TIBBIYOT AKADEMIYASI
9-SON 1-JILD SENTABR – 2025 1-QISM

RESPUBLIKA ILMIY-USLUBIY JURNALI

TIBBIYOT AKADEMIYASI



+998 97 277 78 01
WWW.READNPUB.UZ
INFO@READNPUB.UZ

R.A.P

CYBERLENINKA BASE OpenAIRE Google Scholar



TIBBIYOT AKADEMIYASI

ILMIY-USLUBIY JURNALI

BARCHA SOHALAR BO'YICHA

9-SON, 1-JILD SENTABR 2025 - YIL 1-QISM

TIBBIYOT AKADEMIYASI
9-SON 1-JILD SENTABR – 2025 1-QISM

EDITOR IN CHIEF
ABDURAHMONOV ABDUSHOKIR ABDUKARIMOVICH
PREPARING FOR PUBLISHING
HAKIMOVA AZIZA XAYDARALIYEVNA

BOSH MUHARRIR
ABDURAHMONOV ABDUSHOKIR ABDUKARIMOVICH
NASHRGA TAYYORLOVCHI
HAKIMOVA AZIZA XAYDARALIYEVNA

MAGISTRLAR ILMIY-USLUBIY JURNALI

TAHRIR KENGASH A'ZOLARI

Azimov Jumanazar Turg'unovich
O'zbekiston Respublikasi Qurolli kuchlari Akademiyasi dosenti. Fizika-matematika fanlari falsafa doktori. PhD.

Dr. Israilov Mamarakhim
Doctor of Philosophy (Ph.d) Technics., Associate professor of the Department of "Natural Sciences" of the Academy of Armed Forces of the Republic of Uzbekistan

Maksudova Firuza Xurshidovna
Toshkent farmatsevtika institutining «Dori vositalarining sanoat texnologiyasi» kafedrasi mudiri

Kojikbaeva Ziyada Adilbaevna
Qoraqalpoq davlat universiteti Jurnalistika kafedrasi dotsenti

Allaberganova Gulchehra Masharipovna
Navoiy davlat konchilik va texnologiyalar universitetining "Umumiy fizika" kafedrasi dotsenti

Shamshiyeva Hulkar
Toshkent shahri Olmazor tumani Abdulla Qodiriy nomidagi ijod maktabi matematika o'qituvchisi

Soliyev Hayitboy Mirzadavlatovich
Namangan muxandislik-qurilish instituti Transport fakulteti Transport logistikasi kafedrasi, texnika fanlari bo'yicha falsafa doktori PhD, dotsenti

Ustaboyev Abdullo Raximjonovich
Namangan muxandislik-qurilish instituti Transport fakulteti Transport logistikasi kafedrasi, texnika fanlari bo'yicha falsafa doktori PhD, katta o'qituvchi

Matyakubova Yulduzxon Amanbayevna
Urganch davlat Universiteti Tabiiy fanlar fakulteti Biologiya kafedrasi, qishloq ho'jaligi fanlari nomzodi, dotsent

Mirzabdullaeva Gulnora Muxammadjon qizi
Namangan muhandislik-qurilish instituti menejment kafedrasi assistenti

Berdikulov Sirojjon Nasipkulovich
Academy of the Ministry of internal affairs of the Republic of Uzbekistan Social-Humanitarian professor of the Department of Sciences, Doctor of philosophy, professor

Shukhrat Batirovich Djabbarov
Ph.D. (Tech.), Department of "Wagons and wagon facilities", Tashkent State Transport University

Shokirova Havasxon Nurmamatovna
Farg'ona xalq ta'limi boshqarmasi Ta'lim markazi direktori

Baratova Maxbuba Mubinjanovna
O'zbekiston davlat jahon tillari universiteti dotsenti, falsafa fanlari nomzodi, dotsent

Dauletmuratova Zamira Usnatdinovna
Qoraqalpoq davlat universitetining Qoraqalpoq tilshunosligi kafedrasining assistent-o'qito'vchisi

Nasirova Nilufarxon Kabildjanovna Dotsent,
Kimyo fanlari falsafa doktori(PhD), Toshkent davlat agrar universiteti Qishloq xo'jaligi biotexnologiyasi, standartlashtirish va sertifikatlash kafedrasi

Xakimniyazov Jolmurza Xojabekovich
Qoraqalpoq Davlat Universiteti Tarix fakulteti Tarix fanlari nomzodi docent

Qodirov Ziyoidin Mamadalievich
Andijon davlat universiteti o'zbek tilshunosligi kafedrasi katta o'qituvchisi

Alimjon Tojiev Mo'ydinovich
Andijon davlat universiteti o'zbek tilshunosligi kafedrasi dotsenti

Tojiboeva Gulxumor Raxmonjonovna
Andijon davlat universiteti umumiy psixologiya kafedrasi katta o'qituvchi

Yunusova Gulshod Nazixovna
Namangan davlat universitetining «Amaliy matematika va axborotlartexnologiyalari» kafedrasi katta o'qiituvchisi

Ergashev Bobirjon Boxodirovich
Pedagogik innovatsiyalar, kasb-hunar talimi boshqaruv hamda pedagog kadrlarini qayta tayyorlash va ularning malakasini oshirish instituti Malaka oshirish va qayta tayyorlash fakulteti dekani

Abdugapparov Farkhod Sultonakhmadovich
PhD, Senior Lecturer, Department of Chemistry, Andijan State University, Republic of Uzbekistan.

Nabieva Saidaxon Abduvaxabovna
Toshkent davlat texnika universiteti Sanoat iqtisodieti va menejmenti kafedrasi dotsenti (PhD)

ZAKIROVA RUXSONA YUNUSOVNA
Toshkent farmatsevtika institutining Dori vositalarining sanoat texnologiyasi kafedrasi v/b dotsenti

Raxmatullaeva Gulnora Kutbitdinovna
TTa nevrologiya va tibbiy psixologiya kafedrasi dotsenti

Achilova Sanobar Sabirovna
Urganch davlat universiteti kimyoviy texnologiyalar fakulьteti Ozik ovkat kafedrasi dotsenti

Turakulov Ibroxim Ravshanovich
O'zbekiston-Finlandiya pedagogika instituti Aniq-tabiiy va jismoniy madaniyat fakulteti Sport turlarini o'qitish metodikasi kafedrasi v.v.b.dotsenti

Usmonalieva Risolat Umaralievna
Surxondaryo viloyati pedagoglarni yangi metodikalarga o'rgatish milliy markazi" Ijtimoiy- iqtisodiy fanlar metodikasi" kafedrasi katta o'qituvchisi

Sobirov Abdulxay Shukirovich
Alisher Navoiy nomidagi Toshkent davlat universiteti ma'naviyat va ma'rifat bo'yicha prorektori

Jo'rayev Hamza Hamraqulovich
Uzbekiston-Finlyandiya pedagogika instituti, San'atshunoslik fakulteti, Tasviriy san'at va muxandislik grafikasi kafedrasi dotsenti

Erkaboy Yu. Derdibaev
Toshkent davlat agrar universiteti, Dexkonchilik va melioratsiya kafedrasi professori

Saidova Markhabo Xabibullo kizi
DOCTOR OF PHILOSOPHY (PH.D) in ECONOMICAL SCIENCES

Латентные предикторы тяжелой преэклампсии

Раджабова Зулола Абдухакимовна

ORCID: 0009-0008-9408-9312

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Цель: Проанализировать клинико-демографические характеристики, латентные факторы риска и генетические предикторы тяжелой преэклампсии (ПЭ) как формы вторичной тромботической микроангиопатии (ВТМА).

Материалы и методы: Работа выполнена на когорте из 327 пациенток с тяжелой ПЭ, что составляет 87,4% всех случаев ВТМА в исследуемой группе, и 50 женщин контрольной группы с физиологическим течением беременности. В рамках исследования проведен детальный анализ анамнеза, клинико-лабораторных показателей, акушерских исходов и распространенности полиморфизмов генов тромбофилии, включая F5 Leiden (G1691A), F2 (G20210A), MTHFR (C677T, A1298C) и AGTR1/AGTR2.

Результаты: Установлено, что тяжелая ПЭ характеризуется более ранним сроком родоразрешения, низкими показателями массы и роста новорожденных, повышением уровня печеночных ферментов, гемолитической анемией и тромбоцитопенией. Генетический анализ показал высокую частоту носительства мутантных аллелей F5 Leiden и MTHFR C677T среди пациенток с тяжелой ПЭ, что подтверждает роль наследственной тромбофилии в патогенезе данного осложнения.

Заключение: Выявленные клинико-генетические ассоциации подчеркивают необходимость раннего скрининга беременных на тромбофилии и более интенсивного динамического мониторинга в группах риска для предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: Преэклампсия, тромботическая микроангиопатия, беременность, тромбофилия, F5 Leiden, MTHFR C677T, акушерские осложнения, плацентарная недостаточность.

Введение

Тяжелая преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее распространенных и клинически значимых акушерских осложнений, представляя собой мультисистемное расстройство, развивающееся после 20 недель гестации. В глобальном масштабе ПЭ остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. В контексте тромботических микроангиопатий (ТМА), тяжелая ПЭ часто выступает в качестве основного этиологического триггера вторичных тромботических микроангиопатий (ВТМА) у беременных. В исследуемой когорте пациенток с ВТМА группа тяжелой ПЭ составила наиболее многочисленную подгруппу (n=327), что соответствует 87,4% от общего числа случаев ВТМА, подчеркивая высокую актуальность данной нозологии. Диагноз тяжелой ПЭ в нашем исследовании устанавливался в соответствии с действующими национальными и международными клиническими рекомендациями [3]. Ключевыми критериями служили выявление артериальной гипертензии (систолическое АД ≥160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥110 мм рт. ст.) и/или протеинурии (≥3,0 г/сутки или ≥3+ по тест-полоске), возникшие после 20 недель гестации, в сочетании с одним или несколькими признаками органной дисфункции, такими как тромбоцитопения (<150x10^9/л), повышение уровня печеночных трансаминаз, почечная недостаточность или неврологические симптомы. Однако, как показало наше исследование, ключевая клиническая проблема заключается не столько в первичной постановке диагноза ПЭ, сколько в оценке латентного (скрытого) риска ее злокачественной трансформации в более фульминантные формы ВТМА.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный сравнительный характер и было проведено на базе Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан) в период с 2020 по 2025 гг. В исследование были включены 377 пациенток, разделенных на две группы. Основную группу составили 327 беременных с диагнозом "тяжелая преэклампсия" (ПЭ), верифицированным в

соответствии с действующими национальными и международными клиническими рекомендациями. Контрольную группу составили 50 женщин с физиологическим течением одноплодной беременности, завершившейся срочными родами без акушерских и перинатальных осложнений.

Критерии включения в основную группу включали срок гестации >20 недель и наличие признаков тяжелой ПЭ: систолическое артериальное давление (АД) ≥160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥110 мм рт. ст., протеинурия ≥3,0 г/сутки или ≥3+ по тест-полоске, а также наличие признаков органной дисфункции (тромбоцитопения <150x10⁹/л, повышение уровня печеночных трансаминаз, почечная недостаточность). Критериями исключения служили первичные формы тромботических микроангиопатий (ТМА), тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации и отказ пациентки от участия. Все участницы подписали информированное согласие.

Проводился комплексный анализ, включающий детальный сбор клинико-анамнестических данных, лабораторные исследования (общеклинический анализ крови, биохимический профиль, коагулограмма), допплерометрию маточно-плацентарного и фетального кровотока, а также молекулярно-генетическое тестирование на полиморфизмы генов F5 Leiden (G1691A), F2 Prothrombin (G20210A), MTHFR (C677T, A1298C) и AGTR1/AGTR2. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета SPSS v.27.0. Для сравнения количественных данных применялся U-критерий Манна-Уитни, для качественных – критерий χ^2 с точным тестом Фишера при необходимости. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика. Анализ показал, что пациентки с тяжелой ПЭ были сопоставимы по возрасту со здоровыми беременными (медиана 27,0 лет в обеих группах; p=0,224), что исключает возраст как системный фактор искажения. Однако, по всем ключевым акушерским исходам наблюдались статистически высокозначимые различия. Срок родоразрешения в группе ПЭ (медиана 36,0 [35,00-38,00] недель) был значимо ниже, чем в контроле (медиана 39,0

[38,25-40,00] недель; p<0,001), что сопровождалось критическим снижением антропометрических показателей новорожденных (медиана веса 2550,0 г против 3410,0 г; медиана роста 48,0 см против 53,0 см; p<0,001 для обоих).

Анамнестический профиль и латентные предикторы. Углубленный анализ выявил выраженное фоновое отягощение у пациенток с ПЭ. Частота хронической артериальной гипертензии в анамнезе достигала 88,4% (контроль 28,0%; p<0,001). Отягощенный семейный тромботический анамнез (38,5% vs 0%; p<0,001), привычное невынашивание (61,8% vs 0%; p<0,001) и преэклампсия в предыдущих беременностях (50,8% vs 0%; p<0,001) также выступали мощными предикторами, указывая на то, что тяжелая ПЭ развивается у пациенток с исходно скомпрометированным соматическим и акушерским статусом.

Генетический профиль. Пациентки с ПЭ характеризовались статистически значимо более высокой частотой носительства мутантных аллелей генов, ассоциированных с тромбофилией и нарушениями сосудистого тонуса. Носительство мутантного аллеля в гене **F5 Leiden** встречалось у 55,3% пациенток с ПЭ (12,0% в контроле; p<0,001), в гене **MTHFR C677T** – у 63,7% (14,0% в контроле; p<0,001), а в гене **AGTR2 G1675A** – у 52,9% (8,0% в контроле; p<0,001). Эти генетические особенности выступают в роли латентных предикторов, определяющих индивидуальную уязвимость к развитию ПЭ.

Лабораторный и инструментальный профиль. Отмечалось значимое снижение уровня тромбоцитов (Me 181,0 vs 233,5 x10^9/л; p<0,001), повышение уровня ЛДГ (Me 280,0 vs 212,0 Ед/л; p<0,001) и гомоцистеина (Me 16,0 vs 9,49 мкмоль/л; p<0,001), что отражает системное повреждение. Допплерометрическое исследование выявило значительное повышение пульсационного индекса в маточных артериях (Me 1,43 vs 0,68; p<0,001), что свидетельствует о выраженном нарушении маточно-плацентарной перфузии.

Обсуждение и заключение

Полученные в ходе исследования данные подтверждают мультифакторную природу тяжелой ПЭ как клинического проявления ВТМА. Совокупность выявленных факторов свидетельствует о том, что формирование ПЭ обусловлено сложным

взаимодействием наследственной предрасположенности, фоновой сосудистой патологии и акушерского анамнеза.

Наибольшую клиническую значимость в нашем исследовании продемонстрировали мутации генов **F5 Leiden** и **MTHFR C677T**, которые достоверно преобладали в основной группе. Эти полиморфизмы играют ключевую роль в механизмах гиперкоагуляции, гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции, которые лежат в основе микроангиопатического поражения сосудов маточно-плацентарного комплекса. Полученные нами данные согласуются с результатами крупных мета-анализов (Di Lorenzo et al., 2021), где подчеркивается, что наличие указанных полиморфизмов повышает риск развития ПЭ в 2–3 раза, особенно при сочетании с отягощенным анамнезом.

Высокая частота носительства мутаций в генах ренин-ангиотензиновой системы (AGTR1, AGTR2), ассоциированных с нарушением сосудистого тонуса и персистенцией эндотелиального воспаления, также вносит свой вклад в ухудшение плацентарной перфузии. Эти генетически детерминированные нарушения, вкупе с доказанной на морфологическом уровне децидуальной васкулопатией и выраженным тромбообразованием в плаценте, подтверждают прямую связь между генетическим фоном и морфологическими проявлениями ПЭ.

Сравнительный анализ акушерских исходов показал выраженные отличия по срокам родоразрешения и антропометрическим показателям новорожденных, что коррелирует с данными ведущих международных организаций, таких как Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG, 2020). Эти организации подчеркивают необходимость стратификации риска и раннего начала превентивной антикоагулянтной терапии у пациенток с факторами тромбофилии.

Таким образом, наше исследование доказывает, что интеграция молекулярно-генетических маркеров в клиническую практику может способствовать ранней идентификации групп высокого риска и разработке таргетированных подходов к профилактике тромботических осложнений. Комплексный подход, включающий анализ не только клинических и акушерских данных, но и наследственных тромбофилий, является основой для персонализированной медицины в акушерстве.

Список литературы:

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2017. – 320 с.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 12-19.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222 // Obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 135, № 6. – P. e237-e260.
4. Di Lorenzo G., Ceccarelli I., Mattioli V., et al. Factor V Leiden and MTHFR C677T variants as risk factors for preeclampsia: a meta-analysis // Journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2021. – Vol. 34, № 18. – P. 3045-3053.
5. Zhang W., Zhang Y., Wang S., et al. Association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and preeclampsia risk: A systematic review and meta-analysis // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 135-147.

МУТАЦИИ, ПРИЧИНЫ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ИХ ВИДЫ , ВЛИЯНИЕ И РОЛЬ В ЭВОЛЮЦИИ.

Абдухабибова Ширинбону Дамировна
Самаркандский Государственный Медицинский Институт.

Телефон:

+998(90)6038441

shirinbonnu@gmail.com

Аннотация: Эта статья посвящается Мутациям, способам её возникновения, её видам и причинам их появления, а также о существенном значение мутации – как материал для эволюции.

Ключевые слова: мутация, роль мутации, виды мутаций.

«Мутация есть источник любого наследуемого изменения».

Рональд Фишер.

“Мутация - она движет всем живым, она не дает гнить и вырождаться она создает новые, более приспособленные типы”.

Юрий Дмитриевич Петухов.

“Мутация” (от лат. mutatio — изменение) — резкое, скачкообразное, стойкое изменение признака , которое наследуется в последующих поколениях. “Мутация – это изменение и создание нового генотипа”

Исторический взгляд на изучение мутаций

Первые систематические наблюдения мутаций были проведены голландским ботаником Хуго де Фризом в начале XX века. Именно он предложил термин «мутация» и выдвинул гипотезу о том, что внезапные наследственные изменения могут быть движущей силой эволюции. Позже Томас Морган в экспериментах с дрозофилой показал, что мутации происходят в генах, расположенных в хромосомах. Эти открытия стали основой для формирования современной генетики.
В природе мутации возникают случайно и спонтанно. То есть любой ген в любой момент времени может мутировать. Однако частота мутаций у разных организмов и клеток различна. Например, она связана с продолжительностью жизненного цикла: чем он короче, тем мутации возникают чаще. Так у бактерий мутации возникают намного чаще, чем у организмов-эукариот. Мутации возникающие самостоятельно,

т.е. без влияния определенного фактора, называются Спонтанными. Также имеются и Индуцированные мутации, которые искусственно вызываются действием мутагенных факторов. Мутагенные факторы — факторы внешней и внутренней среды, способные вызывать мутации. Эти мутагены делятся на три группы:

1. физические (радиоактивное излучение, рентгеновское излучение, температура и т.д.).

2.химические (органические и неорганические вещества). 3.биологические (вирусы и токсины).

Возникновению мутаций способствуют различные факторы. На основании этого различают следующие их виды:

1. Генные мутации или точечные (точковые), называют мутации, возникающие в результате изменения гена, т. е. структуры молекулы ДНК. Эти мутации связаны с изменением строения одного гена. Данный характер изменений затрагивает в результате нарушений при репликации (удвоении) последовательность нуклеотидов. Различают следующие их разновидности:
   - ✦ инсерции (вставка молекул ДНК в ген);
   - ✦ инверсия (поворот фрагмента ДНК на 180 градусов); ▪ дупликация (удвоение сегмента ДНК); ▪ деления (утрата сегмента ДНК).

Пример: развитие заболевания серповидно-клеточной анемии.

2. Хромосомные мутации или же хромосомные аберрации — тип мутаций, которые изменяют структуру хромосом. Хромосомные мутации могут быть внутрихромосомными перестройками (изменяется структура одной хромосомы), а также межхромосомными (изменяются две хромосомы). Механизм перестройки может быть различным. Происходящие изменения затрагивают строение хромосом. Различают следующие их разновидности:
   - ✦ перенос;
   - ✦ поворот на 180 градусов;
   - ✦ удвоение;
   - ✦ выпадение участка хромосомы.

Причиной появления таких мутаций является сбой в работе кроссинговера. Пример: рождение детей с синдромом «кошачьего крика».

Геномные мутации — это такие мутации, которые приводят к изменению числа хромосом. Геномные мутации возникают в результате нарушения расхождения хромосом в процессе деления клетки. Различают следующие их разновидности:

1. гаплоидия

• Эуплоидия: 2. диплоидия

3. полиплоидия: а. автополиплоидия

в. аллополиплоидия

1. Моносомия

• Анеуплоидия: 2. Нуллисомия

3. Трисомия

Пример: увеличение в геноме человека числа хромосом на 1 единицу (47 вместо положенных 46) приводит к развитию синдрома Дауна.

Цитоплазматические мутации — связанные с мутациями неядерных генов, находящихся в митохондриальной ДНК и ДНК пластид — хлоропластов. Происходящие изменения затрагивают ДНК, находящуюся в пластидах и митохондриях. Такие мутации передаются только у женщин из-за того, что из сперматозоидов пластиды с митохондриями не проникают внутрь зиготы.

Пример: пестролистность у растений.Все виды перечисленных мутаций играют важную роль в эволюционном процессе, так как служат материалом для естественного отбора. Полезные мутацию помогают организмам выжить, и приспособиться к меняющимся условиям среды.

Мутации возникают независимо от того, увеличивают они приспособленность или уменьшают ее. Однако часто они приводят к изменению фенотипа и, таким образом, вовлекаются в эволюционный процесс. Мутации служат сырьем для естественного отбора. Иначе говоря, они являются источником разнообразия живых организмов. Без мутаций естественный отбор не существовал бы; не было бы альтернативных фенотипов и, следовательно, не было возможности выбора. В процессе эволюции мутации приводят к наследственным изменениям, а естественный отбор «подхватывает» те из них, которые увеличивают приспособленность организмов, и «отбрасывает» остальные.

Эволюция — это процесс, в результате которого новые формы жизни возникают из ранее существовавших. Ее материалом являются мутировавшие гены, присутствующие у всех видов. Даже относительно незначительное число мутировавших генов обеспечивает огромный запас потенциальной генетической изменчивости. Мутации, таким образом, представляют собой одну из величайших

движущих сил эволюции, а поскольку эволюционный процесс не прекращается, мутации по-прежнему необходимы для сохранения и прогресса жизни на Земле.

Литература:

1. Инге-Вечтомов С.В. Генетика с основами селекции. М., Высшая школа, 1989 2. Горелов А.А. Концепции современного естествознания: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. Заведений.– М.: Гуманит.изд.центр ВЛАДОС,2003.– 512с.:ил.

3.Захаров В.Б. Общая биология: Учеб. Для 10-11 кл. общеобраз. Учреждений /

В.Б. Захаров, С.Г. Мамонтов, Н.И. Сонин.– 7-е изд., стереотип.– М.: Дрофа,2004.– 624 с.: ил.

ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА НАФАС ДИССТРЕС СИНДРОМИ, БИРЛАМЧИ АТЕЛЕКТАЗНИНГ ФОРМАЛАРИ БЎЙИЧА ЎПКА ТЎҚИМА СТРУКТУР БИРЛИКЛАРИ МОРФОМЕТРИК КЎРСАТКИЧЛАРИ

Зебо И. Рўзиева;
Сабохат С.Тураходжаева
Врачлар малакасини ошириш
кафедраси катта ўқитувчилари, Ph(D)
Тошкент,Ўзбек
истон
mail:

zebo.ruziyeva@mail.ru

Резюме

Чақалоқлар ўпкаси бирламчи ателектазининг чала ва етилиб туғилганлар гуруҳлари бўйича хавфли омилларининг учраш даражаси ва патогенетик механизми ўрганилган. Ўпка бирламчи ателектазининг сифат кўрсатгичлари ўпкада ривожланган макроскопик ва микроскопик ўзгаришларнинг рангига, ўлчамларига, ўпка тўқимасидан фарқ қилиш даражасига, хаво билан тўлмаганлигига қараб баҳоланади. Ателектаз ривожланишининг пато- ва морфогенетик белгилари бўйича 3та давр фарқ қилинади: 1) енгил – альвеолалар пучайиши; 2) ўрта оғирликдаги – ўпкада қон айланишининг бузилиши, ўпка шиши оқибатидаги; 3) оғир ателектаз – ўпкада иккиламчи даражадаги патологик тўқималар билан қопланиши, яъни пневмосклероз, бронхлар ретенцион кистаси, бронхоэктазлар. Патологик жараённинг тарқоқлигига қараб: бутун ўпка ателектази, бўлак ателектази, сегмент, субсегмент ателектази фарқ қилинади.

Иш жараёнида жами 94та, шундан 48та чала, 46та етилиб туғилган чақалоқлар клиник-анамнестик маълумотлари ва ўпка бирламчи ателектазининг хавфли омиллари ўрганилди. Натижалар шуни кўрсатдики, янги туғилган чақалоқлар ўпкасида бирламчи ателектаз ривожланишига она касалликларидан преэклампсия, инфекцион касалликлар, эндокрин патология ва ҳар хил экстрагенитал касалликлар, ҳамда туғруқ жараёнига боғлиқ асоратлар ҳар хил даражада хавфли омил бўлиши аниқланди. Хавфли омил сифатида онанинг ёши 20дан кам ёки 35дан юқори бўлиши, преэклампсия, инфекцион касалликлар, туғруқ жараёнининг асоратли кечиши, боланинг бош ва мия жароҳатланиши ва туғма нуқсонлар юқори даражалиги аниқланди. Ўпканинг бирламчи ателектази аксарият ҳоллрда чала туғилганларда учраши ва хавфли омил сифатида аниқланган касалликларнинг ривожланиш кўрсатгичи ҳам юқори даражадалиги кузатилди.

Калит сўзлар: *чақалоқ, ўпка ателектази, ўпка тўқимаси, чала туғилиш, хавфли омил, она касалликлари, туғруқ патологиялари.*

Мавзунинг долзарблиги. Чақалоқларда нафас олиш тизими касалликлари долзарб муаммолардан асосийси ҳисобланади (1, 3, 4). Чақалоқлар касалликлари

ичида респиратор бузилиш хасталиклари 2-ўринда туради - 8,8%ни ташкил қилади ва аксарият ҳолларда нафас тизими аъзоларининг морфофункциионал хусусиятларига боғлиқ ҳолда чала туғилган чақалоқларда учрайди. Жумладан, чақалоқлар респиратор дистресс-синдроми умумий ҳолда 6-12%на ташкил қиласа, чала туғилганларда – 1-1,8%, вазни жуда кам чақалоқларда 0,4-0,5%ни ташкил қилади. Чақалоқлар ўпкаси ателектази, бу – туғилгандан кейинги 2 кун давомида бронхо-альвеоляр тўқиманинг ўзига хос тузилиши ва марказий бошқарилишига боғлиқ ҳолда ўпка альвеолаларининг очилмай қолиши ёки қайтадан ёпилиб қолиши ҳисобланади. Чақалоқлар ўпкасида ривожланган туғма ёки бирламчи ателектаз морфологик жиҳатдан кўпинча ўлик туғилган чақалоқла иккала ўпкасида ҳам ривожланган бўлади ва улар ўлчам жиҳатдан кичик, кесганда ғирчиллаб овоз чиқаради ва сувда чўкади. Чақалоқларда туғма ателектаз жойланиши кўпинча иккала ўпканинг ҳам I, II, IX, X сегментларида, чап ўпканинг IV ва V-сегментларида учрайди, унга сабаб бу сегментларнинг дифференциалланиш даражасига боғлиқ. Бронхлар ва альвеолалар бўшлиғида одатда қағоноқ суви, шилимшиқ модда ва қон борлиги аниқланади. Альвеолалар ички юзасида гиалин мембраналар пайдо бўлганлиги кузатилади.

Халқаро тасниф бўйича бирламчи ателектазнинг организм учун аҳамиятига қараб ва тарқоқлигини эътиборга олиб: ўчоқли, тотал ва субтотал ателектазлар фарқ қилинади. Келиб чиқиши бўйича туғма ва орттирилган ателектазлар мавжуд. Туғма формаси чала туғилганларда ўпканинг тўлиқ ривожланмаганлиги, нафас йўлларининг шилимшиқ ва қағоноқ суви билан тўсилишида кузатилади. Туғма ателектаз ривожланиши механизми шундан иборатки, аслида ҳомилада ўпка хавосиз пуччайган ҳолатда бўлади ва биринчи нафас олишни кутиб туради, баъзида меёрий туғилган чақалоқларда ҳам физиологик ҳолда ателектаз ривожланиши мумкин, лекин у тез орада очилиб кетади. Ателектаз тарқоқлиги бўйича ҳам таснифланади: агар битта ацинозда ривожланса ацинар ателектаз, бўлакда – бўлакли, сегмента – сегментар, бир бўлакда – бўлакли, барча ўпка тўқимасида бўлса тотал ателектаз дейилади. Ателектаз баъзида ўпкага қағоноқ суви тушганда, антиалелектатик омилнинг камлигида, ўпка туғма нуқсонларида, бош мия жароҳатида ва нафас маркази сустлигида кузатилади.

Ателектазнинг сўзма-сўз таржимаси “тўлиқ очилмаслик” бўлиб, ўпканинг анатомик ҳолатини билдиради. Чақалоқлар ўпкаси ателектази “нафас бузилиши синдромига (НБС)” киради (2, 5, 7). Унинг умумий ҳолдаги учраш даражаси, барча чақалоқларнинг 1% ташкил қилади, чала туғилганларда эса 14%да учрайди. Педиатрия учун ателектаз муаммосининг долзарблиги, чақалоқлар бир ойлик даврида ўпка альвеоляр тўқимаси пучайиб қолиши сабабларининг кўплигидадир. Ателектазда альвеоляр тўқима нафас олиш юзасининг диффуз ҳолда ва нафас олишда қатнашиб турган қисмининг камайиши кузатилади. Чақалоқларда бирламчи ателектазнинг сабаблари қуйидагилардир: нафас марказининг сустлиги ва қўзғалишининг секинлашиши, респиратор тизимнинг чала ривожланганлиги, ўтказилган гипоксия ёки асфиксия, бош ёки орқа миянинг шикастланиши. Булардан ташқари бирламчи ателектаз сабаби сифатида қағоноқ суви билан аспирацияланиш синдроми ҳам ўрин эгаллайди. Бу синдром асосан бола кечикиб туғилганда ёки чала туғилганда кузатилади ва бола организмида гипоксия, гиперкапния, ацидоз ривожлантириб, нафас марказини қўзғайди, ҳомилада нафас олиш акти бошланади, ичак перисталтикаси кучаяди, меконий қағоноқ сувига тушади ва у нафас йўлларини

аспирациялайди. Чақалоқда ривожланадиган бирламчи ателектазга олиб келувчи хавфли омилларга асосан ҳомиладорлик пайтидаги она организми касалликлари ва туғруқ жараёнига боғлиқ ҳолда ривожланадиган патологиялар киради (1, 3, 6). Уларнинг учраш даражаси бўйича аниқланган маълумотлар ҳар хил миқдордаги кўрсатгичларга эга бўлганлигидан, ушбу илмий тадқиқотда ушбу хавфли омилларнинг учраш даражасини аниқлаштиришни мақсад қилиб олинди.

Материал ва усуллар. Материал сифатида ЎзР ССВ РПАМ болалар ва оналар патологияси бўлимида текширувдан ўтган болалар аутопсия текширувининг баённомаси, касаллик тарихи ва ўпка тўқимаси ўрганилди. Текширувга жами 94 та чақалоқлар ўлими материаллари олинди, шулардан 46 таси етилиб туғилганлар, 48 таси чала туғилганлар ташкил қилди. Ҳар бир ҳолатда оналар касаллик тарихидан клиник-анамнестик маълумотлар ўрганилди, болада ателектаз ривожланишига сабабчи бўлган хавфли омиллар таҳлил қилиб чиқилди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, хавфли омилларнинг бир кўриниши сифатида, жами 94та ҳолатдан 74тасида 75,5%да оналарнинг ёши 20дан кичик ёки 35дан юқорилиги аниқланди. Оналар ёши 20дан паст бўлса организм репродуктив жараёнга тайёр бўлмаганлигидан, 35 ёшдан юқори бўлса ҳар хил касалликлар ривожланишидан ҳомиладорликга асоратлар бериши, натижада туғилган чақалоқда барча патологиялари билан бир қаторда ўпкасида ателектаз ривожланиши хавфи юқорилиги аниқланди, Шуни алоҳида таъкидлаш керакки бу хавфли омил аксарият ҳолларда (64,3%) боланинг чала туғилишига олиб келганлиги тасдиқланди. Кейинги хавфли омиллардан бири, ҳомиладорлик токсикози, яъни преэклампсия катта аҳамиятга эга, унинг таъсирида ҳам аксарият ҳолларда ҳомила ўпкасида нафас бузилиши синдромининг бир кўриниши ателектаз ривожланиши мумкин. Бизнинг материалимизда преэклампсияга учраганларнинг сони 36тани, яъни 36,7% ташкил қилди, демак ателектаз ривожланишининг 36,7% ҳолатларда преэклампсия хавфли омил сифатида ўрин эгаллади (1-жадвал). Бунда, ҳам аксарият ҳолларда болалар чала туғилганлиги, бизнинг материалимизда 28,3% ҳолларда чала туғилганларда бирламчи ателектазга хавли омил бўлиб хизмат қилганлиги кузатилди. Она организмида ҳомиладорлик даврида ривожланган инфекцион касалликлар, жумладан хламедиоз, герпес, краснуха ва бошқа инфекциялар ҳам ҳомилада нафас бузилиши синдроми ривожланишининг асосий хавфли омилларидан ҳисобланади ва бизнинг материалимизда жами 98та ҳолатдан 28тасида мавжудлиги аниқланди, бу 28,6%ни ташкил қилган бўлса, ундан 23,5% чала туғилганларга тўғри келди. Оналар организмидаги эндокринопатия касалликлари, жумладан қондли диабет сурункали касаллик бўлганлигидан, ҳомиладорлик пайтида яна ҳам оғирлашиб, ҳомиланинг ҳар қандай касаллигига хавфли омил бўлиши мумкин, жумладан бола ўпкасида ривожланадиган бирламчи ателектазга 21,4% ҳолларда хавфли омил бўлган, шундан чала туғилган чақалоқларда 23,5% ателектазга сабабчи бўлганлиги аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

Чала ва етилиб туғилиш гуруҳлари бўйича чақалоқлар ўпкаси бирламчи ателектаз хавфли омилларининг кўрсатгичлари, %да

№	Хавфли омил	Чала туғилиш		Етилиб туғилиш		Жами	
		сони	%	сони	%	Сони	%
1	Аёл ёши 20дан кам ёки 35дан катта	63	**64,3***	11	**11,2***	74	**75,5**
2	Преэклапсия	28	**28,6***	8	**8,1***	36	**36,7**
3	Онанинг ҳомиладорлик пайтидаги инфекцияси	23	**23,5****	5	**5,1****	28	**28,6**
4	Эндокрин патология, қандли диабет	17	**17,3****	4	**4,1****	21	**21,4**
5	Ҳомиладорликда бошқа касалликлар	75	**76,5****	14	**14,3****	89	**90,8**
6	Асоратланган туғруқ	28	**28,6****	9	**9,1****	37	**37,7**
7	Қағоноқ сувининг меконийга айланиши	21	**21,4*****	8	**8,2*****	29	**29,6**
8	Чала туғилиш	52	**53,1*****	0	**0**	52	**53,1**
9	Йўлдошнинг барвақт кўчиши	14	**14,3*****	5	**5,1*****	19	**19,4**
10	Туғруқда бош-мия жароҳатланиши	38	**38,8*****	8	**8,1*****	46	**46,9**
11	Болада юрак нуқсонлари мавжудлиги	13	**13,3*****	4	**4,0*****	17	**17,3**

Илова: * - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,001$

Ҳомиладорлик даврида она организмида мавжуд ҳар хил экстрагенитал касалликлар, жумладан юрак-томир, меъда-ичак, нерв тизими, пешоб-таносил касалликлар ҳам бола ўпкасида ателектаз патологиясининг ривожланишида хавфли омил бўлиб ҳисобланади, жумладан бизнинг материалимизда экстрагенитал касалликлар умумий ҳолда 90,8% да учради, улардан 76,5% чала туғилганларга тўғри келди.. Ушбу, биз муҳокама қилаётган хавфли омилларнинг аксарияти битта она организмида қўшилиб келади, натижада туғруқ жараёни асоратланади, бу эса бола нафас тизимида нафас бузилиши синдроми ривожланишига олиб келиши мумкин, бизнинг материалимизда туғруқнинг асоратланиши 37,7% ҳолларда, чала туғилиш гуруғида 28,6% ҳолларда хавфли омил бўлиб хизмат қилганлиги аниқланди.

Ҳомиладорларнинг амнион бўшлиғида тўпланадиган қағоноқ сувининг миқдори кўпайса ёки унга инфекция қўшилиб, меконийга айланса ҳомиланинг нафас йўлларига тушиши мумкин ва ўпкада нафас бузилиши сондромини, жумладан бирламчи ателектаз ривожлантириши мумкин. Бизнинг материалимизда жами 29 ҳолатда, яъни 29,6%да ателектаз ривожланишига хавфли омил сифатида аниқланган бўлса, ундан чала туғилган чақалоқларда ателектаз ривожланишига 21,4% ҳолларда, қолган 8,2% етилиб туғилганларга ателектаз ривожланишига хавфли омил бўлиб

хизмат қилган. Организмида экстрагенитал касалликлар кўп бўлган, акушерлик анаемнези оғирлашган ҳомиладор оналарда йўлдош ўз вақтидан олдин жойидан кўчиши мумкин ва оғир асоратлар ривожланишига олиб келади. Бизнинг материалимизда бирламчи ателектаз аниқланган чақалоқларнинг 19,4% бу патология аниқланди, уларнинг 14,3% чала туғилганларга тўғри келди (1-жадвал). Аксарият олимлар таъкидлашича чақалоқларда бирламчи ателектаз ривожланишининг хавфли омиллари орасида кўп учрайдиганларидан бири бош миянинг жароҳатланиши, натижада нафас марказининг шикастланиши бевосита ўткир нафас бузилиши синдромига, жумладан бирламчи ателектазга олиб келади. Бизнинг материалимизда бош мия жароҳатланиши 46,9% ҳоллатларда аниқланган бўлиб, уларнинг аксарияти чала туғилган чақалоқларга тўғри келди. Албатта, бирламчи ателектазнинг хавфли омили сифатида ҳомилада туғма нуқсонларнинг ривожланиши, жумладан юракнинг ҳар хил кўринишдаги нуқсонлари ўпкада қон айланишини бузиб, альвеоляр тўқимада бирламчи ателектаз ривожланишига олиб келдаи. Бизнинг материалимизда, ҳам чала, ҳам етилиб туғилган чақалоқларда ривожланган бирламчи ателектазнинг хавфли омили сифатида 17,3% ҳолларда юрак туғма нуқсонлари аниқланган, улардан 13,3% чала туғилганларга тўғри келади.

Хулоса

Янги туғилган чақалоқлар ўпкасида бирламчи ателектаз ривожланишига она касалликларидан преэклампсия, инфекцион касалликлар, эндокрин патология ва ҳар хил экстрагенитал касалликлар, ҳамда туғруқ жараёнига боғлиқ асоратлар ҳар хил даражада хавфли омил бўлиши аниқланди.

Хавфли омил сифатида онанинг ёши 20дан кам ёки 35дан юқори бўлиши, преэклампсия, инфекцион касалликлар, туғруқ жараёнининг асоратли кечиши, боланинг бош ва мия жароҳатланиши ва туғма нуқсонлар юқори даражалиги аниқланди.

Ўпканинг бирламчи ателектази аксарият ҳоллрда чала туғилганларда учраши ва хавфли омил сифатида аниқланган касалликларнинг ривожланиш кўрсатгичи ҳам юқори даражадалиги кузатилди.

Адабиётлар

1. Боконбаева С.Дж., Урматова Б.К., Ким Е.Г. Факторы риска и структура заболеваемости и смертности недоношенных детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2022. – № 6. – С. 27-33;
2. Глуховец Б.И. Гайворонский И.В. и др. Патогенетические особенности синдрома дыхательных расстройств у новорожденных с экстремально низкой массой тела// Архив патологии.-2005.-Т.67.-№1.-С.3-5.
3. Дементьева Г. М. Пульмонологические проблемы неонотологии / Г. М. Деменьева // Рос. вестн. перинатологии. — 2004. — № 3. — С. 6-12.
4. Самохин П.А., Дель Т.А. Перинатальный патологоанатомический диагноз// Архив патологии.-2003.-Т.65.-№5.-С.54-59.
5. Хижняк Д.Г., Свинарев И.Ю., Утц И.А. Новый подход к оценке степени тяжести респираторного дистресс-синдрома. Новорожденных. /Российский педиатрический журнал, 2007. № 2. С. 41-43.

6. Шабалов М.П. Некоторые аспекты использования сурфактанта у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом// Педиатрия, детская хирургия Казахстана.-2006.-№4.-С.16.
7. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие .- М., 2004.-Т.1 С.508-530

UDK: 616.441-006.6-08

RECURRENT DIFFERENTIATED THYROID CANCER (REVIEW ARTICLE)

Xafizova D.A., Nasirova X.K.

Tashkent State Medical University, Tashkent,Uzbekistan

Resume

Despite high prevalence of malignancy of the thyroid, recurrent thyroid cancer remains a poorly understood entity. This paper aims to consolidate research and literature specifically on recurrent disease by discussing its epidemiology, genetics, surveillance, treatment and outcomes. Mutations in the BRAF and RET genes predispose to recurrent disease. Currently utilized surveillance methods include thyroglobulin monitoring, radioiodine body scanning, PET/CT, and neck ultrasound. Surgical reoperation is optimal treatment of choice. Long term outcomes still remain poorly described.

Keywords: Thyroid cancer; Recurrent differentiated thyroid cancer; ultrasound; PET-CT.

Резюме

Несмотря на высокую распространенность злокачественных новообразований щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы остается малоизученным феноменом. Данная работа направлена на консолидацию исследований и литературы, посвященных рецидивирующему заболеванию, путем обсуждения его эпидемиологии, генетики, наблюдения, лечения и результатов. Мутации в генах BRAF и RET предрасполагают к рецидивирующим заболеваниям. В настоящее время используются методы наблюдения, такие как мониторинг тиреоглобулинов, радиоиодный сканирование организма, ПЭТ/КТ и УЗИ шеи. Хирургическая реоперация - оптимальное лечение выбора. Долгосрочные результаты по-прежнему слабо описаны.

Ключевые слов: рак щитовидной железы; рецидивная дифференцированная рака щитовидная железа; ультразвук; ПЭТ-КТ.

Резюме

Қалқонсимон без малигнизатсиясининг юқори тарқалишига қарамай, такрорий қалқонсимон без саратони кам ўрганилган тузилма бўлиб қолмоқда. Ушбу мақола эпидемиология, генетика, кузатув, даволаш ва натижаларни муҳокама қилиш орқали айнан қайталанувчи касаллик бўйича тадқиқотлар ва адабиётларни бирлаштиришга қаратилган. BRAF ва RET генларидаги мутациялар касалликнинг қайталанишига мойиллик туғдиради. Ҳозирги вақтда қўлланиладиган кузатув усулларига тиреоглобулин мониторинги, танани радиоёд сканерлаш, ПЕТ/КТ ва бўйин ультратовуш текшируви киради. Хирургик қайта операция қилиш оптимал даволаш усули ҳисобланади. Узоқ муддатли натижалар ҳали ҳам ёмон тасвирланган.

Калит сўзлар: қалқонсимон без саратони; қайталанувчи дифференциацияланган қалқонсимон без саратони; ультратовуш; ПЕТ-КТ.

Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy. In 2020 there were 44,670 new cases and 1,690 deaths from all thyroid cancers [1]. Between 5-15% of all thyroid nodules are discovered to be malignant. Thyroid follicular epithelial cells give rise to follicular carcinomas, hurthle cell carcinoma, papillary carcinoma, and less often, undifferentiated carcinomas such as anaplastic or poorly differentiated carcinoma [2]. Ninety percent of thyroid cancers are of the differentiated types, papillary or follicular [3], while less than 5% are anaplastic. Often, recurrent disease retains identical histological characteristics as the primary malignancy, but also may recur with a less differentiated histology. Literature exists on rates of recurrence but it is limited and dated. Published rates range from a 5-25% recurrence rate in papillary cancer and 25-61% for various stages of follicular carcinoma [2,4]. A further confounding issue is that most published literature lumps both persistent and recurrent disease as a single entity despite these being entirely distinct forms of disease.

Risk factors and prognostic criteria for recurrent thyroid cancer differ from those of primary disease. Survival in primary well differentiated thyroid cancer is inversely related to both patient age and tumor size [8,9]. Studies have shown that only extrathyroidal extension either via surgical pathology or lymph node involvement at the time of resection is actually a risk factor for developing recurrent disease [10]. Gender was not determined to

be a significant factor for recurrence in this study [11,12]. While there is no definitive answer on the effect of nodal metastasis on survival, it is generally agreed that nodal involvement increases rates of recurrent disease [13].

Tuttle et al devised a recurrence risk stratification scheme for patients with thyroid cancer. Low risk patients are defined as individuals at any age with PTC and primary tumor size of < 1 cm without lymph node involvement. Intermediate risk patients are between 20 - 60 years of age with PTC with extrathyroid or vascular extension. The primary tumor size of must be between 1 and 4 cm with or without lymph node involvement. High risk patients are classified as < 20 or > 60 years old with variants other than PTC or gross extrathyroid extension or vascular invasion. These patients have a primary tumor size of > 4 cm and are positive for lymph node involvement [14,15].

Mutations and Recurrent Thyroid Cancer

BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are often found in papillary thyroid carcinomas. Rarely, BRAF mutations can initially be absent in primary disease but then occur in the process of PTC recurrence [16]. Recurrence is more likely in the presence of a BRAF mutation and some authors suggest total thyroidectomy if FNA genetic analysis are positive for such [17-21]. BRAF mutated PTC was associated with at 23% recurrence rate in one study as compared to 9% in PTC without BRAF mutation [22]. In another examination of 54 cases of recurrent PTC, BRAF mutations were detected in 77.8% of cases. Only 16.7% of these cases exhibited RET/PTC rearrangement. Both mutations were simultaneously present in 9.3% of patients with recurrent disease, a much higher percentage than the prevalence of dual mutations in primary disease. These findings support the idea that BRAF mutations, as well as dual mutations, are significantly associated with recurrent papillary thyroid carcinoma [23]. A BRAF V600E mutation in patients older than 65 with papillary thyroid cancer has been associated with a higher incidence of recurrence than in younger patients (10% and 2%, respectively). This mutation itself also predisposed to recurrence in 13% of cases as compared to 2% of BRAF negative patients [24]. BRAF mutations may also be associated with recurrent disease lacking radioiodine avidity [16]. Cradic et al developed a PCR-based blood test to detect BRAF mutations. This technique may be useful for detecting recurrence of PTC although this has not yet been validated [18].

Both VEGF and VEGF-C (a lymphangiogenic factor) are elevated in cases of recurrent papillary thyroid carcinoma and, like in other cancers, are proposed to play a role here in growth, metastasis and recurrence [25]. Papillary thyroid carcinomas with recurrence appearing in the contralateral lobe expressed identical genetic mutations in both the primary and recurring tumor. This suggests that local metastasis plays an important role in recurrent disease [26].

Far less is described about the role of genetics in recurrent follicular thyroid cancer. Primary disease is usually associated with a mutation in either RAS or in PAX8/PPAR γ [20].

Surveillance and Diagnosis

The 2019 ATA Guidelines define absence of persistent tumor as an undetectable serum Tg and negative imaging studies post-thyroidectomy or near-total thyroidectomy with remnant ablation [3]. One study showed that cases of multicentric papillary thyroid carcinoma that exhibited disease recurrence were diagnosed within one year post thyroidectomy 52.9% of the time [14]. Recurrent thyroid cancer typically appears with metastatic disease in the cervical lymph nodes (85%), with 32% having thyroid bed recurrence and 12% having distant metastasis [27].

The two methods to detect recurrence or metastasis are by measurement of serum thyroglobulin (Tg) or by I-131 whole body scans (WBS). Certain patients test negative for serum Tg but are I-131 WBS positive despite the higher sensitivity of serum Tg. Patients with this paradoxical finding were more likely to have local disease recurrence or metastasis, and thus it is recommended that patients receive an iodine WBS post-ablation therapy regardless of postoperative serum Tg [28]. Serum Tg may not be an adequate test to predict recurrent disease [9] although a stimulated Tg may be more useful for this purpose [29].

One study examined patients deemed disease free after thyroidectomy and radioiodine ablation and who were taking levothyroxine. They were challenged with recombinant human TSH (rhTSH) and stratified into 3 groups based on their measured thyroglobulin (Tg) response. Rates of cancer recurrence were measured amongst these groups and it was found that those with higher rhTSH stimulated thyroglobulin levels exhibited more recurrence. Challenged Tg values of 2.5 ng/mL or higher predicted

recurrence with sensitivity and specificity of 80 and 97 respectively [30]. Patients who are post-thyroidectomy with ablation may have undetectable stimulated thyroglobulin levels. A marker of recurrent thyroid cancer may be a previously undetectable thyroglobulin level which has become measurable again. Nascimento et al showed that repeating TSH-Tg measurements 6 - 18 months post surgery in patients with undetectable postoperative stimulated Tg does not yield information on recurrence [11].

The presence of Anti-thyroglobulin antibody (TgAb) further complicates serum Tg measurements as a screening tool for recurrence. The presence of TgAb is higher in patients with differentiated thyroid cancer than in the general population and thus may cause falsely lowered measured Tg concentration. TgAb levels should be measured especially in patients with initially undetectable serum Tg values post surgery and ablation. Downward trending serial TgAb measurements are a marker of good prognosis and conversely an increasing trend raises the risk of recurrence. Taken together, values of 4.45 ng/mL and 27.81 U/mL for Tg and TgAb respectively were found to be significantly more sensitive and just as specific for detecting recurrence as single Tg measurements (Sensitivity increased from 52.5% to 78.3%, whereas specificity decreased from 91.7% to 90%) [31].

Imaging modalities such as neck ultrasound, CT, MRI, and FDG-PET have all been evaluated as tools in the detection of thyroid cancer recurrence. Neck ultrasound, according to the 2009 American Thyroid Association guidelines, should be used to survey the thyroid bed and cervical lymph node compartments at 6 - 12 months and beyond. Neck US is now a preferred detection modality along with serum Tg over diagnostic whole body scanning (DxWBS) [3]. Neck US is able to detect both differentiated and undifferentiated (not typically radioiodine avid) thyroid cancers, whereas DxWBS detects only radioiodine avid cancers [32]. DxWBS can be performed after 3 weeks of thyroid hormone therapy withdrawal [31].

Patients with intermediate or high recurrence risk may benefit from DxWBS 6 - 12 months after ablative therapy. Isotopes such as I-123 or I-131 should be used to perform DxWBS. DxWBS is not indicated in patients on thyroid hormone replacement with undetectable serum Tg and TgAb, and an unrevealing neck ultrasound [3]. Administration of a diagnostic I-131 dose may cause thyroid stunning and a therapeutic follow-up dose of

I-131 will not be adequately absorbed for proper imaging. I-123 imaging is of better quality but its greater expense and short half life makes its usage more difficult [32].

Some differentiated thyroid cancers may lose their ability to take up radioactive iodine, but concurrently begin taking up more FDG (2-Deoxy-2(18F)-fluoro-D-glucose). This “flip-flop” phenomenon is taken advantage of by FDG-PET scanning in Tg positive yet WBS and ultrasound negative recurrence [30]. Sensitivities of PET and PET-CT in the detection of recurrent PTC were calculated to be 77-85% and 82-84% in a meta-analysis [29]. Choi et al calculated the sensitivity and specificity of PET scanning to be 56.6 and 52.2% in detection of recurrent PTC in a series of 76 cases [32]. PET scanning is not effective as a first line diagnostic for detection of recurrent disease, but there may be a yet to be defined role for concurrent WBS and PET scans [27].

Ultrasound-guided fine needle aspiration (US-FNA) is a safe and effective tool to diagnose and characterize recurrence of DTC [30]. Examination of the thyroid bed and the internal jugular chain lymph nodes should be conducted, and when suspicious of an aggressive recurrence, examination should extend to the supraclavicular, lateral cervical and submandibular lymph nodes. Inferior pretracheal lymph nodes should be scanned in patients who had isthmic or lower pole cancer [26]. Some research has demonstrated a 27% recurrence rate of DTC diagnosed by US-FNA and these recurrences were associated with elevated Tg levels as well as with ultrasound abnormalities such as irregular margins or non-ovid lesion shape. This modality may be less useful in patients without such characteristics [27]. The drawback of ultrasound is that it inadequately visualizes the paravertebral, retrotracheal and retropharyngeal regions as well as nodal chains close to the skull. Fortunately most recurrence does not present in these areas [25].

Tuttle et Al recommend different postoperative surveillance for each of his risk strata for the first 1 - 2 years post treatment. Low risk patients should have suppressed Tg measured every 6 months and a neck ultrasound yearly for two years. These patients do not need stimulated Tg measured, nor do they need DxWBS [18], MRI/CT or FDG-PET. Intermediate risk patients need a suppressed Tg measured every 6 months and a stimulated Tg measured 12 - 24 months after treatment. They should undergo neck US yearly for 2 years and should receive radioactive iodine (RAI) DxWBS at 12 - 24 months. They do not

require MRI/CT, or FDG-PET. High risk patients should receive the same surveillance as intermediate risk patients with the addition of cross sectional imaging such as CT/MRI if their Tg measurements are elevated or if there is clinical suspicion. Furthermore, they should receive FDG-PET scanning if a Tg measurement is elevated but their RAI DxWBS is negative [15].

Treatment Modalities

Surgical therapy is widely regarded as definitive treatment for recurrent thyroid carcinoma. Central compartment dissection for recurrent PTC, while carrying an increased risk for hypoparathyroidism and recurrent laryngeal nerve injury, remains the treatment modality of choice for regional recurrent or metastatic disease [13]. Central neck dissection entails removal of all soft tissues in level VI and VII neck compartments in a patient who previously underwent thyroidectomy or central lymph node dissection. It is recommended to obtain cross sectional imaging such as CT or PET-CT for operative planning because physical examination and ultrasound can miss pathological mediastinal lymphadenopathy [10]. Recurrent laryngeal nerve identification and monitoring as well as retention of parathyroid gland vascular pedicles reduce reoperative morbidity in central compartment dissection [31] although the risk of nerve injury is greater in reoperation than primary surgery. Early visual identification of the nerve is of utmost importance and is the gold standard measure to prevent nerve injury in both primary surgery and reoperation. Preoperative laryngoscopy should be performed to evaluate for RLN injury as this may influence the operative approach [20]. Intraoperative nerve monitoring may be particularly helpful in revision surgery [31]. It is particularly important that all fibroadipose tissue posterior to the strap muscles be removed in central compartment reoperation because this tissue contains paratracheal lymph nodes which may harbor cancer [32].

Recurrence in a remnant thyroid is far more often operable than recurrence within the thyroid bed. Reoperation should be done through the prior operative site and efforts to should be undertaken to maintain as much of the anatomy undisrupted, despite the presence of fibrosis and scar tissue from the previous surgery. Identification of the recurrent laryngeal nerve is of utmost importance and may be difficult intraoperatively without the use of nerve monitoring devices due to the possibility that the nerve is encased in fibrotic tissue.

Dissection along the carotid artery inferiorly may allow access to undisrupted tissue planes and may assist in locating and identifying the nerve. The dissection should include all remnant lymphatic tissue from the trachea to the carotid artery. The superior and inferior borders of the dissection should extend from the cricoids to the superior edge of the clavicle. Picking out individual lymph nodes which appear diseased is highly discouraged. Due to the fibrosis and scarring, intraoperative ultrasound can be very useful for identifying disease < 20 mm [14].

Preservation of the inferior thyroid artery is recommended as it reduces parathyroid devascularization. Due to increased scar tissue and fibrosis, liberal frozen section pathology should be utilized to ensure that parathyroid glands are not inadvertently removed [23]. Patients with low intact serum PTH are associated with postoperative hypocalcemia [25]. Reoperative central lymph node dissections (CLND) were found to have a lower rate of transient postoperative hypocalcemia as compared to initial dissections. Inadvertent removal of parathyroid tissue is common in reoperation but is not associated with postoperative hypoparathyroidism [17]. No comparison has yet been done of the risk of transient or permanent hypoparathyroidism post lateral versus central compartment dissection. The role of prophylatic CLND for unenlarged central compartment nodes remains controversial due to operative risks [4]. Most importantly, reoperation is effective at treating recurrent disease [19].

Recurrence in the lateral neck discovered by US should be further evaluated with FNA to identify regional metastasis. Recurrent disease most often occurs in levels II-V involving the transverse cervical and spinal accessory lymph nodes [28]. Lateral compartment dissection carries its own set of complications, which include thoracic duct injury, internal jugular vein injury, carotid artery damage, spinal accessory nerve damage and brachial plexus injury, among others [19]. Nononcologic structures such as the jugular vein, spinal accessory nerve, and sternocleidomastoid should be retained unless directly invaded by tumor recurrence. Lymph node resection should include the highest affected node along with its drainage basin inferiorly. Again, selection of individual diseased lymph nodes is discouraged in lateral dissection and proper technique is to remove an entire nodal basin [24].

Central or lateral lymph node dissection (LND) for recurrent PTC may result in cure (defined as total or near total Tg reduction) in 72% of cases [30]. There is no difference in the rate of central versus lateral recurrence after a primary or reoperative central lymph node dissection [4]. Critics of the trend towards prophylactic neck dissection put forth that extrathyroidal extension (ETE) and lymphovascular invasion are independent predictors of regional recurrence and may be of little benefit to patients without these findings. In those with gross ETE there may be an additional role for contralateral central compartment dissection as well as dissection of ipsilateral level III and IV [11].

Radioguidance is emerging as a tool in revision thyroid surgery that can be particularly useful after normal anatomy has been disrupted or there has been incomplete resection of tissues. As most recurrent disease is not iodine avid, radiopharmaceuticals such as ^{99m}Tc sestamibi or ^{18}F-FDG can be used to tag remnant tissues in difficult or previously undetected locations [22].

Aggressive histological variant cancers should have surgical treatment followed up with radioiodine ablation. Ablation does not need to be implemented in patients postoperatively when their measured Tg is undetectable and they have a normal neck ultrasound [11]. Ablation may be less effective in PET positive lesions as they often have reduced ability to take up radioiodine [26].

External beam radiation can be used on non-radioiodine avid tumors, painful bony metastasis, and tumors in regions that may cause significant anatomic complications but cannot be surgically treated. Recurrence is more often treated with radiation, particularly when there is extracapsular extension from the remnant thyroid [14].

Outcomes and Conclusions

Life expectancy for persistent disease is dependent on tumor characteristics, but has been shown to be only 60% that of the general population [3]. Roughly half of all patients with recurrent thyroid cancer will eventually die from disease [13]. Cancer-related mortality from multicentric recurrent papillary thyroid carcinoma was found to be 27.8% in one study [14]. An older study by Rossi et al puts forth treatment success rates at 73% for patients with nodal recurrence, 53% for local recurrences, and only 27% for distant recurrences [7]. Extrathyroidal extension may be a negative prognostic factor in survival of recurrent

papillary cancer [10]. Thorough resection of primary disease decreases the risks of recurrence and secondarily decreases the risk of death from recurrent disease. Recurrence in the remnant thyroid or subcutaneous tissue has better outcomes than recurrence in the thyroid bed or surrounding tissue [14]. Primary disease staged T1-T3 has excellent 5, 10, and 15 year survival rates (96%, 93%, 87% respectively). Both T4 and distant disease have increasingly worsened survivability [24]. Despite this handful of studies, there is no definitive answer yet on the long-term survivability of recurrent differentiated thyroid cancer.

References

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/thyroid.
2. Todd WUt, Wenig BM. Thyroid follicular epithelial cell-derived carcinomas: an overview of the pathology of primary and recurrent disease. Otolaryngol Clin North Am. 2008;41(6):1079-1094, vii-viii.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(11):1167-1214.
4. Shen WT, Ogawa L, Ruan D, Suh I, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. Arch Surg. 2010;145(3):272-275.
5. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. Arch Surg. 1998;133(4):419-425.
6. Sanders LE, Silverman M. Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. Surgery. 1998;124(6):967-974.
7. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, Horner TA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. World J Surg. 1986;10(4):612-622.
8. Orlov S, Orlov D, Shaytzag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, Yip J, et al. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. Head Neck. 2009;31(6):782-788.
9. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75(1):112-9.

10. Forest VI, Clark JR, Ebrahimi A, Cho EA, Sneddon L, Gao K, O'Brien C J. Central compartment dissection in thyroid papillary carcinoma. Ann Surg. 2011;253(1):123-130.
11. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, Hartl D, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. Endocr Relat Cancer. 2011;18(2):R29-40.
12. Raef H, Alfadhli E, Al-Hajjaj A, Malabu UH, Al-Sobhi S, Rifai A, Al Nuaim A. High rate of persistent/recurrent disease among patients with differentiated thyroid cancer in Saudi Arabia: factors affecting nonremission. Ann Saudi Med. 2008;28(4):277-281.
13. Ort S, Goldenberg D. Management of regional metastases in well-differentiated thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am. 2008;41(6):1207-1218, xi.
14. Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol. 2009;16(9):2609-2616.
15. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(2):419-435, ix-x.
16. Barollo S, Pennelli G, Vianello F, Watutantrige Fernando S, Negro I, Merante Boschin I, Pelizzo MR, et al. BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with (131)I and 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. Eur J Endocrinol. 2010;163(4):659-663.
17. Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, Yim JH, Stang MT, Tublin MJ, Lebeau SO, et al. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. Surgery. 2009;146(6):1215-1223.
18. Cradic KW, Milosevic D, Rosenberg AM, Erickson LA, McIver B, Grebe SK. Mutant BRAF(T1799A) can be detected in the blood of papillary thyroid carcinoma patients and correlates with disease status. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):5001-5009.
19. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, Shibru D, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. Ann Surg. 2007;246(3):466-470; discussion 470-461.
20. Nikiforov YE. Molecular analysis of thyroid tumors. Mod Pathol. 2011;24 Suppl 2:S34-43.
21. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(5):569-577.
22. Mian C, Barollo S, Pennelli G, Pavan N, Rugge M, Pelizzo MR, Mazzarotto R, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131I uptake. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(1):108-116.
23. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, Clayman GL. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. Clin Cancer Res. 2009;15(2):485-491.

24. Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, Lebeau SO, Hodak SP, Coyne C, Stang MT, et al. Both BRAF V600E mutation and older age (>/= 65 years) are associated with recurrent papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2011;18(13):3566-3571.
25. Yu XM, Lo CY, Lam AK, Lang BH, Leung P, Luk JM. The potential clinical relevance of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C in recurrent papillary thyroid carcinoma. Surgery. 2008;144(6):934-940; discussion 940-931.
26. Wang W, Wang H, Teng X, Mao C, Teng R, Zhao W, Cao J, et al. Clonal analysis of bilateral, recurrent, and metastatic papillary thyroid carcinomas. Hum Pathol. 2010;41(9):1299-1309.
27. Aygun N. Imaging of recurrent thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am. 2008;41(6):1095-1106, viii.
28. Park EK, Chung JK, Lim IH, Park do J, Lee DS, Lee MC, Cho BY. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36(2):172-179.
29. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, et al. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):2049-2056.
30. Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):5241-5248.
31. Aras G, Gultekin SS, Kucuk NO. The additive clinical value of combined thyroglobulin and antithyroglobulin antibody measurements to define persistent and recurrent disease in patients with differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun. 2008;29(10):880-884.
32. Shin JJ, Milas M. Detection of disease recurrence in differentiated thyroid cancer. Minerva Chir. 2010;65(1):101-116.

MUNDARIJA

1	Латентные предикторы тяжелой преэклампсии **Раджабова Зулола Абдухакимовна**	**4**
2	МУТАЦИИ, ПРИЧИНЫ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ИХ ВИДЫ , ВЛИЯНИЕ И РОЛЬ В ЭВОЛЮЦИИ **Абдухабибова Ширинбону Дамировна**	**10**
3	ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА НАФАС ДИССТРЕС СИНДРОМИ, БИРЛАМЧИ АТЕЛЕКТАЗНИНГ ФОРМАЛАРИ БЎЙИЧА ЎПКА ТЎҚИМА СТРУКТУР БИРЛИКЛАРИ МОРФОМЕТРИК КЎРСАТКИЧЛАРИ **Зебо И. Рўзиева Сабохат С.Тураходжаева**	**14**
4	RECURRENT DIFFERENTIATED THYROID CANCER (REVIEW ARTICLE) **Xafizova D.A., Nasirova X.K.**	**20**