборатория кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда шахсийлаштирилган даволаш бўйича амалий тавсиялар ишлаб чиқилганлиги ва жорий этиш учун таклиф этилганлиги билан изоҳланади. Тадқиқот натижалари асоратлар хавфини эрта аниқлаш ва даволаш тамойилларини мувофиқлаштириш учун суяк метаболизми ҳолатини динамик мониторинг қилиш алгоритминини шифокорларнинг амалий фаолиятига жорий этишни ўз ичига олади. ЎГО ва деформацияларнинг сурункали шаклланиши хавфини баҳолаш учун биомаркерларнинг чегаравий қийматларини ўрнатиш орқали остеогенез ва суяк резорбцияси фазаларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал реабилитация қилиш ҳамда жарроҳлик даволашдан кейин болаларнинг йил давомида лаборатория мониторингини жорий этиш бўйича тавсиялар таклиф этилган, бу эса болалар шифохоналари ва ортопедик бўлимларда суяк алмашинуви ҳолатини скрининг назоратини ташкил этиш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда ўткир остеомиелитни эрта аниқлаш ва жарроҳлик даволаш самарадорлигини баҳолаш учун биомаркерлар сифатида суяк коллаген метаболизми маҳсулотларининг диагностик аҳамиятини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик. илк бор ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган болаларда йирингли-деструктив асоратлар ривожланиши ва яллиғланиш жараёнининг сурункали кечиши хавфи юқори бўлган суяк метаболизми биомаркерлари (PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) даражасининг критик чегара қийматлари аниқланганлиги Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 19.05.2025 йилдаги 87-сонли ва Сурхандарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 20.05.2025 йилдаги 87-Т-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 07 июлдаги 21/38 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: болаларда ўткир гематоген остеомиелитда йирингли-деструктив асоратлар ривожланишининг юқори хавфи ва яллиғланиш жараёнининг сурункали кечиши билан боғлиқ суяк метаболизми биомаркерларининг (PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) критик чегара қийматларининг ўрнатилган диапазони муҳим амалий аҳамиятга эга. Иқтисодий самарадорлиги: ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган беморларнинг 30-40% да касалхонада ётиш муддатини ўртача 5-7 кунга қисқартириш ва қиммат жарроҳлик аралашувларини олдини олиш имконини беради. Хулоса: Олинган маълумотлар нафақат касалликнинг эрта босқичларида ташхис қўйиш ва башорат қилишни объективлаштириш, балки ногиронликка олиб келадиган оқибатларнинг шаклланиш эҳтимолини камайтирган ҳолда даволаш ва реабилитация тактикасини ўз вақтида тузатиш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда суяк метаболизми биомаркерлари (PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) даражаларини динамикада кузатиш яллиғланиш жараёнининг сурункалига ўтиш, суяк деформацияларининг шаклланиши узок муддатли асоратларнинг ривожланиш хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳларини ўз вақтида аниқлаш имконини бериши асосланганлиги Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 19.05.2025 йилдаги 87-сонли ва Сурхандарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 20.05.2025 йилдаги 87-Т-сонли буйруқлари билан

амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 07 июлдаги 21/38 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда суяк метаболизми биомаркерларини (PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) динамик назорат қилишни жорий этиш хавф гуруҳидаги беморларни эрта аниқлашга ёрдам беради, ногиронликнинг олдини олиш, реабилитация муддатларини қисқартириш ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, уларнинг тўлиқ ижтимоий мослашуви ва функционал фаоллигини сақлаб қолишни таъминлайди. Иқтисодий самарадорлиги: PINP ва  $\beta$ -CrossLaps биомаркерлари мониторингини қўллаш касалхонада даволаниш муддатини қисқартириш, қиммат жарроҳлик даволаш ва узоқ муддатли реабилитацияга бўлган эҳтиёжни камайтириш имконини беради. Хулоса: ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда яллиғланишнинг сурункалига ўтиш хавфини эрта аниқлаш ва суяк деформацияларини шакллантириш учун PINP ва  $\beta$ -CrossLaps даражаларини динамик мониторинг қилиш муҳимлигини тасдиқлайди. Бу эса касаллик кечишини аниқроқ прогнозлаш ва даволаш тактикасини ўз вақтида коррекциялаш имконини беради, болалик даврида оғир асоратлар ва ногиронлик ривожланиш эҳтимолини камайтиради.

учинчи илмий янгилик: ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган ўсмирларда скелетнинг интенсив ўсиши билан тавсифланган суяк резорбциясининг яққол бузилиши ва остеоген фаолликнинг пасайиши узоқ муддатли яллиғланиш ва қолдиқ суяк деформацияларининг шаклланиши хавфини сезиларли даражада ошириши аниқланганлиги Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 19.05.2025 йилдаги 87-сонли ва Сурхандарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 20.05.2025 йилдаги 87-Т-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 07 июлдаги 21/38 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган ўсмирларда суяк резорбциясининг бузилишини эрта босқичда аниқлаш қолдиқ деформациялар ривожланишининг олдини олиш ва қиммат жарроҳлик аралашувини ўтказиш заруратини олдини олиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: Реабилитация билан жарроҳлик даволаш усулларини бирга олиб борилиши шифохонага ётқизиш, операциялар, дори-дармонлар, ортопедик тузатиш ва тиклашни ўз ичига олувчи харажатларни камайтириш имконини беради. Хулоса: ўткир гематоген остеомиелитда ўсмирларда скелетнинг интенсив ўсиши ва суяк метаболизмининг бузилиши ўртасидаги патогенетик боғлиқлик аниқланди, бу эса қолдиқ суяк деформацияларининг олдини олиш учун диагностика, прогнозлаш ва даволаш-реабилитация чора-тадбирларини индивидуаллаштиришда ёш хусусиятларини асосли равишда ҳисобга олиш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда суяк ва минераллар алмашинуви биомаркерларининг комплекс ва динамик назоратини қўллаш хавфларни объектив табақалаштириш, жарроҳлик аралашуви ва тикланиш чора-тадбирлари тамойилларини индивидуаллаштириш асосланганлиги Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази 19.05.2025 йилдаги 87-сонли ва Сурхандарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 20.05.2025 йилдаги 87-Т-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги

Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 07 июлдаги 21/38 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: болаларда ўткир гематоген остеомиелитда йирингли-деструктив асоратлар ривожланишининг юқори хавфи ва яллиғланиш жараёнининг сурункали кечиши билан боғлиқ суяк метаболизми биомаркерларининг динамик мониторингини қўллашнинг мақсадга мувофиқ. Иқтисодий самарадорлиги биомаркерлар мониторингини қўллаш касалхонада даволаниш муддатини қисқартириш, қиммат жарроҳлик даволаш ва узок муддатли реабилитацияга бўлган эҳтиёжни камайтириш имконини беради. Хулоса: ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда хавфларни аниқ табақалаштириш ва даволаш-реабилитация тактикасини шахсийлаштириш учун суяк ва минераллар алмашинуви биомаркерларининг комплекс динамик мониторингини қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги илмий асосланган, бу эса даволашнинг жарроҳлик ва реабилитация босқичлари самарадорлигини сезиларли даражада оширади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 6 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 халқаро ва 2 республика анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Олинган натижаларнинг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та журнал мақолалари, жумладан, 8 та республика ва 2 та чет эл журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг **тузилиши ва ҳажми.** Диссертация иши кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 113 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертация тадқиқотининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган. Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ҳамда амалий натижалари баён қилинган. Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти, шунингдек, олинган натижаларнинг амалиётга жорий этилиши очиб берилган. Тадқиқот мавзуси бўйича нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Ўткир гематоген остеомиелитнинг клиник жиҳатлари (адабиётлар шарҳи)"** деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили ўтказилган, муаммонинг замонавий ҳолати ўрганилган ва болаларда ЎГОда суяк тўқимасининг клиник-лаборатор кўринишлари, патогенези, морфофункционал ўзгаришлари, касалликнинг ёшга боғлиқ кечиш хусусиятлари, жараённинг жойлашуви ва беморнинг иммун статуси ҳақида тўлиқ илмий-амалий маълумотлар келтирилган. Шунингдек, асоратларнинг тарқалиши ва тузилиши, яллиғланишнинг сурункали кечиши учун хавф омиллари, оқибатларни башорат қилишда генетик ва биокимёвий белгиларнинг роли, ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларни

ташхислаш, даволаш ҳамда тиббий реабилитациясига замонавий ёндашувлар тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида **"Тадқиқот материали ва усуллари**нинг умумий тавсифи (тадқиқот материали ва усуллари)" тадқиқот материални ташкил этган ўрганилаётган контингентнинг хусусиятлари тавсифланган ва ушбу иш давомида қўлланилган усуллар ҳақида батафсил маълумот берилган. Тадқиқот Самарқанд давлат тиббиёт университетининг ихтисослаштирилган болалар хирургияси клиникаси базасида ўтказилган ва клиник тасдиқланган ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган янги туғилган чақалоқлар ва 19 ёшгача бўлган 128 нафар болани қамраб олган. Улардан 80 нафар бемор ретроспектив таҳлил қилинган, 48 нафари 2020-2023 йиллар давомида проспектив текширилди. Барча беморларга жарроҳлик йўли билан даволаш ўтказилди.: йирингли ўчоқ санацияси, игна-шуруплар ўрнатиш билан остеоперфорация, куймич косаси томининг дренажловчи остеоперфорацияси ёки артротомия. Беморларни тақсимлаш физиологик ривожланиш босқичларини акс эттирувчи ёш гуруҳлари бўйича амалга оширилди (1-жадвал).

**1-жадвал.**

**Беморларни ёш гуруҳлари бўйича тақсимлаш**

Ёш гуруҳи	Таҳлил (128 бемор)		Жами сони (%)
	Ўрганилган касаллик тарихлари асосида ретроспектив	Ҳақиқий кузатув маълумотларига кўра	
	%	%	
0-28 кун	5	16,7	9,4
1-11 ой	10	16,7	12,5
1-4 ёш	20	16,7	18,8
5-9 ёш	25	16,7	21,9
10-14 ёш	25	16,7	21,9
15-19 ёш	15	16,7	14,1
Жами	100	100	100

Ҳолатни баҳолаш уч босқичда амалга оширилди: қабул пайтида, операциядан кейинги 7-кун ва узоқ муддатли даврда (7 ой). Назорат гуруҳи сифатида 48 нафар соғлом болалардан фойдаланилди.

Тадқиқот яллиғланиш ва суяк биомаркерларини, шу жумладан PINP ва  $\beta$ -CrossLaps (2-жадвал) ни баҳолаш билан клиник-лаборатор диагностика усуллари ўз ичига олган. Барча босқичлар ахлоқий меъёрларга риоя қилган ва хабардор қилинган розиликни олган ҳолда амалга оширилди. Лаборатория тадқиқотлари Самарқанд давлат тиббиёт университети ихтисослаштирилган болалар хирургияси клиникасининг клиник-лаборатор диагностика бўлимида ўтказилди.

## Лаборатор текшириш усуллари

Кўрсаткич	Мақсад	Методика	Ускуналар	Натижа
Умумий қон таҳлили	Яллиғланиш фаоллигини, тизимли яллиғланишни баҳолаш	Қон ЭДТА ли пробиркага.	Автоматик гема тологик анализатор SYSMEX XN-350, ЭЧТ анализатор HUMASED 20	Лейкоцит лар, формула нинг силжи ши, ЭЧТ
CRP (С-реактив оксил)	Ўткир яллиғланишни аниқлаш	Турбидиметрия	Mindray BS 240	мг/л
<b>Суяк метаболизмини ўрганиш</b>				
<i>Минерал алмашинуви кўрсаткичлари</i>				
Кальций (Са)	Минерал алмашинув, остеобластик фаоллик	Колориметрик усул	Биокимёвий анализатор	ммол/л
Фосфор (Р)	Суяк тўқимасининг минераллашуви	Спектрофотометрик усул	Биокимёвий анализатор	ммол/л
Ишқорий фосфатаза (ИФ)	Остеобластик фаоллик	Кинетик усул	Биокимёвий анализатор	Бирл/л

**Иммунофермент таҳлили (ИФТ)**

Кўрсаткич	Мақсад	Методика	Ускуналар	Натижа
PINP I тип суяк коллагени синтези биомаркёри	Суяк синтезини баҳолаш (остеогенез)	Моноклонал антитаналар билан ИФТ, 450 нм да ўлчанган	Иммунофермент анализатор Mindray MR 96A(XXP)	нг/мл -фаол остеогенезда ошиши
β-CrossLaps I тип суяк коллагенининг парчаланиш биомаркёри	Суяк резорбциясини баҳолаш	ИФТ, 450 нм да оптик зичликни ўлчаш	Иммунофермент анализатори Mindray MR 96A (XXP)	нг/мл - фаол резорбция пайтида кўтарилиш

Маълумотларни статистик қайта ишлаш SPSS 13.0 ва Statistica 8.0 дастурлари ёрдамида амалга оширилди. Тақсимотнинг меъёрдалигини текшириш Шапиро-Уилк мезони бўйича амалга оширилди. Меъёрий тақсимотдан оғиш ҳолатида параметрик бўлмаган Манн-Уитни U-мезони ва Уилкоксон тести қўлланилди. Меъёрий тақсимотда Студентнинг t-мезонидан фойдаланилди. Корреляцион таҳлил учун Спирмен коэффициентини қўлланилди. Динамикадаги параметрлар фарқларини баҳолаш дисперсион таҳлил (ANOVA) усули ёрдамида амалга оширилди. Фарқлар  $p \leq 0,05$  бўлганда статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг **"Болаларда ўткир гематоген остеомиелитда яллиғланиш ва гемопоэтик кўрсаткичларни комплекс баҳолаш"** деб

**номланган** учинчи бобида диагностика, яллиғланиш жараёнининг оғирлигини баҳолаш ва ўтказилаётган терапиянинг самарадорлигини баҳолашда асосий компонент сифатида лаборатория мониторингининг аҳамияти асосланган. Лейкоцитлар, нейтрофиллар, С-реактив оксил даражасининг динамик таҳлили, шунингдек, эритропоэз, шу жумладан гемоглобин ва гематокрит кўрсаткичлари келтирилган. Клиник натижаларни аниқлашда алоҳида маркерлар ва уларнинг комбинацияларининг прогностик қиймати кўрсатилган, шунингдек, кузатувнинг турли босқичларида назорат ва асосий гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланган.

### 3-жадвал

#### Ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда ок кон таначалари (WBC) даражасининг ёшга ва кузатув муддатларига қараб динамикаси

Гуруҳлар	НГ (M±m)	Қабул қилинган дан кейин 1 кун (M±m)	Операция дан кейин 7 кун (M±m)	Операция дан кейин 7 ой (M±m)	p1.	p2.	p3.
0-28 кун	10,4±0,5	15,4±1,2.	12,4±1,0	9,8±0,5	0,001	0,050	0,010
1-11 ой	9,6±0,4	14,0±1,1	10,6±0,5	8,8±0,4	0,002	0,080	0,015
1-4 ёш	8,4±0,4	13,5±0,9	9,5±0,5	7,8±0,4	0,001	0,075	0,020
5-9 ёш	7,7±0,4	13,0±1,0	8,7±0,4	7,3±0,3	0,004	0,050	0,012
10-14 ёш	7,0±0,3	12,5±0,8	8,2±0,4	6,9±0,3	0,001	0,045	0,010
15-19 ёш	6,8±0,3	12,0±0,9	7,7±0,4	6,5±0,3	0,003	0,060	0,015

*Изоҳ:* Фарқлар ишончилиги (p-value) қуйидаги вақт нуқталари орасидаги мустақил танланмалар учун Студентнинг t-мезони бўйича ҳисоблаб чиқилган: p 1 (1 кун vs 7 ой) - қабул қилингандан кейинги 1-кун ва операциядан кейинги 7-ойда WBC даражаси ўртасидаги фарқлар ишончилиги; p 2 (назорат vs 7 ой) - соғлом болалар гуруҳи (назорат) ва операциядан кейинги 7-ойда худди шу болалар ўртасидаги фарқлар ишончилиги; p 3 (7-кун vs. 7 ой) - операциядан кейинги 7-кун ва операциядан кейинги 7-ойда WBC даражаси ўртасидаги фарқлар ишончилиги

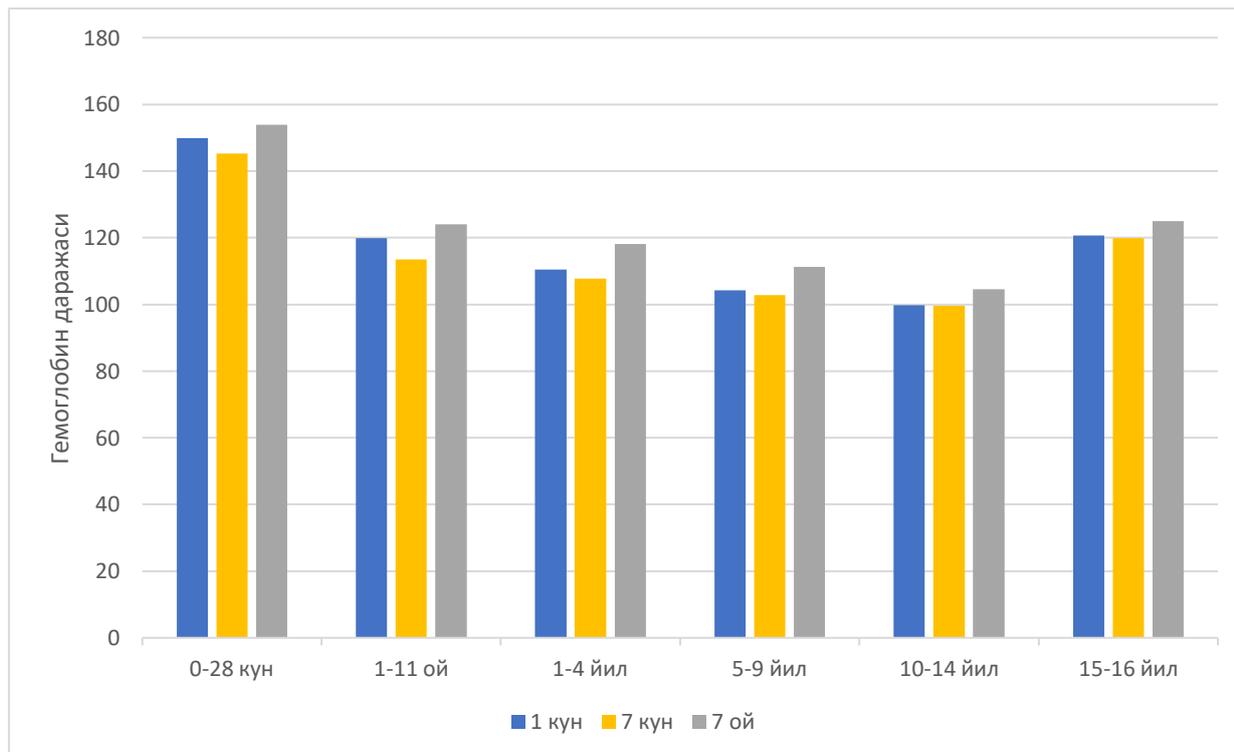
WBC даражасининг динамикаси (4-жадвал) ўткир даврда сезиларли ўсишни кўрсатади (1-кун  $12,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ , 7-кун -  $11,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_1 < 0,05$ ), кейинчалик 7-ойга келиб пасайиш -  $7,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_3 < 0,05$ ), бу назоратга яқинлашади -  $6,9 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_2 < 0,05$ ). Энг яққол фарқлар кичик ёш гуруҳларидаги болаларда қайд этилди. 7-ойга келиб WBC нинг меъёрлашиши яллиғланишнинг тўхташи ва даволаш самарадорлигини акс эттиради.

Агар WBC даражаси 7-куни  $11-13 \times 10^9/\text{л}$  дан юқори бўлиб қолса, бу оқмалар, секвестрлар ва сурункали кечиш хавфини кўрсатиши мумкин. 7-ойга келиб лейкоцитлар меъёрлашувининг кечикиши ҳам қўшимча кузатув ва текширувни талаб қилади.

Даволашнинг турли босқичларида ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган болаларда гемоглобин даражаси

Гуруҳлар	НГ (M±m)	Қабул қилинган дан кейин 1 кун (M±m)	Операциядан кейинги 7-кун (M±m)	Операциядан кейин 7 ой (M±m)	р. 1.	р. 2.	р. 3.
0-28 кун	167.2±1.1.	149,9 ± 1,4.	145,3 ± 1,8	153,9 ± 1,3.	0,051	0,000	0,001
1-11 ой	131.0 ± 1.2	119.8±2.1.	113,5 ± 1,6	124,1 ± 1,1;	0,097	0,000	0,000
1-4 ёш	123,9 ± 1,3.	110,5 ± 1,2	107,7 ± 1,6	118.1±2.2.	0,009	0,038	0,001
5-9 ёш	118,4 ± 1,8	104,3 ± 1,0	102,8 ± 1,4.	111,2 ± 1,1	0,000	0,004	0,000
10-14 ёш	113,7 ± 1,4.	99,8 ± 1,4.	99,6 ± 1,5	104,5 ± 2,1	0,072	0,002	0,074
15-19 ёш	136,0 ± 1,1	120.7 ± 1.9.	119.8 ± 1.7.	125,0 ± 1,8	0,114	0,000	0.049

Гемоглобин динамикаси (4-жадвал, 1-расм) унинг ўткир даврда пасайишини кўрсатади: 1-кун -  $101,3 \pm 2,8$  г/л, 7-кун -  $104,5 \pm 2,6$  г/л ( $p_1 < 0,05$ ) назоратга нисбатан  $120,7 \pm 2,1$  г/л ( $p_2 < 0,05$ ). 7-ойга келиб, унинг даражаси қисман  $113,9 \pm 2,4$  г/л гача тикланди, аммо меъёрдан пастлигича қолди ( $p_3 < 0,05$ ). Энг яққол пасайиш 1-11 ойлик ва 5-9 ёшли болаларда қайд этилди. Гемоглобин пасайиши  $>10\%$  бўлган беморларда 7-куни сурункали шаклланиш частотаси минимал ўзгаришларда ( $p = 0,002$ )  $12,5\%$  га нисбатан  $27,8\%$  ни ташкил этди. Кўрсаткич яллиғланиш анемиясини акс эттиради ва остеомиелит оғирлигининг прогностик мезони бўлиб хизмат қилиши мумкин(1-расм).



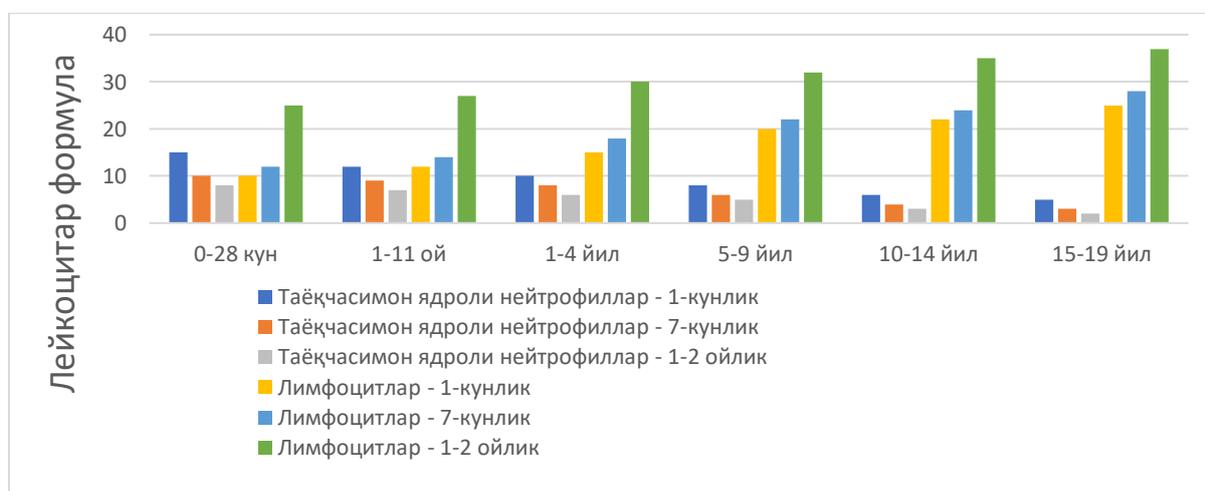
1-расм. Операциядан кейин 7 ой давомида гемоглобиннинг тикланиш динамикаси

**Тадқиқотнинг турли босқичларида ўткир гематоген остеомиелитда  
гематокрит даражасининг динамикаси**

Ёш	Назорат гуруҳи	Қабул қилингани дан кейин 1 кун	Операция дан 7 кун ўтгач	Операция дан кейин 1 ой	p1	p2	p3
0-28 кун	55,2 ± 1,5.	48.1 ± 1.2	45.5 ± 1.0	50.3 ± 1.1	0,002	0,005	0,010
1-11 ой	40.5 ± 1.2	35,8 ± 1,1	33,6 ± 1,0	37,9 ± 1,2	0,003	0,008	0,012
1-4 ёш	39.0 ± 1.1	34,2 ± 1,0;	32,0 ± 0,9	36,0 ± 1,0	0,004	0,010	0,015
5-9 ёш	38.0 ± 1.0	33.0 ± 0.9	30.8 ± 0.8	35.2 ± 1.0.	0,002	0,007	0,011
10-14 ёш	37,5 ± 0,9	32.5 ± 0.8	30.0 ± 0.7	34.0 ± 0.9	0,005	0,009	0,014
15-19 ёш	41,0 ± 1,0	36,2 ± 0,9	34.0 ± 0.8	38.5 ± 1.0	0,003	0,006	0,010

Гематокрит динамикаси (5-жадвал) касалликнинг ўткир даврида барча ёш гуруҳларида кўрсаткичнинг ишончли пасайишини кўрсатди. Энг яққол пасайиш 5-9 ёшли болаларда - 18,9% ( $p_2 = 0,007$ ) ва 10-14 ёшли болаларда - 20% ( $p_2 = 0,009$ ) назоратга нисбатан кузатилди. Янги туғилган чақалоқларда (0-28 кун) ва 1-11 ойлик болаларда пасайиш тахминан 12-17% ни ташкил этди ( $p_1, p_2 < 0,01$ ). Бир ойдан сўнг гематокритнинг барча гуруҳларда 10-14% га ишончли ошиши кузатилди ( $p_3 < 0,05$ ), бу яллиғланиш жараёни тўхтатилгандан кейин эритропоэзнинг тикланиш тенденциясини акс эттиради.

Ўткир даврда (7-кун) (2-расм) яққол яллиғланиш жавоби сақланиб қолди: таёқча ядроли нейтрофиллар - 8-12%, меъёрда 3-5% ( $p < 0,01$ ), сегмент ядроли -  $\approx 65\%$ , лимфоцитлар 22% гача камайган ( $p < 0,05$ ). 1-2 ойдан сўнг сезиларли яхшиланиш кузатилган: таёқча ядроли хужайралар 8% гача камайган ( $p < 0,05$ ), лимфоцитлар 22- 25% гача кўпайган ( $p < 0,05$ ), аммо 19% болаларда чапга силжиш сақланиб қолган. 7-ойга келиб, беморларнинг 72% да кўрсаткичлар нормаллашган (таёқча ядроли - 5%, сегмент ядроли - 60%, лимфоцитлар -  $\approx 35\%$ ,  $p > 0,05$ ). Бирок, 13,2% ҳолатда қолдиқ яллиғланиш белгилари сақланиб қолди (лейкоцитоз  $10-12 \times 10^9/л$ ,  $p < 0,05$ ), бу ЎГО да яллиғланиш жараёнининг чўзилган ёки субклиник кечишини кўрсатади, бу эса касалликнинг сурункали кечишининг олдини олиш учун узок муддатли кузатув ва яллиғланишга қарши терапияни тузатишни талаб қилади.



**2-расм. Ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган болаларда таёқча ядроли нейтрофиллар ва лимфоцитларнинг ўзгариш динамикаси**

**6-жадвал.**

**Кузатувнинг турли муддатларида ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган болаларда эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) даражасининг динамикаси**

Гуруҳ	НГ (соғлом болалар)	Қабул қилинганидан кейин 1 кун	Операциядан кейин 7 кун	Операциядан кейин 1 ой	p1	p2	p3 ой)
0-28 кун	5,2±0,5	28,1±2,2	24,5±1,8	12,3±1,1	0,002	0,005	0,010
1-11 ой	7,5±0,6	35,8±2,5	30,6±2,0	15,9±1,3	0,003	0,008	0,012
1-4 ёш	8,0±0,5	40,2±2,8	34,0±2,2	18,4±1,5	0,004	0,010	0,015
5-9 ёш	8,5±0,5	38,0±2,6	32,5±2,0	17,0±1,3	0,002	0,007	0,011
10-14 ёш	9,0±0,6	35,5±2,4	30,0±2,1	16,5±1,4	0,005	0,009	0,014

Барча ёш гуруҳларида ўткир даврда ЭЧТнинг сезиларли даражада ошиши қайд этилди: 1-куни 28-40 мм/соатдан, назорат гуруҳида эса 5-10 мм/соатгача ( $p_1, p_2 < 0,01$ ). 1 ойга келиб, кўрсаткич 12-18 мм/соатгача пасайди ( $p_3 < 0,05$ ), бу терапиянинг ижобий динамикаси ва самарадорлигини акс эттиради. Энг яққол кўтарилиш 1-4 ёшли болаларда кузатилди, уларда ЭЧТ 5 мартадан кўпроқ ошди, бу касалликнинг ўткир даврида яллиғланиш жараёнининг юқори фаоллигини англатади ва ЭЧТнинг остеомиелит динамикасининг сезгир маркери сифатидаги диагностик қийматини тасдиқлайди. 1 ойга келиб кўрсаткичнинг аста-секин пасайиши яллиғланишнинг тўхташи ва ўтказилган даволашнинг самарадорлигидан далолат беради.

**7-жадвал.**

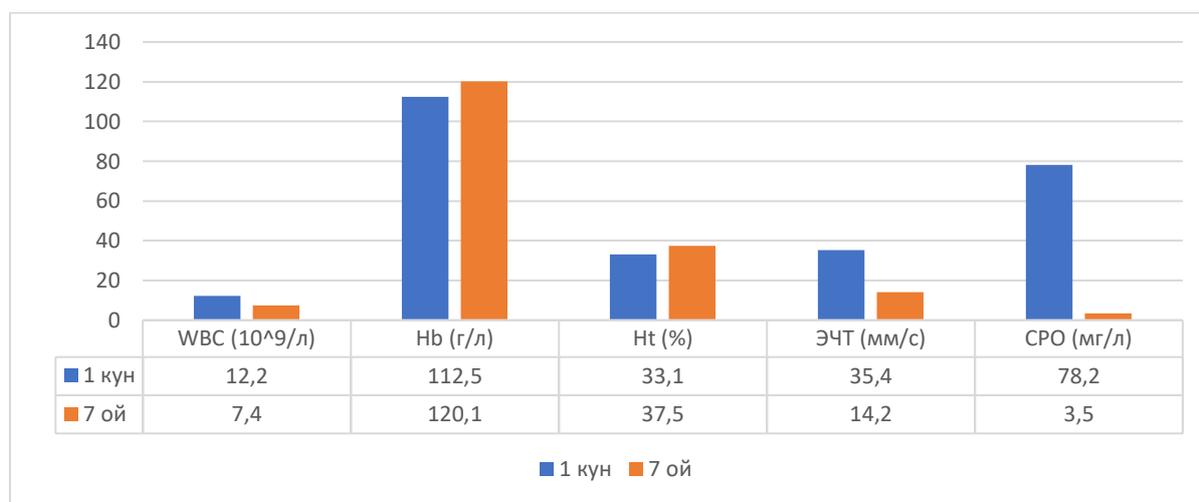
**Ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда даволашнинг турли муддатларида С-реактив оксил (СРО) даражасининг динамикаси (мг/л)**

Ёш гуруҳи	Келган куни	Операциядан кейинги 7-кун	Операциядан кейинги 7-ой	p1	p2	p3
0-28 кун	98,3±12,5	32,6±8,4	4,7±1,2	<0,001	<0,001	<0,001
1-11 ой	87,4±10,3	29,5±7,8	4,2±1,0	<0,001	<0,001	<0,001
1-4 ёш	75,8±9,1	24,3±6,5	3,9±0,9	<0,001	<0,001	<0,001
5-9 ёш	69,5±8,7	20,8±5,9	3,5±0,8	<0,001	<0,001	<0,001
10-14 ёш	63,4±7,9	18,4±5,3	3,2±0,7	<0,001	<0,001	<0,001
15-19 ёш	60,7±7,3	16,1±4,8	2,9±0,6	<0,001	<0,001	<0,001

*Изоҳ:* Жадвалда ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда турли кузатув даврларида (қабул қилинган куни, операциядан кейинги 7-кун ва 7 ойдан кейин) С-реактив оксил (СРО, мг/л) даражасининг динамикаси акс этирилган. Ўртача қийматлар ± стандарт оғиш, келтирилган. Барча ёш гуруҳларида даволаш фонида СРОнинг сезиларли пасайиши қайд этилди (Манна-Уитни тести бўйича  $p < 0,001$ ), бу ўтказилган терапиянинг самарадорлигини тасдиқлайди.

СРО даражаси (7-жадвал) даволашнинг барча босқичларида сезиларли даражада камайди: 7-куни  $98,3 \pm 12,5$  мг/л дан (0-28 кун)  $32,6 \pm 8,4$  мг/л гача ва 7 ойдан кейин  $4,7 \pm 1,2$  мг/л ( $p < 0,001$ ). Шунга ўхшаш динамика барча ёш гуруҳларида қайд этилган - 10-20 мартадан кўпроқ пасайиш ( $p < 0,001$ ), бу терапия самарадорлиги ва яллиғланишни бартараф этишни акс эттиради.

3-расмда терапия ва тикланиш самарадорлигини акс эттирувчи бешта асосий маркерларнинг (WBC, Hb, Ht, ЭЧТ, СРО) динамикаси кўрсатилган. Ушбу кўрсаткичлардан  $\geq 3$  та оғишнинг мавжудлиги ЎГОнинг асоратланган ёки сурункали кечиши хавфининг прогностик белгиси бўлиб хизмат қилади ва чуқур мониторинг ҳамда даволашни тузатишни талаб қилади.



**3-расм. Ўткир даврда ва 7 ойдан кейин клиник-лаборатор кўрсаткичларни таққослаш**

Диссертациянинг "**Ўткир остеомиелит билан оғриган болаларда суяк метаболизмини баҳолашга комплекс ёндашув: биомаркерлардан клиник ечимларгача**" деб номланган тўртинчи бобида ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда ушбу кўрсаткичлар даражаси соғлом тенгдошлари билан қиёсий таҳлил қилинган. PINP/ $\beta$ -CrossLaps (P/B) нисбатини талқин қилиш алгоритмларини ишлаб чиқиш ва даволаш самарадорлигини баҳолаш ва суяк тўқималарининг тикланишини башорат қилиш имконини берувчи клиник-лаборатор ремоделланиш паттернларини ажратишга алоҳида эътибор қаратилган. Шунингдек, педиатрия амалиётида клиник мониторинг ва даволашни шахсийлаштириш учун аҳамиятли бўлган референс қийматлар ва критик чегаралар аниқланди.

**8-жадвал.**

**Турли ёш гуруҳларида ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган болаларда Са (ммоль/л) минерал алмашинуви кўрсаткичларининг динамикаси**

Ёш гуруҳи	Операциядан олдин	Операциядан кейинги 7-кун	Узоқ давр
0-28 кун	1,76 $\pm$ 0,02 *	1,91 $\pm$ 0,03 ^	2,16 $\pm$ 0,02 "
1-11 ой	1,79 $\pm$ 0,03 *	2,01 $\pm$ 0,02	2,27 $\pm$ 0,02
1-4 ёш	1,85 $\pm$ 0,02 *	2,02 $\pm$ 0,03 ^	2,31 $\pm$ 0,02 "
5-9 ёш	1,88 $\pm$ 0,03 *	2,10 $\pm$ 0,02 ^	2,31 $\pm$ 0,02
10-14 ёш	1,92 $\pm$ 0,02 *	2,14 $\pm$ 0,02	2,38 $\pm$ 0,02
15-19 ёш	1,98 $\pm$ 0,02 *	2,22 $\pm$ 0,02 ^	2,50 $\pm$ 0,02

Изоҳ: \* - узоқ муддатли даврдаги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли фарқлар ( $p < 0,05$ ); ^ - операциядан олдинги даражага нисбатан ишончли фарқлар ( $p < 0,05$ ); " - ҳар учала босқич ўртасидаги фарқларнинг статистик аҳамияти ( $p < 0,05$ ).

Барча ёш гуруҳларида Са даражаси операциядан олдинги минимал даражадан (1,76-1,98 ммол/л) 7-куни 2,10-2,22 ммол/л гача ва узок муддатли даврда 2,16-2,50 ммол/л гача сезиларли даражада ошди ( $p < 0,05$ ). Энг юкори ўсиш ўсмирларда қайд этилди, бу минерал моддалар алмашинувининг тикланиши ва терапия самарадорлигини акс эттиради.

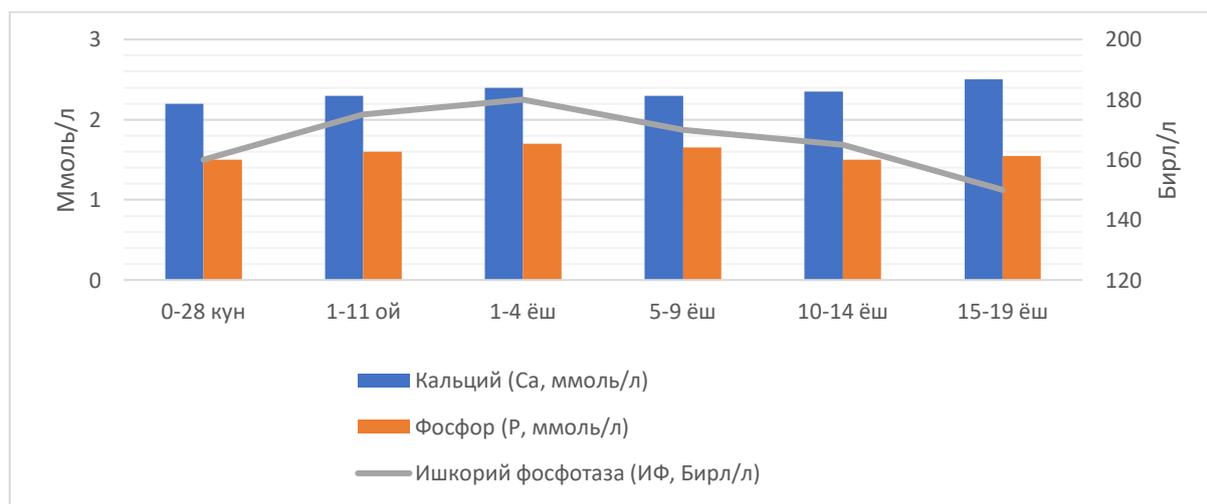
9-жадвал.

**Турли ёш гуруҳларида ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган болаларда фосфор кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили**

Ёш гуруҳи	Операциядан олдин	Операциядан кейинги 7-кун	Узоқ давр
0-28 кун	1,16 ± 0,02 *	1,34 ± 0,02 ^	1,55 ± 0,03
1-11 ой	1,27 ± 0,02 *	1,38 ± 0,03 ^	1,63 ± 0,02 "
1-4 ёш	1,39 ± 0,02 *	1,49 ± 0,02	1,69 ± 0,03
5-9 ёш	1,47 ± 0,02 *	1,60 ± 0,02	1,74 ± 0,02 "
10-14 ёш	1,39 ± 0,02 *	1,52 ± 0,02 ^	1,72 ± 0,02
15-19 ёш	1,33 ± 0,02 *	1,40 ± 0,01 ^	1,60 ± 0,02

Изоҳ: (\*, ^, ") белгилари даволаш босқичлари ўртасидаги статистик аҳамиятли фарқларни билдиради ( $p < 0,05$ ).

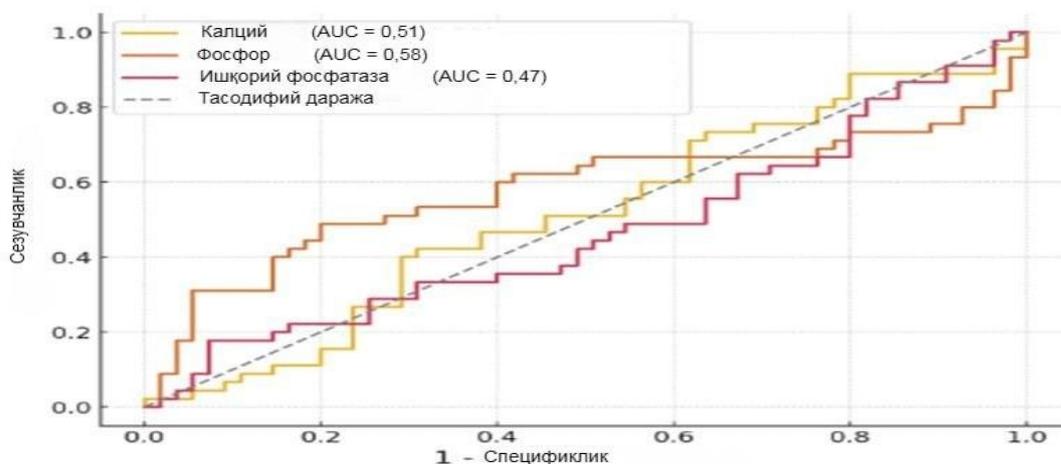
Барча ёш гуруҳларида фосфор даражасининг аста-секин ўсиши кузатилди: операциядан олдин 1,16-1,47 ммол/л дан 7-куни 1,40-1,60 ммол/л гача ва узок муддатли даврда 1,55-1,74 ммол/л гача ( $p < 0,05$ ). Энг яққол ўсиш 0-4 ёшли болаларда қайд этилди, бу суяк метаболизмининг фаол тикланишини кўрсатади, ўсмирларда эса (15-19 ёш) динамика камроқ ифодаланган бўлиб, бу минерал алмашинувининг барқарорлашуви билан боғлиқ.



**4-расм. Ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда узок муддатли суяк метаболизми профили (ёш тоифалари бўйича кальций (Са), фосфор (Р) ва ишқорий фосфатаза (ИФ) ўртача қийматларини таққослаш.**

График (4-расм) ўтказган болаларда Са, Р ва ИФ кўрсаткичларининг ёшга боғлиқ фарқларини акс эттиради. Барча учта параметрнинг максимал қийматлари 1-4 ёш гуруҳида қайд этилган, бу остеогенетик фаолликнинг энг юкори чўққисини кўрсатади. 15-19 ёшли ўсмирларда Са нинг нормал даражаси

сақланиб қолган ҳолда Р ва ИФ нинг пасайиши кузатилади, бу фаол ўсиш тугагандан сўнг суяк метаболизмининг барқарорлашувидан далолат беради, бу эса узокроқ тикланиш даврини талаб қилади. Шундай қилиб, Са-Р-ИФ-профилини баҳолаш жарроҳлар томонидан терапия самарадорлигининг объектив мезони ва репаратив остеогенезнинг яқунланиш кўрсаткичи сифатида қўлланилиши мумкин.



**5-расм. Минерал алмашинуви кўрсаткичлари (кальций, фосфор, ишқорий фосфатаза) учун ROC таҳлили.**

5-расмда кўрсатилганидек, минерал алмашинувининг алоҳида кўрсаткичлари паст диагностик аҳамиятга эга: Са - AUC 0,51 га, Р - 0,58 га, ИФ - 0,47 га тенг.

#### 10-жадвал.

#### Ўткир гематоген остеомиелит билан касалланган болаларда PINP даражасининг динамикаси (нг/мл)

Ёш тоифаси	Назорат	1 кун	7 кун	2 ой	7 ой
0-28 кун	6.31 ± 0.25	9.58 ± 0.33	10.25 ± 0.39*	10.88 ± 0.42	15.77 ± 0.62 <sup>^</sup>
1-11 ой	6.34 ± 0.30	13.78 ± 0.52	16,01 ± 0,57*	14.19 ± 0.49	17.55 ± 0.68 <sup>^</sup>
1-4 ёш	2.37 ± 0.18	26,92 ± 1,15	21,91 ± 0,88*	17.30 ± 0.74.	20.44 ± 0.83 <sup>^</sup>
5-9 ёш	2.82 ± 0.22	16,95 ± 0,66	12.62 ± 0.48*	18.90 ± 0.69	22.76 ± 0.88 <sup>^</sup>
10-14 ёш	4.07 ± 0.35	15.21 ± 0.49	19.47 ± 0.63*.	20.10 ± 0.73.	22.76 ± 0.85 <sup>^</sup>
15-19 ёш	11,60 ± 0,42.	13.46 ± 0.41	15.02 ± 0.54*	14.65 ± 0.51	16.59 ± 0.57 <sup>^</sup>

*Изоҳ:* Назорат - тегишли ёшдаги соғлом болалар, 1 кун - қабул қилинганидан кейинги биринчи кун; 7 кун - операциядан кейин; 2 ой - операциядан кейин; 7 ой - операциядан кейин фарқларнинг ишончилиги ANOVA усули билан баҳоланди, кейинчалик Тьюк апостериор тести ўтказилди: \* $p < 0.05$  операциядан олдин ва 7-кун орасида; <sup>^</sup> $p < 0,05$  7-кун ва узок муддатли давр ўртасида; "операциядан олдинги ва узок муддатли давр орасида  $p < 0.05$ .

10-жадвалдан кўриниб турибдики, барча гуруҳларда PINP ўткир даврда ва кейинчалик узок муддатларда сезиларли даражада ошган (\*, <sup>^</sup> -  $p < 0,05$ ). Эрта жавобнинг энг юқори чўққиси: 1-4 ёш - 2,37 → 26,92 (×11,8) 1-куни, кейин 21,91\* 7-куни ва 20,44<sup>^</sup> 7 ойга келиб. Чақалоқларда эрта юқори даража: 1-11 ойлик - 6,34 → 16,01\* → 17,55<sup>^</sup> (назоратдан ×2,8). Янги туғилган

чақалоклар: 6,31 → 10,25\* → 15,77<sup>^</sup> (×2,5). 5-9 ёш: 2,82 → 16,95 → 12,62\* (вақтинчалик пасайиш) → 18,90 → 22,76<sup>^</sup> (назоратдан ×8,1). 10-14 ёш: 4,07 → 15,21 → 19,47\* → 20,10 → 22,76<sup>^</sup> (×5,6). 15-19 ёш: 11,60 → 13,46 → 15,02\* → 14,65 → 16,59<sup>^</sup> (×1,43). Шундай қилиб, PINPнинг максимал ўткир кўтарилиши 1-4 ёшда кузатилади; 7 ойга келиб энг юқори даражалар -5-9 ва 10-14 ёшда кузатилади, бу эса фаол репаратив остеогенезни акс эттиради.

### 11-жадвал.

#### Ўткир гематоген остеомиелитли болаларда β-CrossLaps (нг/мл) даражасининг динамикаси

Ёш тоифаси	Назорат	1 кун	7 кун	2 ой	7 ой
0-28 кун	1,115 ± 0,05	1,144 ± 0,06	1,232 ± 0,07*	1,920 ± 0,08	2.446 ± 0.10 <sup>^</sup>
1-11 ой	0,766 ± 0,04	1,610 ± 0,07	2.878 ± 0.10*	1,821 ± 0,09	2.220 ± 0.09 <sup>^</sup>
1-4 ёш	1,030 ± 0,06	0,860 ± 0,05	1,413 ± 0,08*	1,617 ± 0,07	2.410 ± 0.10 <sup>^</sup>
5-9 ёш	1,238 ± 0,05	1,217 ± 0,06	1,790 ± 0,09*	2.240 ± 0.10	6.278 ± 0.15 <sup>^</sup>
10-14 ёш	1,020 ± 0,05	1,138 ± 0,05	1,417 ± 0,07*	1,701 ± 0,08	3,450 ± 0,14 <sup>^</sup>
15-19 ёш	0,900 ± 0,04	1,438 ± 0,06	3,497 ± 0,12*	2.870 ± 0.11	9.494 ± 0.18 <sup>^</sup>

*Изоҳ:* Назорат - тегишли ёшдаги соғлом болалар, 1 кун - қабул қилингандан кейинги биринчи кун; 7 кун - операциядан кейин; 2 ой - операциядан кейин; 7 ой - операциядан кейин. Фарқларнинг ишончилиги операциядан олдинги ва 7-кун ўртасида ANOVA усули ва кейинги Тьюки апостериор тести билан баҳоланди: \*p<0.05; <sup>^</sup>p<0.05 7-кун ва узоқ муддатли давр ўртасида; "операциядан олдинги ва узоқ муддатли давр орасида p<0.05.

Барча ёш гуруҳларида β-CrossLaps микдорининг ортиши кузатилди, бу эса ўткир ва тикланиш давларида суяк сўрилишининг кучайишини кўрсатади (\*, <sup>^</sup> -p<0,05). Энг юқори кўрсаткичлар 15-19 ёшли ўсмирларда - 0,90 дан 9,49 нг/мл гача (10,5 марта) ва 5-9 ёшли болаларда - 1,24 дан 6,28 нг/мл гача (5,1 марта) ошгани қайд этилди. Кичик ёшдаги болаларда (0-11 ойлик) ва 1-4 ёшдагиларда бу кўрсаткич 2-3 баробар ошди, бу эса қайта шаклланишнинг юқори суръатларидан далолат беради. Шундай қилиб, β-CrossLaps сўрилиш жадаллиги ёшга боғлиқлигини кўрсатади ва балоғат даврида энг юқори чўққига етади. Бу ҳолат остеомиелитдан кейин суяк тўқимасининг тикланишини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга.

### 12-жадвал

#### Ўткир гематоген остеомиелитли болаларда суяк ремоделланишини мониторинг қилиш алгоритми

Бос қич	Вақт	Баҳоланаётган кўрсаткичлар	Мезонлар / Қийматлар	Ҳаракатлар
1.	1-кун	PINP, β- CrossLaps, P/B ratio	Бошланғич қийматлар	Асосий метаболик кўринишнинг шаклланиши
2.	7-кун	β- CrossLaps (динамика)	↑ β-CrossLaps > 50% базавийдан	Ўчоқни аниқлаш учун кенгайтирилган визуализация (МРТ, УТТ) ўтказиш
3.	2 ой	β- CrossLaps (чўққидан пасайиши)	Пасайиш < 25%	Антибиотик терапия тафтиши, қайта санация муҳокамаси
4.	7 ой	β-CrossLaps, P/B ratio	β-CrossLaps ≥ 2 марта ва P/B ≈ 1 камайиши	Тугалланган ремоделланишни тасдиқлаш, профилактика босқичига ўтиш

Алгоритм (12-жадвал) суяк қайта шаклланишининг объектив маркерлари ҳисобланган PINP ва  $\beta$ -CrossLaps динамикасига асосланган. Биринчи кунда базавий қийматлар аниқланади ( $\text{PINP}/\beta\text{-CrossLaps} \approx 1,0$ ). Еттинчи куни  $\beta$ -CrossLaps нинг 50% дан ортиқ кўтарилиши фаол резорбцияни кўрсатади ва МРТ назоратини талаб қилади ( $p < 0,05$ ). Икки ойдан сўнг чўққи даражасидан 25% дан кам пасайиши сурункалилик хавфини ва даволашни тузатиш зарурлигини билдиради. 7 ойга келиб меъёрлашув ( $P/V \approx 1$ ,  $\beta$ -CrossLaps 2 баробар ёки ундан кўп пасайиши) тикланиш жараёнининг яқунланганлигини тасдиқлайди ( $p < 0,01$ ). Шундай қилиб, таклиф этилган алгоритм яллиғланиш ва тикланишнинг шахсий мониторингини таъминлайди, даволашни ўз вақтида тузатишга ёрдам беради, жараённинг сурункали тус олишининг олдини олади ҳамда ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларни жарроҳлик ва реабилитация усулида даволаш самарадорлигини оширади.

### 13-жадвал

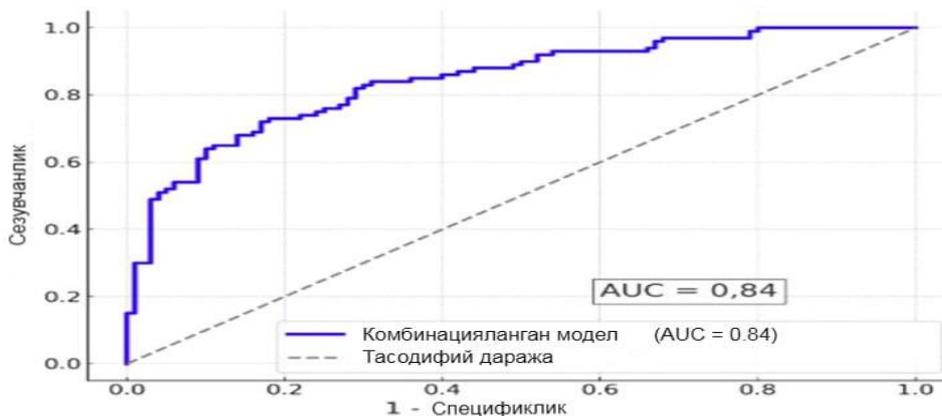
#### PINP ва $\beta$ -CrossLaps биомаркерлари учун критик чегаравий қийматлар

Ёш гуруҳи	Биомаркер	Чегаравий қиймат (нг/мл)	Сезгирлик (%)	Специфлик (%)	AUC (95% DI)	p
0-28 кун	PINP	$\geq 9,0$	72	68	0,72 (0,65-0,78)	$<0,001$
	$\beta$ -CrossLaps	$\geq 1,8$	71	66	0,72 (0,65-0,78)	$<0,001$
1-11 ой	$\beta$ -CrossLaps	$\geq 1,5$	73	67	0,72 (0,65-0,78)	$<0,001$
1-4 ёш	PINP	$\geq 20,0$	72	68	0,72 (0,65-0,78)	$<0,001$
15-19 ёш	$\beta$ -CrossLaps	$\geq 2,0$	71	66	0,72 (0,65-0,78)	$<0,001$

*Изоҳ:* Ушбу тадқиқотда келтирилган ROC-таҳлили (Receiver Operating Characteristic analysis) параметрик бўлмаган DeLong усули ёрдамида амалга оширилган.

ROC таҳлили (13-жадвал) шуни кўрсатдики,  $\text{PINP} \geq 9,0-20,0$  нг/мл ва  $\beta$ -CrossLaps  $\geq 1,5-2,0$  нг/мл учун оптимал чегаравий қийматлар ҳисобланади. Иккала маркер ҳам  $\text{AUC} = 0,72$  ( $p < 0,001$ ), сезувчанлик - 71-73%, ўзига хослик - 66-68% ни кўрсатди, бу уларнинг УГО бўлган болаларда суяк ремоделланишини баҳолашда юқори диагностик ва прогностик аҳамиятини тасдиқлайди.

**Болаларда ўткир гематоген остеомиелитда қўшма моделнинг (кальций, фосфор, ишқорий фосфатаза, PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) диагностик аҳамиятини ROC таҳлили**



**6-расм. Болаларда ўткир гематоген остеомиелитни ташхислаш учун комбинацияланган моделнинг ROC эгри чизиғи (PINP,  $\beta$ -CrossLaps, Ca, P, ИФ)**

Минерал алмашинув (Са, Р, ИФ) ва суяк метаболизми биомаркерлари (PINP ва  $\beta$ -CrossLaps) кўрсаткичларини ўз ичига олган комбинацияланган моделнинг ROC-таҳлили (6-расм) AUC = 0,84 (95% ДИ: 0,78-0,90;  $p < 0,001$ ), сезувчанлик - 85,3%, ўзига хослик - 82,7% юқори диагностик самарадорликни кўрсатди. Олинган натижалар тасодифий даражадан (AUC = 0,50) статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлиб, изоляцияланган биомаркерлар (AUC = 0,72 ( $p < 0,001$ )) ва изоляцияланган минерал кўрсаткичлар (AUC = 0,47-0,58) самарадорлигидан сезиларли даражада ошиб кетади.

Шундай қилиб, PINP,  $\beta$ -CrossLaps ва минерал маркерларнинг комбинацияланган таҳлили юқори клиник ва прогностик аҳамиятга эга бўлиб, диагностика аниқлигини оширади, даволашни индивидуаллаштириш ва ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда терапия самарадорлигини ўз вақтида баҳолаш имконини беради.

## ХУЛОСА

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) "**Болалар ўткир гематоген остеомиелитида суяк коллагени биомаркерларини аниқлашнинг клиник-диагностик аҳамияти**" номли диссертацияси натижалари асосида қуйидаги хулосалар қилинди:

Ўткир гематоген остеомиелит билан оғриган болаларда ўткир даврда умумий кальций, фосфатлар ва ишқорий фосфатазанинг сезиларли даражада пасайиши ( $p < 0,05$ ), айниқса кичик ёш гуруҳларида кузатилди. Тикланиш босқичида ва 7 ойдан сўнг кўрсаткичлар меъёрга қайтди, бу суяк тўқимасининг репарациясини акс эттиради.

PINP биомаркер операциядан кейинги биринчи кундан бошлаб кескин кўтарилди, 7-кунга келиб максимал даражага етди ва узоқ муддатда юқорилигича қолди (айниқса, 1-4 ёшли болаларда - 11,8 марта ўсиш), бу остеогенезнинг юқори фаоллигини кўрсатади ва унинг ремоделланиш маркери сифатидаги қийматини тасдиқлайди.

$\beta$ -CrossLaps биомаркери даволашдан кейинги узоқ муддатларда сезиларли даражада ошди ( $p < 0,001$ ), айниқса ўсмирларда (15-19 ёш), бу ерда унинг даражаси 9,494 нг/мл га етди, бу пубертат даврда резорбциянинг кучайишини кўрсатади. Кичкинтойларда (0-4 ёш) остеогенез устунлик қилади, буни PINP/ $\beta$ -CrossLaps нисбатидан кўриш мумкин.

Касаллик босқичи, даволаш самарадорлиги ва прогнозини объектив назорат қилиш имконини берувчи PINP ва  $\beta$ -CrossLaps учун ёшга оид референслар ва чегараларга эга ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди ва синовдан ўтказилди. ROC-таҳлили моделнинг юқори аниқлигини тасдиқлади (AUC=0,84).

$\beta$ -CrossLaps пасайишининг етарли бўлмаган динамикаси ва PINP меъёрлашувининг секинлашиши кечки асоратлар (рецидив, секин тикланиш, секвестрация) хавфи билан боғлиқ, бу эса ушбу маркерларни нафақат диагностик, балки болаларда остеомиелитда прогностик аҳамиятга эга қилади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ  
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**КИМ ОКСАНА ВЛАДИСЛАВОВНА**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
БИОМАРКЕРОВ КОСТНОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ОСТРОМ  
ГЕМАТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ У ДЕТЕЙ**

**14.00.25-Клинико-лабораторная и функциональная диагностика**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан № B2024.2.PhD/Tib4669.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Юсупов Шухрат Абдурасулович**  
доктор медицинских наук, доцент.

**Официальные оппоненты:**

**Муминова Нигора Хайрутдиновна**  
доктор медицинских наук, доцент.

**Эмануэль Владимир Леонидович**  
доктор медицинских наук, профессор.

**Ведущая организация:**

**Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али Ибн Сино**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании разового Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, г. Ташкент, алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел.: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована, № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 год.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года).

**А.Г. Гадаев**

Председатель разового научного совета при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Набиева**

Ученый секретарь разового научного совета при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.Н. Арипов**

Председатель разового научного семинара при разовом научном совете при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

### **Актуальность и востребованность темы диссертации.**

В современном мире острый гематогенный остеомиелит (ОГО) у детей остаётся серьёзной проблемой педиатрической ортопедии и инфекционной медицины. По данным ВОЗ, ежегодная заболеваемость остеомиелитом среди детей варьирует от 2 до 13 случаев на 100 000 населения в зависимости от региона, возраста и уровня медицинского обслуживания. Наибольшая распространённость наблюдается в странах с низким и средним уровнем доходов, где ограниченный доступ к ранней диагностике и антибиотикотерапии способствует росту осложнённых форм заболевания. Биомаркеры костного коллагена представляют собой новый и перспективный инструмент в диагностике и мониторинге воспалительных заболеваний костей у детей. Они позволяют раньше выявлять патологические изменения в костной ткани, объективно оценивать эффективность лечения и прогнозировать исход заболевания.

В мире уделяется значительное внимание изучению патогенеза и современных методов диагностики ОГО, включая разработку и внедрение новых биомаркеров костного обмена. Результаты крупных клинических исследований демонстрируют, что сочетание традиционных лабораторных тестов (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов) с измерениями уровня специфических биомаркеров позволяет повысить чувствительность и специфичность диагностики ОГО. Пристальное внимание уделяется оценке соотношения PINP/ $\beta$ -CrossLaps (PINP-N-терминальный пропептид проколлагена I типа,  $\beta$ -CrossLaps-  $\beta$ -концевой телопептид коллагена I типа), который включает данные о синтезе и резорбции коллагена и служит ключевым показателем эффективности проводимой терапии.

Перед системой здравоохранения нашей Республики стоит ряд приоритетных задач, направленных на повышение качества медицинских услуг населению, в том числе на приведение оказываемых услуг в соответствие с международными стандартами. Масштабные комплексные мероприятия проводятся в целях решения задач повышения уровня медицинского обслуживания в стране, обеспечения широкого охвата и доступности медико-социальных услуг, пропаганды здорового образа жизни среди населения, внедрения современных методов диагностики и лечения. Вместе с тем, медицинскими работниками принимаются меры, направленные на улучшение оказания качественной помощи больным с остеомиелитом. Исходя из этого, совершенствование подходов к раннему выявлению ОГО и оценке риска хронизации процесса позволит предотвратить осложнения и инвалидизацию. В нашей стране уделяется особое внимание совершенствованию диагностики и лечения ОГО у детей, что отражено в развитии специализированных педиатрических ортопедических и инфекционных центров.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению важных задач, согласно нормативно-правовых документов, утвержденных указом Президента Республики Узбекистан № УП-4063 от 18

декабря 2018 г. «О поддержке профилактики неинфекционных заболеваний, здорового образа жизни и о мерах по повышению уровня физической активности населения»; Решением Президента Республики Узбекистан № УП-4891 от 12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы»; указом Президента Республики Узбекистан № ПП-5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»; Указом Президента Республики Узбекистан № ПП-5924 от 24 января 2020 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию и популяризации физической культуры и спорта в Республике Узбекистан»; Приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 345 от 15 апреля 2022 г. «Об утверждении клинического протокола по диагностике и лечению острого гематогенного остеомиелита у детей».

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина неврология и спортивная наука».

**Степень изученности проблемы.** Актуальность проводимых исследований, касающихся изучения и оценки острого гематогенного остеомиелита (ОГО) у детей, обусловлена сложностью течения заболевания, высокими рисками осложнений и значительными затратами на лечение. В мире уделяется значительное внимание патогенезу, диагностике и терапии ОГО, поскольку ежегодная заболеваемость среди детей составляет от 2 до 13 случаев на 100 000 (Smith J., 2019; World Health Organization, 2021). В регионах с ограниченным доступом к ранней диагностике и адекватной антибиотикотерапии частота осложнённых форм (гнойные свищи, хронический остеомиелит) достигает 40 % (Johnson A. et al., 2020; EurOBV, 2021). Европейские исследования (Johnson A. et al., 2020; Chen Y. et al., 2022) продемонстрировали, что использование P/B-индекса (отношение PINP к  $\beta$ -CrossLaps) улучшает прогнозирование эффективности антибиотикотерапии и снижает необходимость хирургических вмешательств на 25 %. В Белоруссии Шульга Т.В. (2020) продемонстрировала эффективность мониторинга  $\beta$ -CrossLaps для прогнозирования риска хронизации: у детей с высоким уровнем  $\beta$ -CrossLaps на фоне стандартной терапии риск развития хронической формы заболевания был в 2,3 раза выше, чем у тех, у кого показатель оставался в пределах нормы.

В нашей стране отечественные специалисты уже приступили к изучению этой проблематики (Karimov T., 2021; Usmanova N.Z., 2022; Ismailov B.N., 2023; Бойжигитов Н.И., Юсупов Ш.А., 2024). С 2019 года на базе Национального центра детской ортопедии РУз ведутся мониторинговые исследования, показавшие рост частоты осложнённых форм ОГО у детей до 14 лет с 18 % до 27 % за три года (Турсунов Ш., 2022; Элмурзаев А.О., 2023). Шамсиев Ж.А., Махмудов З.М., Аббасов Х.Х. и Кобилов И.С. (2024) в работе, проведённой на 150 пациентах, госпитализированных в детскую хирургическую клинику СамГМУ, подтвердили высокую эффективность мультидисциплинарного подхода: у 75 % детей, подключённых к комбинированной терапии

(антибиотикотерапия + оперативное вмешательство), удалось достичь выздоровления без хронизации инфекции. Исследование Атакулова Ж.О., Юсупова Ш.А., Байжигитова Н.И. и Боймуродова Н.С. (2022) из Самаркандского государственного медицинского университета показало, что раннее применение МРТ и КТ позволило сократить средние сроки диагностики до 2–3 суток после госпитализации, что снизило частоту осложнений на 15 %.

В мире проводятся многочисленные исследования, направленные на изучение современных методов ранней диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита (ОГО) у детей. Эти работы включают анализ роли биомаркеров костного обмена (PINP,  $\beta$ -CrossLaps, CTX-I) и иммунного ответа (С-реактивный белок, IL-6) в динамике воспалительного процесса, а также оценку генетических полиморфизмов, влияющих на тяжесть течения заболевания. В то же время остаётся недостаточно изученным, как взаимосвязь эпигенетических модификаций остеобластов и функциональное состояние остеокластов определяет переход ОГО в хроническую стадию. Открытым остаётся вопрос о долгосрочных последствиях субклинического воспаления костей для роста и опорно-двигательной функции ребёнка.

В наших условиях необходимо разработать интегральный алгоритм, объединяющий клинические данные и молекулярные маркеры пациентов, чтобы оптимизировать индивидуализацию терапии. Проведение подобных исследований позволит не только повысить точность диагностики ОГО, но и снизить частоту осложнённых форм, минимизировать хирургические вмешательства и улучшить прогноз для юных пациентов.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами НИР Самаркандского государственного медицинского университета и в соответствии с мероприятиями НИИ реабилитации и спортивной медицины при Самаркандском государственном медицинском университете по теме научного проекта №012000260 (2019 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально-значимых заболеваний человека инфекционной и неинфекционной этиологии»).

**Цель исследования:** оценить диагностическую значимость продуктов обмена костного коллагена как биомаркеров для раннего выявления острого гематогенного остеомиелита у детей и оценки эффективности хирургического лечения.

**Задачи исследования:**

провести анализ параметров костного метаболизма — общего кальция, фосфора и щелочной фосфатазы у детей с острым остеомиелитом;

провести количественную оценку уровня биомаркера синтеза костного коллагена I типа (PINP) в крови у детей с острым остеомиелитом в зависимости от сроков манифестации заболевания и в отдалённом периоде после хирургического лечения;

определить концентрацию биомаркера распада костного коллагена I типа ( $\beta$ -CrossLaps) в крови у детей с острым остеомиелитом в отдалённом периоде после хирургического лечения;

разработать алгоритм комплексного количественного анализа концентраций аминотерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) и

карбокситерминального телопептида коллагена I типа ( $\beta$ -CrossLaps) в биологических образцах у детей с острым остеомиелитом;

установить прогностическую значимость показателей синтеза и распада костного коллагена I типа для оценки риска развития осложнений после хирургического лечения у детей с острым гематогенным остеомиелитом.

**Объектом исследования** послужили данные детей в возрасте с периода новорожденности до 19 лет с диагнозом острый гематогенный остеомиелит, поступивших на обследование и лечение в хирургическое отделение 2-й клиники Самаркандского государственного медицинского университета в период 2020-2023 гг.

**Предметом исследования** явились показатели костного метаболизма, включая биомаркеры синтеза и распада костного коллагена, для оценки ранней диагностики и эффективности хирургического лечения острого остеомиелита у детей.

**Методы исследования:** применены общеклинические, рентгенологические, биохимические методы, методы иммуноферментного анализа, а также методы математической статистики.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определены критические пороговые значения уровней биомаркеров костного обмена (PINP и  $\beta$ -CrossLaps) ассоциированных с высоким риском развития гнойно-деструктивных осложнений и хронизации воспалительного процесса у детей с острым гематогенным остеомиелитом;

обосновано, что динамическое наблюдение за уровнями биомаркеров костного обмена (PINP и  $\beta$ -CrossLaps) у детей с острым гематогенным остеомиелитом позволяет своевременно выявлять группы пациентов с повышенным риском хронизации воспалительного процесса, формирования костных деформаций и развития отдалённых осложнений;

установлено, что у подростков с острым гематогенным остеомиелитом, характеризующихся интенсивным скелетным ростом, выраженные нарушения костной резорбции и снижение остеогенной активности значительно увеличивают риск затяжного воспаления и формирования остаточных костных деформаций;

обосновано, что применение комплексного и динамического контроля биомаркеров костного и минерального обмена у детей с острым гематогенным остеомиелитом позволяет объективно стратифицировать риски, индивидуализировать тактику хирургического вмешательства и восстановительных мероприятий.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обосновано применение биомаркеров костного обмена (PINP и  $\beta$ -CrossLaps) для ранней диагностики и динамического контроля эффективности лечения острого гематогенного остеомиелита у детей с учётом возрастных особенностей костного метаболизма;

определено, что использование пороговых значений PINP и  $\beta$ -CrossLaps позволяет выделять группы риска по развитию осложнений, что обеспечивает персонализацию лечебных и реабилитационных мероприятий и позволяет своевременно корректировать тактику ведения пациентов;

разработан и внедрён алгоритм лабораторного мониторинга остеомиелита у детей, включающий этапное определение биомаркеров на

разных стадиях лечения, что способствует объективной оценке процессов остеогенеза и резорбции костной ткани и повышает качество медицинского сопровождения;

обоснована необходимость комплексной оценки показателей костного обмена совместно с клинико-лабораторными данными для прогнозирования исходов заболевания и предупреждения хронизации воспалительного процесса и формирования деформаций;

внедрение регулярного мониторинга PINP и  $\beta$ -CrossLaps как части диагностического алгоритма позволяет повысить эффективность лечения, сократить сроки реабилитации, а также снизить вероятность развития неблагоприятных исходов у детей с острым остеомиелитом.

**Достоверность полученных результатов** обеспечена научно обоснованной методологией, включающей комплексную оценку костного метаболизма с учётом возрастных особенностей, применением современных клинико-лабораторных и инструментальных методов (PINP,  $\beta$ -CrossLaps, Ca, P, ЩФ), этапным контролем пациентов и статистически значимым объёмом выборки. Сопоставление с отечественными и зарубежными данными подтверждает объективность выводов и обосновывает инновационный подход к персонализированному прогнозированию осложнений у детей с острым остеомиелитом

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в определении возрастных особенностей процессов костного метаболизма у детей с острым гематогенным остеомиелитом на основе динамического анализа уровней биомаркеров PINP и  $\beta$ -CrossLaps, отражающих активность синтеза и распада коллагена I типа. Это подтверждает теоретическую обоснованность индивидуализированного подхода к диагностике, лечению и прогнозированию осложнённого течения заболевания, что позволяет учитывать метаболические особенности пациентов для повышения эффективности терапии и профилактики неблагоприятных исходов.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что разработаны и предложены к внедрению практические рекомендации по персонализированному ведению детей с острым гематогенным остеомиелитом с учётом возрастных характеристик костного обмена и лабораторных показателей биомаркеров PINP и  $\beta$ -CrossLaps. Результаты исследования включают внедрение в практическую деятельность врачей алгоритма динамического мониторинга состояния костного метаболизма для раннего выявления риска осложнений и коррекции тактики лечения. Установив пороговые значения биомаркеров для оценки риска хронизации ОГО и деформаций, предложены рекомендации по индивидуальной реабилитации с учётом фаз остеогенеза и резорбции кости и внедрение круглогодичного лабораторного мониторинга детей после хирургического лечения, что позволит организовать скрининг-контроль состояния костного обмена в детских стационарах и ортопедических отделениях.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по определению диагностической значимости продуктов метаболизма костного коллагена в качестве биомаркеров для раннего

выявления и оценки эффективности хирургического лечения острого остеомиелита у детей:

*первая научная новизна:* впервые определены критические пороговые значения уровней биомаркеров костного обмена (PINP и  $\beta$ -CrossLaps), ассоциированных с высоким риском развития гнойно-деструктивных осложнений и хронизации воспалительного процесса у детей с острым гематогенным остеомиелитом и внедрены в практику Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра № 87-и от 19.05.2025 г. и Сурхандарьинского областного детского многопрофильного медицинского центра №83-Т от 20.05.2025 г. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 21/38 от 07 июля 2025 г.). *Социальная эффективность:* установленный диапазон критических пороговых значений биомаркеров костного метаболизма (PINP и  $\beta$ -CrossLaps), связанных с высоким риском развития гнойно-деструктивных осложнений и хроническим течением воспалительного процесса при остром гематогенном остеомиелите у детей, имеет важное практическое значение. *Экономическая эффективность:* позволяет сократить сроки пребывания в стационаре в среднем на 5-7 дней и избежать дорогостоящих хирургических вмешательств у 30-40% пациентов с острым гематогенным остеомиелитом. *Заключение:* Полученные данные позволяют не только объективизировать диагностику и прогноз на ранних стадиях заболевания, но и своевременно корректировать тактику лечения и реабилитации, снижая вероятность формирования последствий, приводящих к инвалидности.

*вторая научная новизна:* обосновано, что динамическое наблюдение за уровнями биомаркеров костного обмена (PINP и  $\beta$ -CrossLaps) у детей с острым гематогенным остеомиелитом позволяет своевременно выявлять группы пациентов с повышенным риском хронизации воспалительного процесса, формирования костных деформаций и развития отдалённых осложнений, внедрено в практику Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра приказом № 87-и от 19.05.2025 г. и Сурхандарьинского областного детского многопрофильного медицинского центра приказом №83-Т от 20.05.2025 г. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 21/38 от 07 июля 2025 г.). *Социальная эффективность:* внедрение динамического контроля биомаркеров костного метаболизма (PINP и  $\beta$ -CrossLaps) у детей с острым гематогенным остеомиелитом способствует раннему выявлению пациентов группы риска, позволяет предупредить инвалидизацию, сократить сроки реабилитации и повысить качество жизни детей, обеспечивая их полноценную социальную адаптацию и сохранение функциональной активности. *Экономическая эффективность:* применение мониторинга биомаркеров PINP и  $\beta$ -CrossLaps позволяет сократить продолжительность госпитализации, уменьшить потребность в дорогостоящем хирургическом лечении и длительной реабилитации. *Заключение:* подтвердило высокую значимость мониторинга биомаркеров PINP и  $\beta$ -CrossLaps для раннего выявления риска перехода воспаления в хроническую форму и формирования костных деформаций у детей с острым гематогенным остеомиелитом. Это позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и своевременно корректировать тактику лечения, снижает

вероятность развития тяжелых осложнений и инвалидности в детском возрасте.

*третья научная новизна:* установлено, что у подростков с острым гематогенным остеомиелитом, характеризующихся интенсивным скелетным ростом, выраженные нарушения костной резорбции и снижение остеогенной активности значительно увеличивают риск затяжного воспаления и формирования остаточных костных деформаций, внедрена в практику Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра приказом № 87-и от 19.05.2025 г. и Сурхандарьинского областного детского многопрофильного медицинского центра приказом №83-Т от 20.05.2025 г. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 21/38 от 07 июля 2025 г.). *Социальная эффективность:* повышение качества жизни подростков с острым гематогенным остеомиелитом за счёт раннего выявления риска осложнений и деформаций, что способствует снижению инвалидизации и улучшению адаптации в образовательной и социальной среде. *Экономическая эффективность:* позволяет снизить затраты на реабилитацию и хирургические методы, включающие госпитализацию, операции, медикаменты, ортопедическую коррекцию и восстановление. *Заключение:* выявлена патогенетическая связь между интенсивным ростом скелета и нарушением костного метаболизма у подростков при остром гематогенном остеомиелите, что позволяет обоснованно учитывать возрастные особенности при индивидуализации диагностических, прогностических и лечебно-реабилитационных мероприятий для профилактики остаточных костных деформаций.

*четвертая научная новизна:* обоснованно, что применение комплексного и динамического контроля биомаркеров костного и минерального обмена у детей с острым гематогенным остеомиелитом позволяет объективно стратифицировать риски, индивидуализировать тактику хирургического вмешательства и восстановительных мероприятий, внедрена в практику приказами Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра № 87 от 19.05.2025 г. и Сурхандарьинского областного многопрофильного медицинского центра № 87-Т от 20.05.2025 г. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 21/38 от 07 июля 2025 г.). *Социальная эффективность:* целесообразно применение динамического мониторинга биомаркеров костного метаболизма, связанных с высоким риском развития гнойно-деструктивных осложнений и хроническим течением воспалительного процесса при остром гематогенном остеомиелите у детей. *Экономическая эффективность:* использование мониторинга биомаркеров позволяет сократить сроки пребывания в стационаре, снизить потребность в дорогостоящем хирургическом лечении и длительной реабилитации. *Заключение:* научно обоснована целесообразность применения комплексного динамического мониторинга биомаркеров костного и минерального обмена для точной дифференциации рисков и персонализации лечебно-реабилитационной тактики у детей с острым гематогенным остеомиелитом, что значительно повышает эффективность хирургического и реабилитационного этапов лечения.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, из них 4 международных и 2 республиканских.

**Публикация полученных результатов.** По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них: 10 журнальных статей, в том числе 8 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 113 стр.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты работы. Раскрыты научная и практическая значимость исследования, а также внедрение в практику полученных результатов. Представлены сведения о публикациях по теме исследования и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Клинические аспекты острого гематогенного остеомиелита у детей (обзор литературы)»** проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, изучено современное состояние проблемы и приведены исчерпывающие научно-практические сведения о клинико-лабораторных проявлениях, патогенезе, морфофункциональных изменениях костной ткани при ОГО у детей, особенностях течения заболевания в зависимости от возраста, локализации процесса и иммунного статуса пациента. Также рассмотрены данные о распространенности и структуре осложнений, факторах риска хронизации воспаления, роли генетических и биохимических маркеров в прогнозировании исходов, а также современные подходы к диагностике, лечению и медицинской реабилитации детей с острым гематогенным остеомиелитом.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика материала и методов исследования»** описаны характеристика изучаемого контингента, составивших материал исследования, и подробно приведены сведения о методах, использованных в ходе настоящей работы. Исследование проводилось на базе Специализированной клиники детской хирургии Самаркандского государственного медицинского университета и включало 128 детей в возрасте от периода новорожденности до 19 лет с клинически подтвержденным острым гематогенным остеомиелитом. Из них 80 пациентов были проанализированы ретроспективно, 48-обследованы проспективно в период 2020-2023 гг. Всем пациентам было проведено хирургическое лечение. Распределение пациентов осуществлялось по возрастным группам, отражающим этапы физиологического развития (табл. 1).

Таблица 1.

## Распределение больных по возрастным группам

Возрастная группа	Анализ (128 пациентов)		Всего кол-во (%)
	Ретроспективно на основе изученных историй болезни	По данным фактического наблюдения	
	%	%	
0-28 дней	5	16,7	9,4
1-11 месяцев	10	16,7	12,5
1-4 года	20	16,7	18,8
5-9 лет	25	16,7	21,9
10-14 лет	25	16,7	21,9
15-19 лет	15	16,7	14,1
Всего	100	100	100

Оценка состояния проводилась на трёх этапах: при поступлении, на 7-е сутки после операции и в отдалённом периоде (7 месяцев). В качестве контроля использована группа из 48 здоровых детей той же возрастной категории.

Исследование включало клинико-лабораторные методы диагностики с оценкой воспалительных и костных биомаркеров (табл.2). Все этапы выполнены с соблюдением этических норм и получением информированного согласия. Лабораторные исследования проводились в отделении клинико-лабораторной диагностики Специализированной клиники детской хирургии Самаркандского Государственного медицинского университета.

Таблица 2.

## Методики лабораторного определения

Показатель	Цель	Методика	Оборудование	Результат
Общий анализ крови (ОАК)	Оценка воспалительной активности, системного воспаления	Кровь в пробирку с ЭДТА	Автоматический гематологический анализатор SYSMEX XN-350 Автоматический анализатор СОЭ HUMASED 20	Лейкоциты, сдвиг формулы, СОЭ
CRP (С-реактивный белок)	Определение острого воспаления	Турбидиметрия	Биохимический анализатор Mindray BS 240	мг/л
<b>Исследование костного метаболизма</b>				
<i>Показатели минерального обмена</i>				
Кальций (Ca)	Минеральный обмен, остеобластическая активность	Колориметрическим методом	Биохимический анализатор	ммоль/л
Фосфор (P)	Минерализация костной ткани	Спектрофотометрическим методом	Биохимический анализатор	ммоль/л
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Остеобластическая активность	Кинетическим методом	Биохимический анализатор	Ед/л

### **Иммуноферментный анализ (ИФА)**

Показатель	Цель	Методика	Оборудование	Результат
РINP Биомаркер синтеза костного коллагена I типа	Оценка костного синтеза (остеогенеза)	ИФА с моноклональными антителами, измерение при 450 нм	Иммуноферментный анализатор Mindray MR 96 A (КНР)	нг/мл - повышение при активном остеогенезе
$\beta$ -CrossLaps Биомаркер распада костного коллагена I типа	Оценка костной резорбции	ИФА, измерение оптической плотности при 450 нм	Иммуноферментный анализатор Mindray MR 96A (КНР)	нг/мл - повышение при активной резорбции

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ SPSS 13.0 и Statistica 8.0. Проверка нормальности распределения осуществлялась по критерию Шапиро-Уилка. В случае отклонения от нормального распределения применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни и тест Уилкоксона. При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента. Для корреляционного анализа применялся коэффициент Спирмена. Оценка различий параметров в динамике производилась методом дисперсионного анализа (ANOVA). Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$

**Таблица 3.**

### **Динамика уровня лейкоцитов (WBC) у детей с острым гематогенным остеомиелитом в зависимости от возраста и сроков наблюдения**

Группы	КГ (M $\pm$ m)	1 сутки после поступления (M $\pm$ m)	7 дней после операции (M $\pm$ m)	7 месяцев после операции (M $\pm$ m)	p1	p2	p3
0-28 дней	10.4 $\pm$ 0.5	15.4 $\pm$ 1.2	12.4 $\pm$ 1.0	9.8 $\pm$ 0.5	0.001	0.050	0.010
1-11 мес	9.6 $\pm$ 0.4	14.0 $\pm$ 1.1	10.6 $\pm$ 0.5	8.8 $\pm$ 0.4	0.002	0.080	0.015
1-4 года	8.4 $\pm$ 0.4	13.5 $\pm$ 0.9	9.5 $\pm$ 0.5	7.8 $\pm$ 0.4	0.001	0.075	0.020
5-9 лет	7.7 $\pm$ 0.4	13.0 $\pm$ 1.0	8.7 $\pm$ 0.4	7.3 $\pm$ 0.3	0.004	0.050	0.012
10-14 лет	7.0 $\pm$ 0.3	12.5 $\pm$ 0.8	8.2 $\pm$ 0.4	6.9 $\pm$ 0.3	0.001	0.045	0.010
15-19 лет	6.8 $\pm$ 0.3	12.0 $\pm$ 0.9	7.7 $\pm$ 0.4	6.5 $\pm$ 0.3	0.003	0.060	0.015

*Примечание:* Достоверность различий (p-value) рассчитана по t-критерию Стьюдента для независимых выборок между следующими временными точками: p 1(1 сутки vs. 7 мес) -достоверность различий между уровнем WBC на 1-е сутки после поступления и на 7-й месяц после операции; p 2 (контроль vs. 7 мес) -достоверность различий между группой здоровых детей (контроль) и теми же детьми на 7-й месяц после операции; p 3(7-й день vs. 7 мес) -достоверность различий между уровнем WBC на 7-е сутки после операции и на 7-й месяц после операции.

В третьей главе диссертации «**Комплексная оценка воспалительных и гемопозитических показателей при остром гематогенном остеомиелите у детей**» обоснована значимость лабораторного мониторинга как ключевого компонента в диагностике, оценке тяжести воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии. Представлены данные динамического

анализа уровня лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка, а также показателей эритропоэза, включая гемоглобин и гематокрита. Продемонстрирована прогностическая ценность отдельных маркеров и их комбинаций при определении клинических исходов, а также выявлены статистически значимые различия между контрольной и основной группами на разных этапах наблюдения.

Динамика уровня WBC (табл. 3) показывает значительное повышение в остром периоде (1-е сутки  $12,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ , 7-й день -  $11,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_1 < 0,05$ ), с последующим снижением к 7-му месяцу  $-7,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_3 < 0,05$ ), что приближается к контролю -  $6,9 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_2 < 0,05$ ). Наиболее выраженные различия отмечены у детей младших возрастных групп. Нормализация WBC к 7-му месяцу отражает купирование воспаления и эффективность терапии.

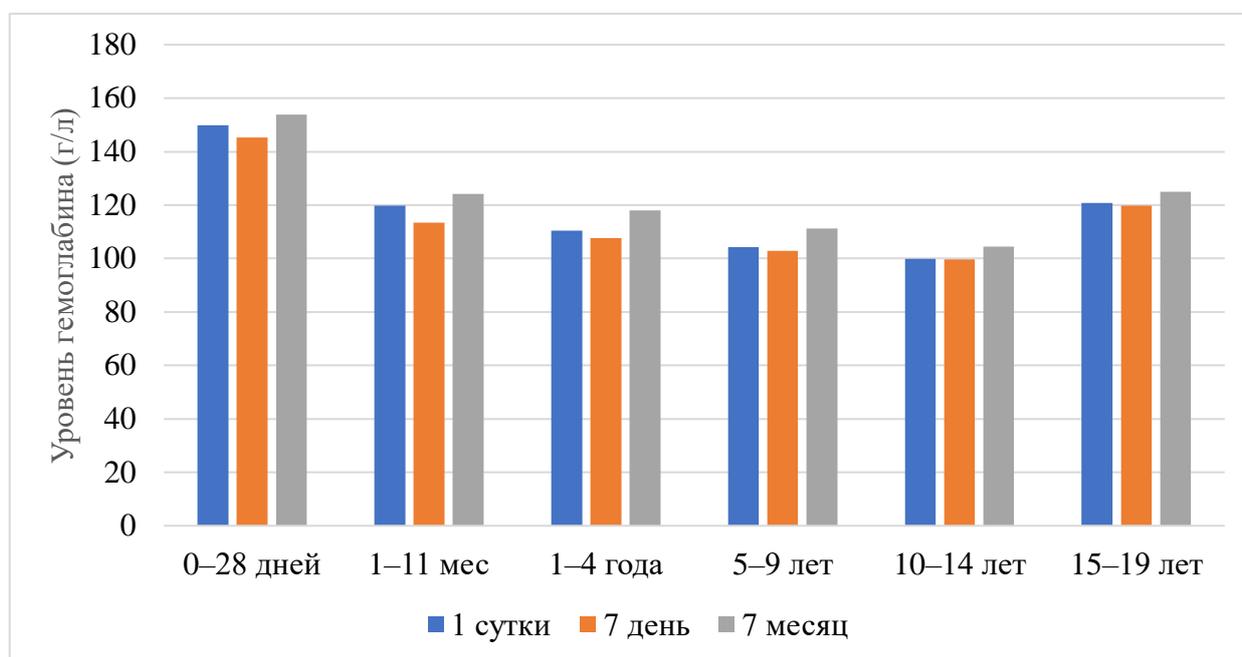
Если уровень WBC на 7-е сутки остаётся выше  $11-13 \times 10^9/\text{л}$ , это может указывать на риск свищей, секвестров и хронического течения. Задержка нормализации лейкоцитов к 7-му месяцу также требует дополнительного наблюдения и обследования.

**Таблица 4.**

**Уровень гемоглобина у детей с острым остеомиелитом в разные фазы лечения**

Группы	КГ (M±m)	1 сутки после поступления (M±m)	7 день после операции (M±m)	7 месяц после операции (M±m)	p 1	p 2	p 3
0–28 дней	$167.2 \pm 1.1$	$149.9 \pm 1.4$	$145.3 \pm 1.8$	$153.9 \pm 1.3$	0.051	0.000	0.001
1–11 мес	$131.0 \pm 1.2$	$119.8 \pm 2.1$	$113.5 \pm 1.6$	$124.1 \pm 1.1$	0.097	0.000	0.000
1–4 года	$123.9 \pm 1.3$	$110.5 \pm 1.2$	$107.7 \pm 1.6$	$118.1 \pm 2.2$	0.009	0.038	0.001
5–9 лет	$118.4 \pm 1.8$	$104.3 \pm 1.0$	$102.8 \pm 1.4$	$111.2 \pm 1.1$	0.000	0.004	0.000
10–14 лет	$113.7 \pm 1.4$	$99.8 \pm 1.4$	$99.6 \pm 1.5$	$104.5 \pm 2.1$	0.072	0.002	0.074
15–19 лет	$136.0 \pm 1.1$	$120.7 \pm 1.9$	$119.8 \pm 1.7$	$125.0 \pm 1.8$	0.114	0.000	0.049

Средние значения динамика гемоглобина (табл. 4, рис.1) показывает его снижение в остром периоде: 1-е сутки  $-101,3 \pm 2,8$  г/л, 7-й день -  $104,5 \pm 2,6$  г/л ( $p_1 < 0,05$ ) против контроля  $120,7 \pm 2,1$  г/л ( $p_2 < 0,05$ ). К 7-му месяцу уровень частично восстанавливался до  $113,9 \pm 2,4$  г/л, но оставался ниже нормы ( $p_3 < 0,05$ ). Наиболее выраженное снижение отмечено у детей 1-11 мес и 5-9 лет. У пациентов с падением гемоглобина  $> 10 \%$  на 7-е сутки частота хронизации составила  $27,8 \%$  против  $12,5 \%$  при минимальных изменениях ( $p = 0,002$ ). Показатель отражает анемию воспаления и может служить прогностическим критерием тяжести остеомиелита (рис.1).



**Рисунок. 1. Динамика восстановления гемоглобина в течении 7 месяцев после операции**

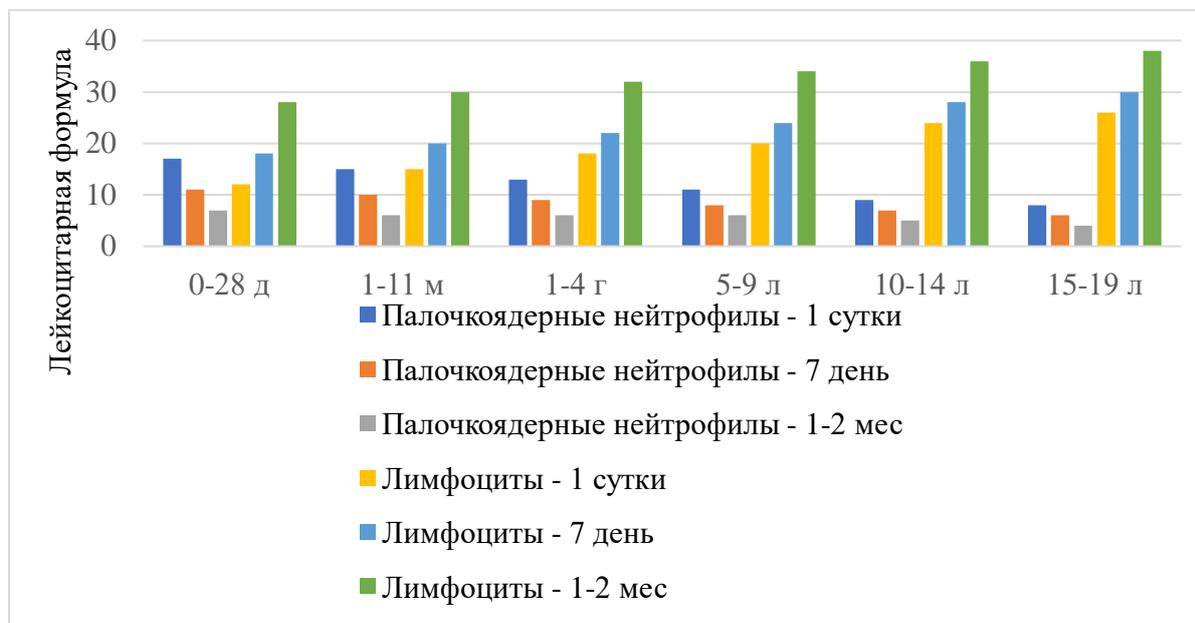
**Таблица 5. Динамика уровня гематокрита при остром гематогенном остеомиелите в разные фазы исследования**

Возраст	Контрольная группа	1 сутки после поступления	7 день после операции	1 месяц после операции	$p_1$	$p_2$	$p_3$
0-28 дней	$55.2 \pm 1.5$	$48.1 \pm 1.2$	$45.5 \pm 1.0$	$50.3 \pm 1.1$	0.002	0.005	0.010
1-11 мес	$40.5 \pm 1.2$	$35.8 \pm 1.1$	$33.6 \pm 1.0$	$37.9 \pm 1.2$	0.003	0.008	0.012
1-4 года	$39.0 \pm 1.1$	$34.2 \pm 1.0$	$32.0 \pm 0.9$	$36.0 \pm 1.0$	0.004	0.010	0.015
5-9 лет	$38.0 \pm 1.0$	$33.0 \pm 0.9$	$30.8 \pm 0.8$	$35.2 \pm 1.0$	0.002	0.007	0.011
10-14 лет	$37.5 \pm 0.9$	$32.5 \pm 0.8$	$30.0 \pm 0.7$	$34.0 \pm 0.9$	0.005	0.009	0.014
15-19 лет	$41.0 \pm 1.0$	$36.2 \pm 0.9$	$34.0 \pm 0.8$	$38.5 \pm 1.0$	0.003	0.006	0.010

Динамика гематокрита (табл. 5) показала достоверное снижение показателя во всех возрастных группах в остром периоде заболевания. Наиболее выраженное снижение отмечено у детей 5-9 лет - на 18,9 % ( $p_2 = 0,007$ ) и 10-14 лет - на 20 % ( $p_2 = 0,009$ ) по сравнению с контролем. У новорождённых (0-28 дней) и детей 1-11 мес уменьшение составило около 12-17 % ( $p_1, p_2 < 0,01$ ). Через месяц наблюдалось достоверное повышение гематокрита на 10-14 % во всех группах ( $p_3 < 0,05$ ), что отражает тенденцию к восстановлению эритропоэза после купирования воспалительного процесса.

В остром периоде (7-е сутки) (рис.2) сохраняется выраженный воспалительный ответ: палочкоядерные нейтрофилы – 8-12 % при норме 3-5 % ( $p < 0,01$ ), сегментоядерные -  $\approx 65$  %, лимфоциты снижены до 22 % ( $p < 0,05$ ). Через 1- месяца отмечается достоверное улучшение: палочкоядерные снижаются до 8 % ( $p < 0,05$ ), лимфоциты увеличиваются до 22--25 % ( $p < 0,05$ ), однако у 19 % детей сохраняется сдвиг влево. К 7-му месяцу у 72 % пациентов показатели нормализуются (палочкоядерные - 5 %, сегментоядерные - 60 %, лимфоциты -  $\approx 35$  %,  $p > 0,05$ ). Однако у 13,2 % сохраняются признаки

остаточного воспаления (лейкоцитоз  $10-12 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ), что говорит о затяжном или субклиническом течении воспалительного процесса при ОГО, требующем длительного наблюдения и коррекции противовоспалительной терапии для предотвращения хронизации заболевания.



**Рисунок 2. Динамика изменения палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов у детей с острым гематогенным остеомиелитом**

**Таблица 6.**

**Динамика уровня СОЭ у детей с острым остеомиелитом в различные сроки наблюдения**

Группа	КГ (здоровые дети)	1 сутки после поступления	7 день после операции	1 месяц после операции	$p^1$	$p^2$	$p^3$ мес)
0–28 дней	$5.2 \pm 0.5$	$28.1 \pm 2.2$	$24.5 \pm 1.8$	$12.3 \pm 1.1$	0.002	0.005	0.010
1–11 мес	$7.5 \pm 0.6$	$35.8 \pm 2.5$	$30.6 \pm 2.0$	$15.9 \pm 1.3$	0.003	0.008	0.012
1–4 года	$8.0 \pm 0.5$	$40.2 \pm 2.8$	$34.0 \pm 2.2$	$18.4 \pm 1.5$	0.004	0.010	0.015
5–9 лет	$8.5 \pm 0.5$	$38.0 \pm 2.6$	$32.5 \pm 2.0$	$17.0 \pm 1.3$	0.002	0.007	0.011
10–14 лет	$9.0 \pm 0.6$	$35.5 \pm 2.4$	$30.0 \pm 2.1$	$16.5 \pm 1.4$	0.005	0.009	0.014
15–19 лет	$10.0 \pm 0.7$ ;	$32.0 \pm 2.2$ ;	$28.0 \pm 2.0$	$15.0 \pm 1.2$ ;	0.003	0.006	0.010

Во всех возрастных группах отмечено достоверное повышение СОЭ в остром периоде: от 28-40 мм/ч на 1-е сутки против 5-10 мм/ч в контроле ( $p_1, p_2 < 0,01$ ). К 1 месяцу показатель снижался до 12-18 мм/ч ( $p_3 < 0,05$ ), что отражает положительную динамику и эффективность терапии. Наиболее выраженное повышение наблюдалось у детей 1-4 лет, где СОЭ увеличивалась более чем в 5 раз, что означает высокую активность воспалительного процесса в остром периоде заболевания и подтверждает диагностическую ценность СОЭ как чувствительного маркера динамики остеомиелита. Постепенное снижение показателя к 1 месяцу свидетельствует о купировании воспаления и эффективности проводимого лечения.

Таблица 7.

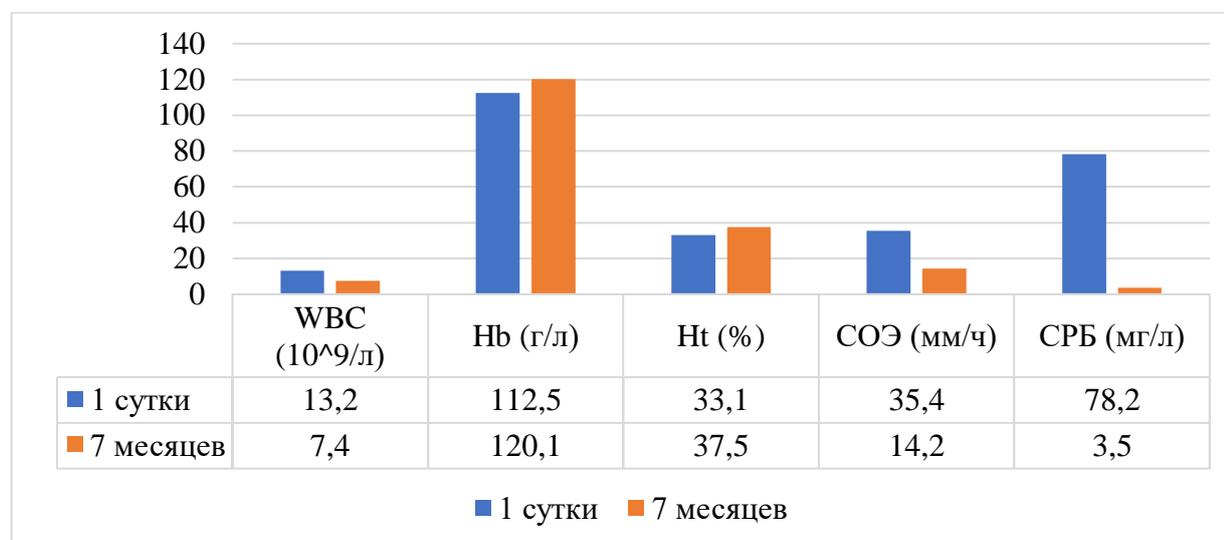
**Динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) (мг/л) у детей с острым гематогенным остеомиелитом в различные сроки лечения**

Возрастная группа	День поступления	7-й день после операции	7-й месяц после операции	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
0–28 дней	98.3±12.5	32.6±8.4	4.7±1.2	<0.001	<0.001	<0.001
1–11 мес	87.4±10.3	29.5±7.8	4.2±1.0	<0.001	<0.001	<0.001
1–4 года	75.8±9.1	24.3±6.5	3.9±0.9	<0.001	<0.001	<0.001
5–9 лет	69.5±8.7	20.8±5.9	3.5±0.8	<0.001	<0.001	<0.001
10–14 лет	63.4±7.9	18.4±5.3	3.2±0.7	<0.001	<0.001	<0.001
15–19 лет	60.7±7.3	16.1±4.8	2.9±0.6	<0.001	<0.001	<0.001

*Примечание:* Таблица отражает динамику уровня С-реактивного белка (СРБ, мг/л) у детей с острым гематогенным остеомиелитом в различные сроки наблюдения (в день поступления, на 7-е сутки после операции и через 7 месяцев). Представлены средние значения ± стандартное отклонение. Во всех возрастных группах отмечено достоверное снижение СРБ на фоне лечения (p<0,001 по тесту Манна–Уитни), что подтверждает эффективность проведённой терапии.

Уровень СРБ (табл.7) значительно снижался на всех этапах лечения: с  $98,3 \pm 12,5$  мг/л (0-28 дн) до  $32,6 \pm 8,4$  мг/л на 7-й день и  $4,7 \pm 1,2$  мг/л через 7 мес. (p < 0,001). Аналогичная динамика отмечена во всех возрастных группах - снижение более чем в 10-20 раз (p < 0,001), что отражает эффективность терапии и купирование воспаления.

На рисунке 3 показана динамика пяти ключевых маркеров (WBC, Hb, Ht, СОЭ, СРБ), отражающая эффективность терапии и восстановление. Наличие ≥3 отклонений из этих показателей служит прогностическим признаком риска осложнённого или хронического течения ОГО и требует углублённого мониторинга и коррекции лечения.



**Рисунок 3. Сравнение клиничко-лабораторных показателей в остром периоде и через 7 месяцев**

В четвертой главе диссертации «Комплексный подход к оценке костного обмена у детей с острым остеомиелитом: от биомаркеров к клиническим решениям» проведён сравнительный анализ уровней данных показателей у детей с острым гематогенным остеомиелитом по сравнению со здоровыми сверстниками. Особое внимание уделено разработке алгоритмов интерпретации соотношения PINP/ $\beta$ -CrossLaps (P/B) и выделению клинико-лабораторных паттернов ремоделирования, позволяющих оценить эффективность терапии и прогнозировать восстановление костной ткани. Также определены референсные значения и критические пороги, имеющие значение для клинического мониторинга и персонализации лечения в педиатрической практике.

**Таблица 8.**

**Динамика показателей минерального обмена Са (ммоль/л) у детей с острым гематогенным остеомиелитом в разных возрастных группах**

Возрастная группа	До операции	7 сутки после операции	Отдалённый период
0–28 дней	1.76±0.02 *	1.91±0.03 ^	2.16±0.02 "
1–11 мес.	1.79±0.03 *	2.01±0.02	2.27±0.02
1–4 года	1.85±0.02 *	2.02±0.03 ^	2.31±0.02 "
5–9 лет	1.88±0.03 *	2.10±0.02 ^	2.31±0.02
10–14 лет	1.92±0.02 *	2.14±0.02	2.38±0.02
15–19 лет	1.98±0.02 *	2.22±0.02 ^	2.50±0.02

**Примечание:** \*- достоверные отличия по сравнению с показателями в отдалённом периоде ( $p < 0,05$ ); ^ - достоверные отличия по сравнению с дооперационным уровнем ( $p < 0,05$ ); " -статистическая значимость различий между всеми тремя этапами ( $p < 0,05$ ).

Уровень Са во всех возрастных группах достоверно повышался от предоперационного минимума (1.76-1.98 ммоль/л) до 2.10-2.22 ммоль/л на 7-е сутки и 2.16-2.50 ммоль/л в отдалённый период ( $p < 0,05$ ). Наибольший прирост отмечен у подростков, что отражает восстановление минерального обмена и эффективность терапии.

**Таблица 9.**

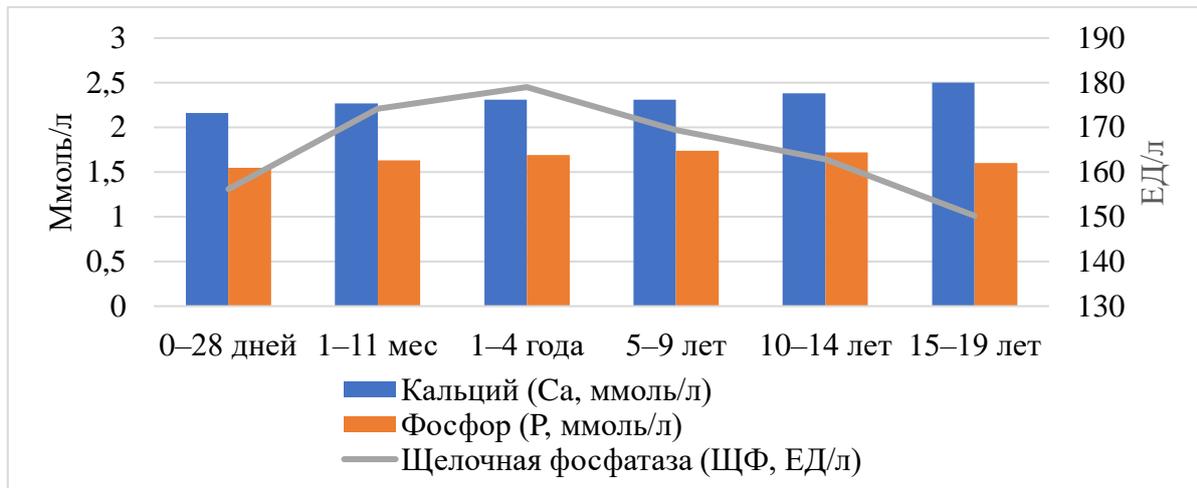
**Сравнительный анализ показателей фосфора у детей с острым гематогенным остеомиелитом в разных возрастных группах**

Возрастная группа	До операции	7 сутки	Отдалённый период
0-28 дней	1.16 ± 0.02 *	1.34 ± 0.02 ^	1.55 ± 0.03
1-11 мес	1.27 ± 0.02 *	1.38 ± 0.03 ^	1.63 ± 0.02 "
1-4 года	1.39 ± 0.02 *	1.49 ± 0.02	1.69 ± 0.03
5-9 лет	1.47 ± 0.02 *	1.60 ± 0.02	1.74 ± 0.02 "
10-14 лет	1.39 ± 0.02 *	1.52 ± 0.02 ^	1.72 ± 0.02
15-19 лет	1.33 ± 0.02 *	1.40 ± 0.01 ^	1.60 ± 0.02

**Примечание:** знаки (\*, ^, ") обозначают статистически значимые различия между этапами лечения ( $p < 0,05$ ).

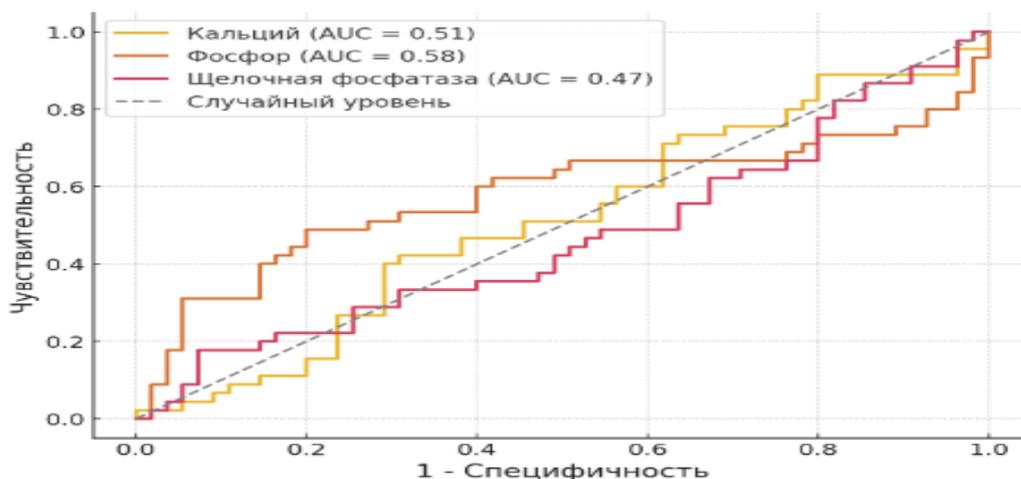
Во всех возрастных группах наблюдался постепенный рост уровня фосфора: от 1.16-1.47 ммоль/л до операции до 1.40-1.60 ммоль/л на 7-е сутки и 1.55-1.74 ммоль/л в отдалённый период ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженное

повышение отмечено у детей 0-4 лет, что указывает на активное восстановление костного метаболизма, тогда как у подростков (15-19 лет) динамика была менее выраженной, что связано со стабилизацией минерального обмена.



**Рисунок 4. Профиль костного метаболизма у детей с ОГО в отдалённый период (сравнение средних значений кальция (Ca), фосфора (P) и щелочной фосфатазы (ЩФ) по возрастным категориям).**

График (рис.4) отражает возрастные различия показателей Ca, P и ЩФ у детей с ОГО. Максимальные значения всех трёх параметров отмечены в группе 1-4 лет, что указывает на пик остеогенетической активности. У подростков 15-19 лет наблюдается снижение P и ЩФ при сохранении нормального уровня Ca, что свидетельствует о стабилизации костного метаболизма после завершения активного роста, что требует более длительного периода восстановления. Таким образом, оценка Ca-P-ЩФ-профиля может использоваться хирургами как объективный критерий эффективности терапии и показатель завершения репаративного остеогенеза.



**Рис. 5. ROC-анализ для показателей минерального обмена (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза).**

Как видно на рис. 7 изолированные показатели минерального обмена имеют низкую диагностическую значимость: Са - AUC = 0,51, Р - 0,58, ЩФ - 0,47.

**Таблица 10.**

**Динамика уровня PINP (нг/мл) у детей с острым гематогенным остеомиелитом**

Возрастная категория	Контроль	1 день	7 день	2 мес.	7 мес.
0-28 дней	6.31 ± 0.25	9.58 ± 0.33	10.25 ± 0.39*	10.88 ± 0.42	15.77 ± 0.62^
1-11 мес.	6.34 ± 0.30	13.78 ± 0.52	16.01 ± 0.57*	14.19 ± 0.49	17.55 ± 0.68^
1-4 года	2.37 ± 0.18	26.92 ± 1.15	21.91 ± 0.88*	17.30 ± 0.74	20.44 ± 0.83^
5-9 лет	2.82 ± 0.22	16.95 ± 0.66	12.62 ± 0.48*	18.90 ± 0.69	22.76 ± 0.88^
10-14 лет	4.07 ± 0.35	15.21 ± 0.49	19.47 ± 0.63*	20.10 ± 0.73	22.76 ± 0.85^
15-19 лет	11.60 ± 0.42	13.46 ± 0.41	15.02 ± 0.54*	14.65 ± 0.51	16.59 ± 0.57^

*Примечание:* Контроль - здоровые дети соответствующего возраста, 1 день - первый день после поступления; 7 день - после операции; 2 мес. - после операции; 7 мес. - после операции. Достоверность различий оценена методом ANOVA с последующим апостериорным тестом Тьюки: \*p<0.05 между до операции и 7-е сутки; ^p<0.05 между 7-е сутки и отдалённый период; "p<0.05 между до операции и отдалённый период.

Как видно из таблицы 10 во всех группах PINP достоверно повышался в остром периоде и далее в отдалённые сроки (\*, ^ - p<0,05). Пик раннего ответа: 1-4 года - 2.37 → 26.92 (×11.8) на 1-й день, затем 21.91\* на 7-й день и 20.44^ к 7 мес. Ранний высокий уровень у младенцев: 1-11 мес - 6.34 → 16.01\* → 17.55^ (×2.8 от контроля). Новорождённые: 6.31 → 10.25\* → 15.77^ (×2.5). 5-9 лет: 2.82 → 16.95 → 12.62\* (временное снижение) → 18.90 → 22.76^ (×8.1 от контроля). 10-14 лет: 4.07 → 15.21 → 19.47\* → 20.10 → 22.76^ (×5.6). 15-19 лет: 11.60 → 13.46 → 15.02\* → 14.65 → 16.59^ (×1.43). Таким образом, максимальный острый всплеск PINP - у 1-4 лет; к 7 мес наибольшие уровни - у 5-9 и 10-14 лет, что отражает активный репаративный остеогенез.

**Таблица 11.**

**Динамика уровня β-CrossLaps (нг/мл) у детей с острым гематогенным остеомиелитом**

Возрастная категория	Контроль	1 день	7 день	2 мес.	7 мес.
0-28 дней	1.115 ± 0.05	1.144 ± 0.06	1.232 ± 0.07*	1.920 ± 0.08	2.446 ± 0.10^
1-11 мес.	0.766 ± 0.04	1.610 ± 0.07	2.878 ± 0.10*	1.821 ± 0.09	2.220 ± 0.09^
1-4 года	1.030 ± 0.06	0.860 ± 0.05	1.413 ± 0.08*	1.617 ± 0.07	2.410 ± 0.10^
5-9 лет	1.238 ± 0.05	1.217 ± 0.06	1.790 ± 0.09*	2.240 ± 0.10	6.278 ± 0.15^
10-14 лет	1.020 ± 0.05	1.138 ± 0.05	1.417 ± 0.07*	1.701 ± 0.08	3.450 ± 0.14^
15-19 лет	0.900 ± 0.04	1.438 ± 0.06	3.497 ± 0.12*	2.870 ± 0.11	9.494 ± 0.18^

*Примечание:* Контроль - здоровые дети соответствующего возраста, 1 день - первый день после поступления; 7 день - после операции; 2 мес. - после операции; 7 мес. - после операции. Достоверность различий оценена методом ANOVA с последующим апостериорным тестом Тьюки: \*p<0.05 между до операции и 7-е сутки; ^p<0.05 между 7-е сутки и отдалённый период; "p<0.05 между до операции и отдалённый период.

Во всех возрастных группах отмечен рост β-CrossLaps, отражающий усиление костной резорбции в остром и восстановительном периодах (\*, ^ - p<0,05). Наибольшие значения зафиксированы у подростков 15-19 лет -

повышение с 0.90 до 9.49 нг/мл ( $\times 10,5$ ) и у детей 5–9 лет - с 1.24 до 6.28 нг/мл ( $\times 5,1$ ). У младших детей (0-11 мес) и 1-4 лет увеличение составило в 2-3 раза, что свидетельствует о высоких темпах ремоделирования. Таким образом,  $\beta$ -CrossLaps демонстрирует возрастную зависимость интенсивности резорбции, достигая максимума в пубертатном периоде, что важно учитывать при оценке восстановления костной ткани после остеомиелита.

**Таблица 12.**

**Алгоритм мониторинга костного ремоделирования у детей с острым гематогенным остеомиелитом**

Этап	Время	Оцениваемые показатели	Критерии / Значения	Действия
1	1-е сутки	PINP, $\beta$ -CrossLaps, P/B ratio	Исходные значения	Формирование базовой метаболической картины
2	7-е сутки	$\beta$ -CrossLaps (динамика)	$\uparrow \beta$ -CrossLaps > 50% от базового	Проведение расширенной визуализации (МРТ, УЗИ) для уточнения очага
3	2 месяца	$\beta$ -CrossLaps (снижение от пика)	Снижение < 25%	Ревизия антибиотикотерапии, обсуждение повторной санации
4	7 месяцев	$\beta$ -CrossLaps, P/B ratio	Снижение $\beta$ -CrossLaps $\geq 2$ раза и P/B $\approx 1$	Подтверждение завершённого ремоделирования, переход к профилактическому этапу

Алгоритм (табл.12) основан на динамике PINP и  $\beta$ -CrossLaps как объективных маркеров ремоделирования кости. На 1-е сутки формируются базовые значения (PINP/ $\beta$ -CrossLaps  $\approx 1,0$ ). На 7-е сутки рост  $\beta$ -CrossLaps > 50 % указывает на активную резорбцию и требует МРТ-контроля ( $p < 0,05$ ). Через 2 мес. снижение < 25 % от пикового уровня свидетельствует о риске хронизации и необходимости коррекции терапии. К 7 мес. нормализация (P/B  $\approx 1$ , снижение  $\beta$ -CrossLaps  $\geq 2$  раза) подтверждает завершение репарации ( $p < 0,01$ ). Таким образом, предложенный алгоритм обеспечивает персонализированный мониторинг воспаления и репарации, способствует своевременной коррекции терапии, предотвращает хронизацию процесса и повышает эффективность хирургического и реабилитационного лечения детей с острым гематогенным остеомиелитом.

ROC-анализ (табл.13) показал, что оптимальные пороговые значения составляют для PINP  $\geq 9,0$ –20,0 нг/мл и для  $\beta$ -CrossLaps  $\geq 1,5$ –2,0 нг/мл. Оба маркера продемонстрировали AUC = 0,72 ( $p < 0,001$ ), чувствительность – 71-73 %, специфичность – 66-68 %, что подтверждает их высокую диагностическую и прогностическую значимость при оценке костного ремоделирования у детей с ОГО.

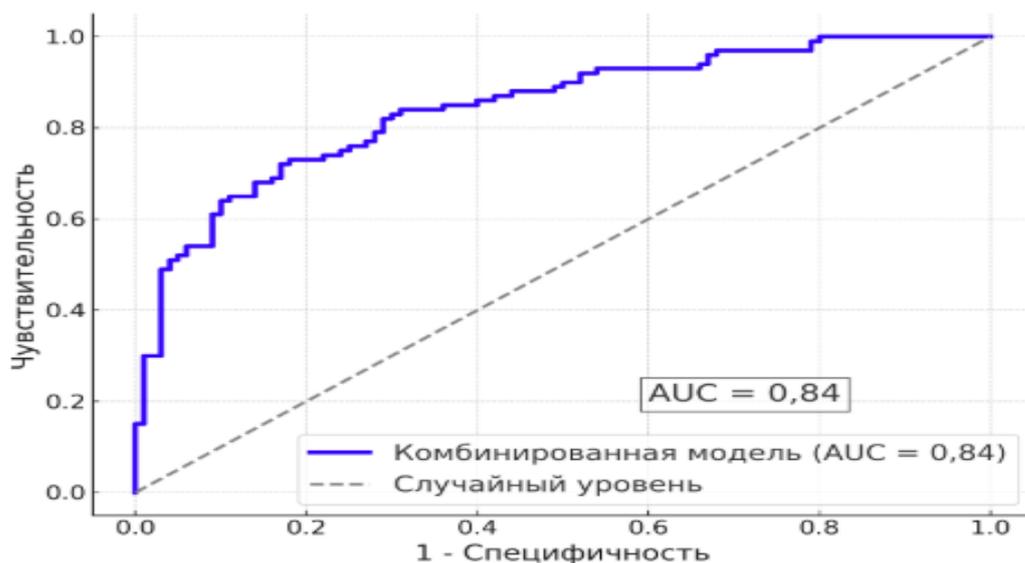
Таблица 13.

Критические пороговые значения для биомаркеров PINP и  $\beta$ -CrossLaps

Гр.	Биомаркер	Пороговое значение (нг/мл)	Чувствительность (%)	Se (%)	AUC (95% ДИ)	p
0-28 дней	PINP	$\geq 9,0$	72	68	0.72 (0,65-0,78)	<0,001
	$\beta$ -CrossLaps	$\geq 1,8$	71	66	0.72 (0,65-0,78)	<0,001
1-11мес.	$\beta$ -CrossLaps	$\geq 1,5$	73	67	0.72 (0,65-0,78)	<0,001
1-4года	PINP	$\geq 20,0$	72	68	0.72(0,65-0,78)	<0,001
15-19 лет	$\beta$ -CrossLaps	$\geq 2,0$	71	66	0.72 (0,65-0,78)	<0,001

Примечание: ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic analysis), представленный в данном исследовании, выполнен с использованием непараметрического метода DeLong, Se - специфичность

**ROC-анализ диагностической значимости комбинированной модели (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, PINP и  $\beta$ -CrossLaps) при остром гематогенном остеомиелите у детей**



**Рисунок 6. ROC-кривая комбинированной модели (PINP,  $\beta$ -CrossLaps, Ca, P, ЩФ) для диагностики острого гематогенного остеомиелита у детей**

Проведённый ROC-анализ (рис.6) комбинированной модели, включающей показатели минерального обмена (Ca, P, ЩФ) и биомаркеры костного метаболизма (PINP и  $\beta$ -CrossLaps) продемонстрировал высокую диагностическую эффективность AUC = 0,84 (95 % ДИ: 0,78-0,90; p < 0,001), чувствительность-85,3 %, специфичность - 82,7 %.

Полученные результаты статистически достоверно превышают случайный уровень (AUC = 0,50) и значительно превосходят эффективность

изолированных биомаркеров (  $AUC = 0,72$  ( $p < 0,001$ ) и изолированно минеральных показателей ( $AUC = 0,47-0,58$ ).

Таким образом, комбинированный анализ PINP,  $\beta$ -CrossLaps и минеральных маркеров обладает высокой клинико-прогностической ценностью, повышает точность диагностики, позволяет индивидуализировать лечение и своевременно оценивать эффективность терапии у детей с острым гематогенным остеомиелитом.

## ВЫВОДЫ

На основании результатов диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам «Клинико-диагностическое значение определения биомаркеров костного коллагена при остром гематогенном остеомиелите у детей» сделаны следующие выводы:

1. У детей с острым гематогенным остеомиелитом в остром периоде отмечается значительное снижение общего кальция, фосфатов и щелочной фосфатазы ( $p < 0,05$ ), особенно у младших возрастных групп. В фазе восстановления и через 7 месяцев показатели возвращаются к норме, отражая репарацию костной ткани.

2. PINP резко повышается с первых суток после операции, достигая максимума к 7-му дню и оставаясь высоким в отдалённом периоде (особенно у детей 1-4 лет - рост в 11,8 раза), что свидетельствует о высокой активности остеогенеза и подтверждает его ценность как маркера ремоделирования.

3.  $\beta$ -CrossLaps значительно увеличивается в отдалённые сроки после лечения ( $p < 0,001$ ), особенно у подростков (15-19 лет), где уровень достигает 9,494 нг/мл, указывая на усиленную резорбцию в пубертате. У малышей (0-4 года) преобладает остеогенез, что видно по соотношению PINP/ $\beta$ -CrossLaps.

4. Разработан и апробирован диагностический алгоритм с возрастными референсами и порогами для PINP и  $\beta$ -CrossLaps, позволяющий объективно контролировать стадию заболевания, эффективность терапии и прогноз. ROC-анализ подтвердил высокую точность модели ( $AUC=0,84$ ).

5. Недостаточная динамика снижения  $\beta$ -CrossLaps и замедленная нормализация PINP связаны с риском поздних осложнений (рецидив, замедленное восстановление, секвестрация), что делает эти маркеры не только диагностическими, но и прогностически значимыми при остеомиелите у детей.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL  
ON AWARD THE SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**KIM OKSANA VLADISLAVOVNA**

**CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINING  
BONE COLLAGEN BIOMARKERS IN ACUTE HEMATOGENIC  
OSTEOMYELITIS IN CHILDREN**

**14.00.25- Clinical, laboratory and functional diagnostics**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN  
MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2025**

**The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2024.2.PhD/Tib4669**

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) posted on the website of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and the information and educational portal "ZiyoNET" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Yusupov Shukhrat Abdurasulovich**  
Doctor of Medical Sciences, docent

**Official opponents:**

**Muminova Nigora Khairutdinovna**  
Doctor of Medical Sciences, docent

**Emanuel Vladimir Leonidovich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Leading organization:**

**Bukhara State Medical Institute named after  
Abu Ali Ibn Sino**

The dissertation defense will take place "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 at \_\_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council 04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent State Medical University (Address: 100109, Tashkent, Almazarsky district, Farobi str., 2. Tel./Fax:(+99878) 150-78-25, e-mail:tta2005@mail.ru).

The dissertation can be found in the Information and Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered № \_\_\_). (Address: 2, Farobiy str., Almazar district, Tashkent, 100109. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The abstract of the dissertation has been sent out "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 year.  
(Mailing protocol № \_\_\_\_\_ from "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 year).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the One-time Scientific council for the awarding of Scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the One-time Scientific council for the awarding of Scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**A.N. Aripov**

Chairman of a One-time Scientific Seminar under the One-time Scientific council for the awarding of Scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## **INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))**

**The aim of the research work** to evaluate the diagnostic significance of bone collagen metabolism products as biomarkers for the early detection of acute hematogenous osteomyelitis in children and to evaluate the effectiveness of surgical treatment.

### **The objectives of the research work:**

to analyze the parameters of bone metabolism — total calcium, phosphates and the alkaline phosphatase in children with acute osteomyelitis;

to quantify the level of the biomarker for the synthesis of type I bone collagen (PINP) in the blood of children with acute osteomyelitis, depending on the timing of the disease and in the long-term period after surgical treatment;

to determine the concentration of a biomarker for the breakdown of type I bone collagen ( $\beta$ -CrossLaps) in the blood of children with acute osteomyelitis in the long-term period after surgical treatment;

to develop an algorithm for complex quantitative analysis of concentrations of procollagen type I amino terminal propeptide (PINP) and type I carboxyterminal collagen telopeptide ( $\beta$ -CrossLaps) in biological samples from children with acute osteomyelitis;

to establish the prognostic significance of the synthesis and breakdown of type I bone collagen for assessing the risk of complications after surgical treatment in children with acute hematogenous osteomyelitis.

### **The scientific novelty of the research work:**

for the first time, critical thresholds for the levels of biomarkers of bone metabolism (PINP and  $\beta$ -CrossLaps) associated with a high risk of purulent-destructive complications and chronic inflammation in children with acute hematogenous osteomyelitis have been determined;

It is proved that dynamic monitoring of the levels of biomarkers of bone metabolism (PINP and  $\beta$ -CrossLaps) in children with acute hematogenous osteomyelitis allows timely identification of groups of patients with an increased risk of chronic inflammation, the formation of bone deformities and the development of long-term complications.;

It was found that in adolescents with acute hematogenous osteomyelitis, characterized by intense skeletal growth, pronounced bone resorption disorders and decreased osteogenic activity significantly increase the risk of prolonged inflammation and the formation of residual bone deformities.;

It is proved that the use of complex and dynamic monitoring of biomarkers of bone and mineral metabolism in children with acute hematogenous osteomyelitis

allows to objectively stratify risks, individualize the tactics of surgical intervention and rehabilitation measures.

**Implementation of the research results.**

**The structure and volume of the dissertation.** The thesis consists of an introduction, four chapters, a conclusion, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 113 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Ким О.В., Юсупов Ш.А. Роль коллагеновых белков в образовании и резорбции костной ткани // Журнал Проблемы биологии и медицины. 2024, № 4 (155), С. 397-400 (14.00.00;19)
2. Ким О.В., Юсупов Ш.А., Халиков К.М. Особенности метаболизма коллагеновых белков // Журнал Новый день в медицине. 2024, № 6 (68), С. 324-329 (14.00.00; 22)
3. Kim O.V., Yusupov Sh.A., Musoyev S.T. Suyak t'oqimalarining strukturaviy va funksional holatining xususiyatlari // Jurnal Doktor axborotnomasi 2024, №3 (115) С. 167-172 (14.00.00; 20)
4. Kim O.V. Bolalarda o'tkir gematogen osteomielitda suyak t'oqimasining struktur-funksional holatining biokimyoviy markerlari // Jurnal Q'oqon DPI «Ilmiy xabarlarlari» 2025, №4, С. 635-641 ISSN:3030-3958
5. Kim O.V. Bone tissue // International journal of European research output 2024, №7 С. 97-104. ISSN: 2053-3578 I.F.9.1
6. Ким О.В., Юсупов Ш.А., Атакулов Ж.О., Байджигитов Н.И., Раббимова З.Ш. Изменение биохимических показателей костного обмена при остром гематогенном остеомиелите у детей//Журнал «Новый день в медицине»2025, №5 (79) С.958-961(14.00.00; 22)
7. Ким О.В. Прогностическое значение фрагментов деградации костного коллагена I типа при остром гематогенном остеомиелите у детей//Журнал «Новый день в медицине» 2025, №5 (79) С.958-961 (14.00.00; 22)
8. Kim O.V. The Prognostic value of markers of bone metabolism// International journal of medical sciences and clinical research SSN: 2771-2265 2025 № (5), С. 88-91 DOI 10.37547/ijmscr/Volume05Issue05-18
9. Ким О.В., Юсупов Ш.А., Халиков К.М. Прогностическая ценность биохимических маркеров при остром гематогенном остеомиелите у детей// Журнал «Биомедицины и практики» 2025, № 3/1, С. 364-370 (14.00.00; 24)
10. Kim O.V., Yusupov Sh.A., Atakulov J.A., Bayjigitov N.I., Khalimova F.T. Diagnostic and prognostic significance of PINP and B-CROSSLAPS and pediatric acute hematogenous osteomyelitis// Georgian medical news 2025, №5 (362), С. 24-31 ISSN 1512-0112 (14.00.00 Scopus)

**II бўлим (II часть; Part II)**

11. Ким О.В., Юсупов Ш.А. Исследование биомаркеров костной ткани при остром гематогенном остеомиелите у детей // Сборник материалов 78-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» Самарканд-2024, С. 651

12. Ким О.В., Юсупов Ш.А. Клинико-диагностическое значение фрагментов деградации костного коллагена I типа при остром гематогенном остеомиелите у детей // Сборник материалов 79-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» Самарканд-2024, С. 462-463

13. Kim.O.V. Collagen as the basic of bone tissue and its degradation in inflammation// International Educators Conference Canada-2025, С. 155-156

14. Kim O.V. Use of PINP and B-Crosslaps Scientific Conference on Multidisciplinary Studies in monitoring the treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children// Scientific Conference on Multidisciplinary Studies, Turkey-2025, С45-48.

15. Ким О.В., Юсупов Ш.А. Биомаркеры костного метаболизма// Сборник материалов I Международной научно-практической конференции «Интеграция фундаментальной и клинической медицины», Бухара-2025, С.125-127

16. Ким О.В., Юсупов Ш.А. Алгоритм оценки риска хронизации острого гематогенного остеомиелита у детей на основе современных лабораторных подходов и методов диагностики // Методические рекомендации. Самарканд,2025, 26 стр.

17. Kim O.V., Yusupov Sh.A., Halikov K.M., Murtazayeva N.K. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 23293 // Yosh bolalarda o'tkir gematogen epifizar osteomiyelitida asoratlar ehtimolini hisoblash dasturi

Автореферат «Тошкент давлат тиббиёт университети ахборотномаси»  
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида  
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**1715**



Босишга рухсат этилди: 12.11.2025.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 396

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**