

**БОЛАЛАР ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА  
ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**РАХМОНОВ КАМОЛ АМИНЖОНОВИЧ**

**ДИССЕМИНАЦИЯЛАШГАН СУТ БЕЗИ САРАТОНИДА  
КУЗАТИЛАДИГАН СУРУНКАЛИ НЕЙРОПАТИК ОҒРИҚ  
СИНДРОМИНИ МЕДИКАМЕНТОЗ ДАВОЛАШНИНГ  
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШУВИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.14-Онкология**

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

**ТОШКЕНТ - 2026**

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

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

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

**Рахмонов Камол Аминжонович**

Диссеминациялашган сут беши саратонида кузатиладиган сурункали  
нейропатик оғриқ синдромини медикаментоз даволашнинг  
дифференциал ёндашувини такомиллаштириш ..... 3

**Рахмонов Камол Аминжонович**

Совершенствование дифференцированной медикаментозной  
коррекции хронического нейропатического болевого синдрома у  
больных диссеминированным раком молочной железы ..... 29

**Rakhmonov Kamol Aminzhonovich**

Improvement of Differentiated Pharmacological Correction of Chronic  
Neuropathic Pain Syndrome in Patients with Disseminated Breast Cancer .... 57

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 61

**БОЛАЛАР ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА  
ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**РАХМОНОВ КАМОЛ АМИНЖОНОВИЧ**

**ДИССЕМИНАЦИЯЛАШГАН СУТ БЕЗИ САРАТОНИДА  
КУЗАТИЛАДИГАН СУРУНКАЛИ НЕЙРОПАТИК ОҒРИҚ  
СИНДРОМИНИ МЕДИКАМЕНТОЗ ДАВОЛАШНИНГ  
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШУВИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.14-Онкология**

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

**ТОШКЕНТ - 2026**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3.PhD/Tib3833 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетидида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар**

**Рахимов Нодир Махамматкулович**  
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Алимходжаева Лола Телмановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Набиева Умида Пулатжановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

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

Диссертация ҳимояси Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01 рақамли Илмий кенгашининг 2026 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Чилонзор тумани, Арнасой кўчаси, 17А-уй. Тел.: (+99871) 203-11-03, факс: (+99871) 203-11-03; e-mail: [info@bgokim.uz](mailto:info@bgokim.uz)).

Диссертация билан Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри, Чилонзор тумани, Арнасой кўчаси 17А-уй. Тел./факс: (+998 71) 203-11-03).

Диссертация автореферати 2026 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2026 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Д.Ш. Полатова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Г.Б. Мамедова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**Н.М. Джураева**

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

## **КИРИШ (тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Йирик тадқиқот марказлари маълумотларига кўра, «... сут бези саратони аёлларда онкологик касалланиш ва ўлимнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб, юқори кеч босқичларда аниқланиш ва диссеминацияланган ҳолатларда 40–70% гача учрайдиган сурункали нейропатик оғриқ синдроми билан тавсифланади ...»<sup>1</sup>, шунингдек, ушбу ўсма микромуҳитида иммун тизими, яллиғланиш медиаторлари ва ангиогенез жараёнларининг ўзаро таъсири касалликнинг прогрессияси ва давога чидамлилигини белгилаб, биомаркерлар ва мақсадли терапияни такомиллаштириш зарурлигини асослайди.

Жаҳонда миқёсида диссеминацияланган сут бези саратонида кузатиладиган оғриқ синдроми нафақат клиник аҳамиятга эга бўлган патологик ҳолат, балки кенг кўламли ижтимоий-иқтисодий юклама сифатида ҳам баҳоланади. Шу боис унинг патогенези, ташхиси ва даволашида комплекс, мултидисциплинар ёндашув зарур. Оғриқни самарали назорат қилиш «...онкологик ёрдам сифатининг асосий мезонларидан бири бўлиб, касаллик кечиши, давога мойиллик ва ҳаёт сифатига бевосита таъсир кўрсатади ...»<sup>2</sup>. Бироқ, амалда қўлланадиган фармакотерапия протоколлари (опиоидлар, антиконвульсантлар, антидепрессантлар ва адъювант воситалар) кўп ҳолларда етарли терапевтик самара бермаслиги, дори воситаларининг ноўғун таъсирлари ва давога чидамлилигининг ривожланиши ушбу йўналишда янги, клинко-патогенетик асосланган терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш зарурлигини тақозо этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббиётни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолининг ижтимоий ҳимоялашга қаратилган қатор вазифалар белгиланган «...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу тадқиқотнинг асосий вазифалари диссеминациялашган сут бези саратонидаги сурункали нейропатик оғриқ синдроми клинко-патогенетик жиҳатдан ўрганиш, шунингдек, унинг медикаментоз даволашда дифференциал ёндашувини такомиллаштиришга қаратилган. Бу йўналишда олиб борилаётган илмий изланишлар онкология соҳасида Ўзбекистонни жаҳон стандартлари

---

<sup>1</sup> World Health Organization. (2023). Ovary cancer. WHO Mortality Database.

<sup>2</sup> Wang W. L., Hao Y. H., Pang X., et al. Cancer pain: Molecular mechanisms and management // Molecular Biomedicine. – 2025. – Vol. 6. – Article 45.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

даражасига олиб чиқиш, индивидуаллаштирилган терапия стратегияларини жорий этиш ва беморларнинг ҳаёт сифати ҳамда умумий саломатлигини яхшилаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 22 ноябрдаги «Аёллар орасида онкологик касалликларни назорат қилиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-402-сонли Фармони<sup>4</sup>, 2022 йил 28 январдаги «2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сонли Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармони, 2020 йил 12 ноябрдаги «Тиббий профилактика ишларининг самарадорлигини ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-4891-сонли қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Илмий тадқиқот республиканинг илм-фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>5</sup>.** Диссеминацияланган сут беzi саратони юқори даражада оғриқ синдроми ривожланиши билан тавсифланаб, унинг патогенетик жиҳатлари, диагностикаси ва прогнозини шакллантиришга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда, жумладан: University of Washington, University of California, University of Colorado, Harvard University, National Institutes of Health Bethesda (АҚШ); Université de Strasbourg (Франция); University of Helsinki (Финляндия); University of Genoa, University of Messina (Италия); University of Medicine and Pharmacy (Руминия); University of Recep Tayyip Erdogan (Туркия); University of Guarulhos (Бразилия); University of Nagasaki (Япония); Ewha Womans University (Жанубий Корея); University of Québec (Канада); University of Belgrade (Сербия); University of Medical Sciences (Ирон); Deakin University (Австралия); ҳамда Самарқанд давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Диссеминациялашган сут беzi саратонида сурункали нейропатик оғриқ синдромини доривор йўл билан коррекция қилиш бўйича тадқиқотлар дунёда бир қатор илмий марказларда олиб борилмоқда: АҚШда (Johns Hopkins University, University of Washington, Harvard University, National

<sup>4</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 22 ноябр «Аёллар орасида онкологик касалликларни назорат қилиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-402-сонли Фармони

<sup>5</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.cdhb.health.nz](http://www.cdhb.health.nz), [www.kch.nhs.uk](http://www.kch.nhs.uk), [www.ub.edu](http://www.ub.edu), [www.mad.nyu.edu](http://www.mad.nyu.edu), [www.stanford.edu](http://www.stanford.edu), [www.columbia.edu](http://www.columbia.edu), [www.illinois.edu](http://www.illinois.edu), [www.wcm-3.unipv.it](http://www.wcm-3.unipv.it), [www.unipi.it](http://www.unipi.it), [u-paris.fr](http://u-paris.fr), [www.bg.ac.rs](http://www.bg.ac.rs), [www.ncagp.ru](http://www.ncagp.ru) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

Institutes of Health Bethesda) оғрикнинг молекуляр ва нейрофизиологик биомаркерлари, шу жумладан S100 оиласи оксиллари, IL-6, TNF- $\alpha$  ва BDNF таҳлил қилинмоқда, бу биомаркерлар терапия самарадорлигини прогнозлаш ва индивидуаллаштириш имконини беради; Европа марказларида (King's College Hospital, University of Strasbourg, University of Helsinki, University of Genoa, University of Messina) VEGF-A ва TGF- $\beta$  сигнал йўллари, ангиогенез ва ўсма микромухитидаги иммун-яллиғланиш омиллари ўрганилмоқда, бу жараёнлар оғрик синдроми ва ўсма прогрессияси билан боғлиқлиги аниқланмоқда; Осиё ва Лотин Америка университетларида (University of Nagasaki, Ewha Womans University, University of Guarulhos, University of Recer Таууір Erdogan) клинко-патогенетик хусусиятлар ва доривор коррекциянинг дифференцияланган схемалари тадқиқ этилмоқда; шу билан бирга, Самарқанд давлат тиббиёт университетида маҳаллий шароитда интегратив ёндашув асосида сурункали нейропатик оғрик синдроми, иммун-молекуляр биомаркерлар, ангиогенез сигнал йўллари ва ўсма жараёни босқичини ҳисобга олган ҳолда терапиянинг оптимал схемалари ишлаб чиқилмоқда, бу эса доривор коррекциянинг самарадорлигини ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган.

Шунингдек, University of Helsinki (Финляндия), University of Nagasaki (Япония) ва Ewha Womans University (Жанубий Корея) олимлари диссеминациялашган сут беzi саратонида ривожланадиган сурункали нейропатик оғрик синдроми адыювант доривор терапия орқали коррекция қилиш самарадорлигини ва хавф профилини аниқлашга йўналтирилган тадқиқотлар олиб борган. Ушбу тадқиқотлар натижалари клинко-патогенетик хусусиятлар, ўсма жараёни босқичи ҳамда олдиндан ўтказилган даволаш тажрибасини инобатга олган ҳолда терапияни индивидуаллаштиришнинг аҳамиятини кўрсатиб, диссеминациялашган сут беzi саратонида сурункали нейропатик оғрик синдроми доривор коррекция қилишда замонавий, дифференцияланган ёндашувларни ривожлантириш учун фундаментал илмий асосни таъминлайди.

Ушбу тадқиқотлар натижалари диссеминациялашган сут беzi саратонида кузатиладиган сурункали нейропатик оғрик синдроми доривор коррекция қилишда замонавий, дифференцияланган ва индивидуаллаштирилган терапевтик ёндашувларни ривожлантириш учун муҳим илмий асос яратади. Шунингдек, мазкур ёндашувлар терапия самарадорлигини ошириш, оғрик синдроми билан боғлиқ клинко ва ижтимоий-иқтисодий юкламани камайтириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилаш имконини беради. Бу эса диссеминациялашган сут беzi саратонида оғрик синдроми баҳолаш, прогноз қилиш ва терапевтик стратегияларни оптималлаштиришда илмий ва амалиётга қаратилган муҳим кадам сифатида баҳоланади.

**Муаммонининг ўрганилганлик даражаси.** Сурункали нейропатик оғрик синдроми диссеминациялашган сут беzi саратонида юқори даражада учрайди ва унинг даволаши, клинко кечиши ва турмуш сифатига таъсири

соҳа олимлари томонидан жиддий тиббий ва ижтимоий муаммо сифатида баҳоланмоқда (Smith J., 2018; Wang et al., 2020). Жаҳоннинг турли мамлакатларида олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, диссеминациялашган сут беши саратонидаги беморларнинг 30–60% да сурункали невропатик оғриқ компонентлари мавжуд, кўп ҳолларда уларнинг оғриқ синдроми олий даражада даволашга мослашмаган ва терапия самарадорлиги паст (Vera et al., 2019; Chen et al., 2021). Ўзбекистонда шу мавзудаги илмий тадқиқотлар ҳануз санокли бўлиб, клиник амалиётда оғриқни баҳолаш, индивидуал терапияни тайинлаш ва дифференциал ёндашувни ишлаб чиқиш бўйича барқарор алгоритмлар мавжуд эмас (Каххаров А.Ж., 2023).

Шу билан бирга, хорижий тадқиқотлар диссеминациялашган сут беши саратонидаги оғриқ синдромининг патогенезини, нейроиммун механизмларини ва доривор терапиянинг хавф профилини ўрганишга қаратилган, бу эса замонавий дифференциал ёндашувни ишлаб чиқиш учун илмий асос яратади (King's College Hospital, UK; University of Helsinki, Finland; Ewha Womans University, South Korea).

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, диссеминациялашган сут беши саратонида сурункали невропатик оғриқ синдромини медикаментоз даволашда индивидуал ва дифференциалланган ёндашувни ишлаб чиқиш, унинг самарадорлиги ва хавф профилини баҳолаш долзарблиги долзарблигини тақозо қилади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Ушбу диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетида 2023–2025 йиллар давомида амалга оширилган режали илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморларда невропатик оғриқ синдромини замонавий биомаркерлар ва фармакологик стратегиялардан фойдаланган ҳолда персоналлаштирилган алгоритм яратиш орқали ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморларда невропатик оғриқни дифференциал ташхис қилиш учун махсус анкета (НЕЙРО-РМЖ) ишлаб чиқиш;

нейропатик оғриқ компонентларини аниқлашда S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  биомаркерларининг диагностик аҳамиятини белгилаш ҳамда клиник ва лаборатор мезонлардан фойдаланган ҳолда невропатик оғриқни аниқлаш учун кўп омилли прогностик модел яратиш;

нейропатик оғриқ биомаркерларининг динамикасига таъсирини ҳисобга олган ҳолда турли адъювант препаратлар билан қўшма аналгетик схемаларнинг самарадорлигини баҳолаш;

морфин асосидаги замонавий оғриқсизлантириш схемаларини габапентин, амитриптилин ва лидокаин пластири билан комбинацияда қўллаш мақсадга мувофиқлигини асослаб бериш, уларнинг клиник

самарадорлиги ва ножўя таъсирлар профилини патогенетик хусусиятлар ва биомаркерлар даражасини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилиш.

**Тадқиқот объекти** Самарқанд вилоятлараро хосписи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали базасида 2023 йил февралдан 2025 йил февралгача олиб борилган. Ушбу тадқиқот проспектив когорт тадқиқоти сифатида ишлаб чиқилган бўлиб, кузатув даври 24 ойни ташкил этган. Тадқиқот Жами 110 нафар бемор тадқиқотга киритилган ва улар оғриқ синдромининг устувор компонентига қараб 3 гуруҳга ажратилган: 1-гуруҳ (n=52) – устувор нейропатик оғриқ компоненти бўлган беморлар; 2-гуруҳ (n=41) – устувор ноцицептив оғриқ компоненти бўлган беморлар; 3-гуруҳ (n=17) – аралаш турдаги оғриқ синдроми кузатилган беморлар. Беморларни гуруҳларга ажратиш DN4 анкета натижалари ва оғриқ синдроми хусусиятларининг клиник баҳолашига асосланган.

**Тадқиқот предмети** куйидаги биомаркерлар концентрацияси аниқланган: S100 оқсили, интерлейкин-6 (IL-6), C-реактив оқсил (СРБ), ўсма некрози альфа омили (TNF- $\alpha$ ), шунингдек касаллик тарихи, амбулатор карталар ва канцер-регистр маълумотлари ўрганилган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқот мақсадига эришиш ва вазифаларни бажариш мақсадида, замонавий усуллар тўплами қўлланилган: морфологик таҳлил, иммунологик текширув усуллари ҳамда статистик маълумотларни ишлов бериш методлари.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

илк бор НЕЙРО-СБС номли махсус диагностик сўровнома ишлаб чиқилиб, нейропатик оғриқ клинико-психологик баҳолашни объектив миқдорий верификация воситалари билан интеграция қилинган ҳолда онкология амалиётида оғриқ синдромларини таққослама таҳлил қилиш ҳамда ташхислашда методологик имкониятларни сезиларли даражада кенгайтирган;

биомаркер профилининг (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) башоратловчи аҳамияти аниқланган ва илк бор маркерлар концентрацияси билан оғриқ синдроми интенсивлиги ўртасидаги корреляция ўрнатилган, бу эса персоналлаштирилган ташхислаш ва терапия мониторингида янги имкониятларни таъминлаган;

беморларнинг индивидуал клиник-патологик хусусиятлари инobatга олинган ҳолда, диссеминацияланган сут беzi саратони билан оғриган ва стандарт оғриқсизлантирувчи схемаларга резистент нейропатик оғриқ синдроми ҳолатларида клофелин ва морфин комбинацияси альтернатив терапевтик стратегия сифатида самарадорлиги тасдиқланган;

оғриқ фенотипини инobatга олган ҳолда персоналлаштирилган анальгетик стратегиянинг мақсадга мувофиқлиги исботланиб, доривор комбинациялар оғриқ интенсивлигини визуал-аналог шкаласи (ВАШ) бўйича сезиларли даражада пасайтирган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйидагилардан иборат:

НЕЙРО-РМЖ сўровномасининг жорий этилиши диагностик жараёни сезиларли даражада оптималлаштириб, нейропатик оғриқ компонентларини верификация қилиш муддатини  $3,2 \pm 1,8$  кундан  $1,4 \pm 0,6$  кунгача қисқартирган ва ташхис аниқлигини 8,2% га ошириш орқали адекват терапияни ўз вақтида белгиловчи муҳим инструмент сифатида хизмат қилиши исботланган;

биомаркер мониторинги (S100β, IL-6) оғриқ синдромини объектив баҳолаш ҳамда терапевтик интервенциялар самарадорлигини башорат қилиш имконини таъминлаб, паллиатив онкологияда персоналлаштирилган ёндашувни амалга ошириш учун янги илмий асос ва стратегик имкониятлар яратган;

морфин ва адъювант препаратлар комбинацияси (айниқса морфин+габапентин) оғриқ синдроми интенсивлигини ВАШ бўйича ўртача 4,6 баллга камайтириши ва нейровоспаллятор биомаркерларнинг экспрессиясини сезиларли даражада пасайтириши аниқланган бўлиб, бу персоналлаштирилган аналгезия стратегиялари орқали беморларнинг функционал ҳолати ва ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилашга хизмат қилган;

нейропатик оғриқни аниқлаш учун ишлаб чиқилган ва жорий этилган комплекс алгоритм ташхис қўйиш вақтини  $3,2 \pm 1,8$  кундан  $1,4 \pm 0,6$  кунгача қисқартиб ( $p < 0,001$ ) ва диагностика харажатларини 61,8% га камайтириши орқали онкология хизматини такомиллаштириш ва паллиатив ёрдам сифатини ошириш ҳамда бюджет маблағларини тежаш имкониятини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган барча текширувлар халқаро стандартлар ва лаборатория диагностика протоколларига мувофиқ бажарилган, натижалар ва хулосалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига тасдиқланади.

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

Тадқиқот натижалари илмий аҳамиятга эга бўлиб, ўтказилган тадқиқот клиник онкология ва паллиатив тиббиётнинг методологик асосларини ривожлантиришга қўшган хиссаси билан белгиланган. Хусусан, диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморларда сурункали нейропатик оғриқ синдромини терапия қилиш соҳасида муҳим натижаларга эришилган. Асосий аҳамиятга эга жиҳатлари шундаки: биомаркерлар мажмуасининг (S100β, IL-6, TNF-α, CRP) диагностик қийматини илмий асослаб чиқилган; махсус НЕЙРО-РМЖ сўровномаси ишлаб чиқилган ва турли оғриқ фенотипига эга беморларни стратификация қилиш учун кўпомилли модел яратилган; бу натижалар персоналлаштирилган терапияни такомиллаштиришга хизмат қилган ва онкологияда патогенетик йўналтирилган оғриқсизлантириш стратегиясини ривожлантириш учун замин яратган.

Тадқиқот натижалари амалиётда юқори амалий аҳамиятга эга бўлиб, клиник амалиётга инновацион, дифференцияланган доривор коррекция алгоритмлари жорий қилинган. Уларнинг асосида опиоидлар ва адъювант препаратлар (морфин + габапентин/амитриптилин/лидокаин пластири) қўшма қўлланилган. Таклиф этилган терапевтик схемалар юқори клиник

самарадорликни намоён қилган, оғриқ интенсивлигини сезиларли даражада камайтирган ва яллиғланиш биомаркерлари ифодасини пасайтирган. Бу эса уларнинг ихтисослаштирилган онкология стационарлари ва хосписларда амалиётга жорий этилишини тасдиқлаган. Шу билан бирга, ишлаб чиқилган услубий тавсиялар беморларнинг маршрутини оптималлаштиришга, паллиатив ёрдам сифатини оширишга ва оғриқ синдром патогенетик механизмларини ҳисобга олган ҳолда фармакотерапияни индивидуаллаштириш имкониятини берган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Диссеминацияланган сут беzi саратони билан оғриган беморларда нейропатик оғриқ синдромининг оғирлиги ва яллиғланиш биомаркерлари (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP) даражасининг ошиши ўртасидаги корреляцияни ўрганиш бўйича илмий тадқиқот натижаларига асосланиб:

«Диссеминацияланган сут беzi саратони билан оғриган беморларда S100 белги гиперэкспрессияси орқали ноцицептив ва нейропатик оғриқларни дифференциялаш усули» номли методик тавсия (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги хулосаси № 25/38, 2025 йил 22 сентябр) тасдиқланиб, амалиётга жорий этилган.

*Биринчи илмий янгилик* амалиётга жорий этилди: Хроник нейропатик оғриқ синдроми билан оғриган беморларда S100 $\beta$  ва IL-6 концентрациясининг ошиши касалликнинг оғир кечиши ва ҳаёт сифатига салбий таъсир кўрсатиши билан боғлиқлиги исботланди. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* 2025 йил 25 августдаги №67-сонли буйруқ – Самарқанд давлат тиббиёт университети; 2025 йил 4 июлдаги №70-Т-сонли буйруқ – Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали; 2024 йил 18 июлдаги №54-сонли буйруқ – Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали. *Ижтимоий самарадорлик* биомаркерли диагностика қўлланилиши натижасида: нейропатик оғриқ компонентини аниқлаш аниқлиги ошди; беморларни стратификация қилиш яхшиланди; оғриқсизлантириш терапияси ўз вақтида тузатилди. Бу эса оғриқ интенсивлигининг ВАШ бўйича 4,6 баллга пасайишига ва ҳаёт сифати кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келди. *Иқтисодий самарадорлик* харажатлар таҳлили шундан далолат берадики: ихтисослаштирилган стационарда бир кунлик ўртача харажат 187 885 сўм; терапия давомийлиги – 10 кун. Биомаркер мониторинги ва персоналлаштирилган коррекция жорий этилиши натижасида: госпитализация муддатлари қисқарди; опиоид анальгетиклар дозаси камайтирилди; умумий харажатлар 24,8% га камайди. *Хулоса.* Хроник нейропатик оғриқ синдромини ташхислаш ва коррекция қилиш бўйича персоналлаштирилган алгоритмнинг амалиётга жорий этилиши: беморлар ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилади; соғлиқни сақлаш тизимида молиявий харажатларни камайтиришга эришилди.

*Иккинчи илмий янгилик* амалиётга жорий этилди: Нейропатик оғриқ синдроми ифодаланиши билан биомаркерлар даражаси

(S100β, IL-6, TNF-α, CRP), шунингдек, ўсма жараёни босқичи, гистологик тури ва диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморлар ёши ўртасида ишончли корреляция мавжудлиги аниқланди. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши*: 2025 йил 25 августдаги №67-сонли буйруқ – Самарқанд давлат тиббиёт университети; 2025 йил 4 июлдаги №70-Т-сонли буйруқ – Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали; 2024 йил 18 июлдаги №54-сонли буйруқ – Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали. *Ижтимоий самарадорлик* ишлаб чиқилган дифференцияланган терапия алгоритми қўйидагиларга эришиш имконини берди: беморлар ҳаёт сифатини сезиларли яхшилаш; оғриқ синдроми авж олиш ҳолатларини камайтириш; даволашга риоя даражасини ошириш. Биомаркер мониторинги эса беморларни аниқроқ стратификация қилиш ва анальгетик схемаларни ўз вақтида коррекция қилиш имкониятини яратди. *Иқтисодий самарадорлик* иқтисодий таҳлил натижалари персоналлаштирилган ёндашувни жорий этиш мақсадга мувофиқлигини тасдиқлади. Стационарда ўртача даволаниш муддати 6–7 кунга қисқарди. Бир беморга тўғри келадиган харажат 2 080 000 сўмдан 945 000 сўмгача пасайди. Республика миқёсида бу йиллик ҳисобда 26% дан ортиқ бюджет маблағларини тежашга тенг келади. *Хулоса*. Хроник нейропатик оғриқ синдроми ташхислаш ва даволаш бўйича персоналлаштирилган схема қўлланилиши: беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади; умр давомийлигини узайтиришга хизмат қилди; соғлиқни сақлаш тизимида молиявий ресурслардан фойдаланишни оптималлаштирди.

*Учинчи илмий янгилик* амалиётга жорий этилди: Диссеминацияланган сут беши саратони ва хроник нейропатик оғриқ синдроми билан оғриган беморларда паст дозали қўшма анальгетик терапия (морфин + габапентин + амитриптилин + лидокаин пластири) қўлланишининг самарадорлиги исботланди. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши*: 2025 йил 25 августдаги №67-сонли буйруқ – Самарқанд давлат тиббиёт университети; 2025 йил 4 июлдаги №70-Т-сонли буйруқ – Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали; 2024 йил 18 июлдаги №54-сонли буйруқ – Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали. *Ижтимоий самарадорлик* Қўшма терапия қўлланилиши қўйидагиларга эришиш имконини берди: беморлар ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилаш; фаол ҳаёт давомийлигини ошириш; оғриқ интенсивлигини ВАШ бўйича 4,6 баллга пасайтириш; опиоидларни узоқ муддат қўллаш билан боғлиқ асоратларнинг камайиши.

*Иқтисодий самарадорлик* комбинацияланган схемалар қўлланилиши натижасида: опиоид анальгетиклар дозаси қисқарди; ноҳўя таъсирлар сони пасайди; стационарда даволаниш муддати қисқарди. Бу йиллик ҳисобда харажатларни 25,4% га камайтириш имкониятини берди. *Хулоса*. Диссеминацияланган сут беши саратони ва хроник нейропатик оғриқ синдроми билан оғриган беморларда персоналлаштирилган паст дозали

қўшма терапия схемалари ўзини клиник жиҳатдан самарали ва хавфсиз усул сифатида кўрсатди. Шу сабабли, ушбу ёндашувни паллиатив онкологик ёрдам шароитида оғриқсизлантиришнинг алтернатив ва мақбул варианты сифатида тавсия қилиш мумкин.

*Тўртинчи илмий янгилик* амалиётга жорий этилди: Диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморларда нейропатик оғриқ синдроми оғирлигини баҳолашда локал кўрсаткичлар (клиник шкалалар ва НЕЙРО-РМЖ анкета натижалари) ҳамда системавий кўрсаткичлар (S100β, IL-6, TNF-α, CRP)ни комплекс равишда аниқлашнинг аҳамияти исботланди. Бу клиник кечиш хусусиятларини баҳолаш ва ҳаёт сифатини прогноз қилишда муҳим аҳамият касб этади. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши*: 2025 йил 25 августдаги №67-сонли буйруқ – Самарқанд давлат тиббиёт университети; 2025 йил 4 июлдаги №70-Т-сонли буйруқ – Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали; 2024 йил 18 июлдаги №54-сонли буйруқ – Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро филиали. *Ижтимоий самарадорлик* Персоналлаштирилган алгоритмнинг жорий этилиши: оғир асоратлар частотасини камайтиришга, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга, фаол ҳаёт давомийлигини оширишга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлик* биомаркер мониторинги ва индивидуаллаштирилган терапия схемаларини қўллаш натижасида: 12 ой ичида харажатлар 26,7% га камайди; республика миқёсида, 50 ва ундан ортиқ оғир нейропатик оғриқ синдромига эга беморларни даволашда, йиллик ҳисобда 40 млн сўмдан ортиқ иқтисодий самара кузатилди. *Хулоса* клиник баҳолаш ва биомаркер мониторингини уйғунлаштирган персоналлаштирилган ёндашув: терапия самарадорлигини оширди, госпитализация муддатларини қисқартирди, хавфсизлик профилини қўллаб-қувватлади. Келгуси тадқиқотлар учун истиқболли йўналиш – классик анальгезияни янги таргетли ва иммуно-модулятор воситалар билан комбинацияда қўллаш имкониятларини ўрганиш орқали хроник оғриқни назорат қилишни кучайтириш.

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2025 йил 14 сентябрдаги №9343-сонли хати тақдим этилган. Ушбу хатда К.А. Рахмоновнинг «Диссеминациялашган сут беши саратонида кузатиладиган сурункали нейропатик оғриқ синдромини медикаментоз даволашнинг дифференциал ёндашувини такомиллаштириш» мавзусидаги диссертацион тадқиқоти доирасида ишлаб чиқилган тўртта илмий янгиликни Ўзбекистон Республикасидаги бошқа онкологик ва паллиатив тиббиёт муассасалари амалиётига жорий этиш масаласи баён этилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи боби икки кичик бобдан иборат бўлиб, диссеминациялашган сут беши саратонида кузатиладиган сурункали нейропатик оғриқ синдромини медикаментоз даволашнинг дифференциал ёндашуви бўйича адабиётлар таҳлилинини ўз ичига олган. Бунда синдромнинг патогенези, клиник кўринишлари, ташхислаш усуллари, фармакотерапевтик стратегиялари ва замонавий терапевтик ёндашувлар муҳокама қилинган. Шу билан бирга, мавжуд тадқиқотлардаги баҳсли ва ҳал этилмаган масалалар қайд этилган, амалда қўлланилаётган диагностика ва даволаш усуллари афзалликлари ва чекловлари таҳлил қилинган. Ушбу таҳлил замонавий клиник амалиётда сурункали нейропатик оғриқ синдромини индивидуаллаштирилган фармакологик терапия орқали оптимал бошқариш имкониятларини аниқлашга хизмат қилган.

Бобда таҳлил қилинган адабиётлар асосида умумлаштирилган хулосалар чиқарилган ва диссертация мавзусини илмий жиҳатдан асослашга хизмат қилган.

Диссертациянинг «**Диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморларда нейропатик оғриқ синдромини тадқиқ этиш**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифланган.

Тадқиқот 2023 йил февралдан 2025 йил февралга қадар Самарқанд вилояти ҳудудлараро хосписи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали базасида олиб борилган. Тадқиқотга 18 ёшдан 75 ёшгача бўлган, гистологик жиҳатдан тасдиқланган диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган ва

визуал-аналог шкала (ВАШ) бўйича оғриқ интенсивлиги  $\geq 3$  балл бўлган аёллар киритилган, оғир ҳамроҳ патологиялари, рухий бузилишлари, психотроп препаратларни қабул қилиши ёки сўровнома саволларини мустақил тўлдира олмаслик каби ҳолатлар чиқариш мезони сифатида белгиланган. Жами 110 нафар бемор оғриқ синдромининг устувор компонентига қараб уч гуруҳга ажратилган: асосан нейропатик оғриқ компоненти устувор бўлганлар (n=52), асосан ноцицептив оғриқ компоненти устувор бўлганлар (n=41) ва аралаш турдаги оғриқ синдроми бўлганлар (n=17) (жадвал 1). Беморларни гуруҳларга ажратиш DN4 сўровномаси натижалари ва оғриқ синдромининг клиник хусусиятларини баҳолашга асосланган.

Тадқиқотда биомаркерлар даражаси иммунофермент таҳлил (ИФА) усули билан аниқланган. Шу жараёнда қуйидаги биомаркерлар концентрацияси белгиланган: S100 оксиди, интерлейкин-6 (IL-6), С-реактив оксид (СРБ) ва ўсма некрози фактори альфа (TNF- $\alpha$ ).

### 1-жадвал

#### Сут беzi саратонининг молекуляр-биологик подтиплари бўйича беморларнинг тақсимланиши

Молекуляр подтип	Гуруҳ 1 (n=52)	Гуруҳ 2 (n=41)	Гуруҳ 3 (n=17)	p-value
Luminal A, n (%)	18 (34,6)	15 (36,6)	6 (35,3)	0,978
Luminal B, n (%)	16 (30,8)	13 (31,7)	5 (29,4)	0,984
HER2+, n (%)	10 (19,2)	7 (17,1)	3 (17,6)	0,962
Triple negative (Basal-like), n (%)	8 (15,4)	6 (14,6)	3 (17,6)	0,953

Сут беzi саратонининг молекуляр-биологик подтиплари бўйича беморларнинг тақсимоти таҳлил қилиниб, гуруҳлар орасида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади ( $p > 0,05$ ). Барча гуруҳларда асосан люминал подтиплар (Luminal A ва Luminal B) устувор бўлиб, бу сут беzi саратонининг ушбу подтиплари тарқалишининг умумий популяцион учрашига мувофиқ келди. Метастатик ўчоқлар жойлашиши бўйича тақсимот ҳам гуруҳлар ўртасида ўхшаш бўлиб, статистик аҳамиятли фарқлар қайд этилмади ( $p > 0,05$ ). Барча гуруҳларда энг кўп кузатилган метастазлар суяклар (68,3–76,5%), лимфа тугунлари (58,8–61,0%) ва ўпкада (36,5–41,2%) аниқланган.

Тадқиқот гуруҳларининг демографик ва клиник кўрсаткичлари таҳлил қилиниб, уларнинг хусусиятлари янада тўлиқроқ тавсифланган (жадвал 2).

### 2-жадвал

#### Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг демографик ва клиник хусусиятлари

Кўрсаткичлар	Гуруҳ 1 (n=52)	Гуруҳ 2 (n=41)	Гуруҳ 3 (n=17)	p-value
Ёш, йил (M $\pm$ SD)	58,4 $\pm$ 9,7	56,9 $\pm$ 10,2	59,3 $\pm$ 8,9	0,637
Тана масса индекси, кг/м <sup>2</sup> (M $\pm$ SD)	27,3 $\pm$ 4,8	26,8 $\pm$ 5,1	28,1 $\pm$ 4,5	0,582
Касаллик давомийлиги, ой (Me [Q1; Q3])	24 [16; 38]	22 [14; 36]	26 [18; 40]	0,421

Ташхис қўйилган пайтдан метастазлар аниқлангунигача бўлган вақт, ой (Ме [Q1; Q3])	18 [10; 28]	16 [9; 26]	19 [11; 30]	0,384
ECOG шкаласи бўйича статус, n (%)				0,753
0–1	31 (59,6)	26 (63,4)	9 (52,9)	
2	16 (30,8)	12 (29,3)	6 (35,3)	
3	5 (9,6)	3 (7,3)	2 (11,8)	
Ҳамроҳ касалликлар, n (%)				
Артериал гипертензия	28 (53,8)	21 (51,2)	10 (58,8)	0,862
2-тур қандли диабет	9 (17,3)	7 (17,1)	3 (17,6)	0,998
Ишемик юрак касаллиги	13 (25,0)	10 (24,4)	5 (29,4)	0,912
Сурункали обструктив ўпка касаллиги	6 (11,5)	4 (9,8)	2 (11,8)	0,953
Остеопороз	15 (28,8)	11 (26,8)	5 (29,4)	0,973

Тадқиқот гуруҳларининг демографик ва клиник кўрсаткичлари таҳлил қилиниб, гуруҳлар орасида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмаган ( $p > 0,05$ ). Беморларнинг ўртача ёши  $56,9 \pm 10,2$  дан  $59,3 \pm 8,9$  йилгача бўлган, тананинг масса индекси  $26,8 \pm 5,1$ – $28,1 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этган. Касаллик давомийлигининг медианаси 22 [14;36]–26 [18;40] ой оралиғида ўзгарган. Кўпчилик беморларда ECOG шкаласи бўйича қониқарли функционал статус (0–1 балл) қайд этилган. Энг кўп учраган ҳамроҳ касалликлар қаторидан артериал гипертензия (51,2–58,8%), остеопороз (26,8–29,4%) ва ишемик юрак касаллиги (24,4–29,4%) бўлган.

Оғриқ синдромини баҳолаш учун визуал-аналог шкала (ВАШ), нейропатик оғриқ компонентларини аниқлаш учун DN4 сўровномаси, оғриқнинг ҳаёт сифатини чеклаш даражасини баҳолаш учун Brief Pain Inventory (BPI) ҳамда умумий ҳаёт сифатини баҳолаш учун SF-36 сўровномаси қўлланилган. Баҳолаш тадқиқотга киритилган ва кейинги 3, 6, 12 ҳамда 24 ойлик кузатиш босқичларида такрорланган.

Аниқланган методологик чекловларга эътибор қаратилган ҳолда, махсус сўровнома ишлаб чиқилган. У мавжуд диагностик инструментларнинг кучли ва заиф жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда комплекс тузилишга эга. Сўровнома жами 20 пунктдан иборат бўлиб, шундан 16 та пункт бемор томонидан тўлдирилган, 4 та пункт эса шифокор томонидан объектив баҳолаш учун мўлжалланган ва «Диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморларда нейропатик оғриқни дифференциация қилиш сўровномаси (НЕЙРО-РМЖ)» деб номланган.

**Қисм I:** Бемор учун саволлар (16 пункт)

А бўлими: Оғриқнинг интенсивлиги ва локализацияси (4 пункт)

Ҳозирги пайтдаги оғриқ интенсивлигинингизи 0 дан 10 гача шкалада баҳоланг, бу ерда 0 —

оғриқ йўқ, 10 — тоқат қилиб бўлмайдиган оғриқ.

Рақамли шкала: 0–10

Сўнгги 7 кун ичидаги энг кучли оғриқ интенсивлигинингизи 0 дан 10 гача шкалада баҳоланг.

Рақамли шкала: 0–10

Танангиз суратида оғрик сезилган жойларни белгиланг ва энг кучли оғрикни сезган жойни айлантириб кўрсатинг.

Тана схемаси (олд ва орқа томон) белгилаш учун

Оғрик ўсма ёки метастаз худудидан ташқарига тарқаладими?

- Йўқ
- Ҳа, озгина
- Ҳа, кучли
- Жавоб бериш қийин

В бўлими: Оғрик характери (6 пункт)

5. Оғрик соҳасида қуйидагилардан қайсинидир ҳис қиласизми? (мос келадиган барча жавобларни белгиланг)

- Ёниш
- Чимиллаш
- Ток ургандек
- Карахлаш
- «Мурашка» босиши
- Йўқ

6. Ушбу ноодатий ҳислар қанчалик кучли?

Рақамли шкала: 0–10

7. Оғрик сабабсиз, тўсатдан пайдо бўладими?

- Ҳеч қачон
- Камдан-кам
- Тез-тез
- Доимий

8. Оғрик кучаядими:

- Оғриқли соҳани энгил тегганда
- Оғриқли соҳани босганда
- Совуқ таъсирида
- Иссиқ таъсирида
- Йўқ

9. Карах бўлган жойда оғрик сезиладими?

- Йўқ
- Ҳа, озгина
- Ҳа, кучли

Жавоб бериш қийин

10. Оғрик характери кун давомида ўзгарадими?

- Йўқ, доимий оғрик
- Ҳа, кечкурун кучаяди
- Ҳа, тунги пайт кучаяди
- Ҳа, эрталаб кучаяди
- Бошқа: \_\_\_\_\_

С бўлими: Оғрикнинг ҳаёт сифатга таъсири (6 пункт)

11. Оғрик уйкуга қандай таъсир қилади?

- Таъсир қилмайди
- Озгина қийналаман
- Жуда қийналаман
- Уйку умуман мумкин эмас

12. Оғрик кундалик фаолиятингизга қандай таъсир қилади?

- Таъсир қилмайди
- Озгина чеклайди
- Жиддий чеклайди
- Умуман имкон бермайди

13. Оғрик кайфиятингизга таъсир қиладими?

- Йўқ
- Вақти-вақти билан асабийлик пайдо қилади
- Доимий асабийлик ёки тушкунликка олиб келади
- Кучли хавотир ёки депрессияга олиб келади

14. Оғриқсизлантирувчи дори воситалари қанчалик самарали?

- Тўлиқ йўқотади
- Жуда камайтиради
- Озгина камайтиради
- Деярли ёрдам бермайди

15. Дори воситаларидан ташқари қайси усуллар оғрикни камайтиради? (мос келадиган барчасини белгиланг)

- Совуқ
- Иссиқ
- Массаж

- Танани ўзгартириш
- Эътиборни чалғитиш
- Ёрдам бермайди
- Бошқа: \_\_\_\_\_

16. Оғриқ яқинларингиз билан мулоқот қилишингизга қай даражада халал беради?

- Умуман халал бермайди
- Озгина халал беради
- Жиддий чеклайди
- Имкон бермайди

**Қисм II: Шифокор баҳоси (4 пункт)**

17. Оғриқ соҳасида асаб тизими шикастланишининг объектив белгилари:

- Йўқ
- Мушакларнинг локал атрофияси
- Терида трофик ўзгаришлар
- Тери ранги ўзгариши
- Шиш
- Бошқа: \_\_\_\_\_

18. Оғриқ соҳасида тактил ҳис қилиш ҳолати:

- Нормал
- Гипестезия (пасайган)
- Гиперестезия (ошган)
- Аллодиния (нооғриқ таъсирда оғриқ сезиш)
- Анестезия (умуман йўқ)

19. Оғриқ соҳасида ҳарорат ҳис қилиш ҳолати:

- Нормал
- Совуққа сезиш пасайган
- Иссиққа сезиш пасайган
- Умуман йўқ
- Парадоксал (иссиқни совуқ деб ҳис қилиш ёки аксинча)

20. Оғриқ локализацияси асаблар ёки дерматомлар тарқалишига қанчалик мос келади?

- Мос келмайди
- Қисман мос келади
- Тўлиқ мос келади
- Бир нечта асаблар иннервациясига мос

Баллар ҳисоблаш тизими

Қисм I (бемор саволлари):

Саволлар 1, 2, 6: тўғридан-тўғри балл (0–10)

Саволлар 3, 15: балл билан баҳоланмайди, сифатли баҳолаш учун

Саволлар 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16: симптом кучига қараб 0–3 балл

Савол 5: ҳар бир белгиланган симптом учун 1 балл (максимум 5 балл)

Қисм II (шифокор баҳоси):

Саволлар 17–20: белгиланган аломат кучига қараб 0–3 балл

Натижаларни интерпретация қилиш:

0–15 балл: нейропатик оғриқ эҳтимоли паст

16–30 балл: нейропатик оғриқ эҳтимоли ўртача

31–45 балл: нейропатик оғриқ эҳтимоли юқори

>45 балл: нейропатик оғриқ эҳтимоли жуда юқори

НЕЙРО-РМЖ сўровномаси бемор биринчи марта оғриқдан шикоят қилганида, оғриқ синдромининг хусусияти ўзгарганида ва амалга оширилаётган терапия самарадорлигини мунтазам мониторинг қилиш мақсадида қўлланиши тавсия этилади. У нейропатик оғриқ компонентларини ўз вақтида аниқлаш ва оғриқсизлантириш терапиясини оптималлаштириш

имконини беради ҳамда диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморлар ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилайти.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

**Диссертациянинг учинчи боби «Онкологик беморларда нейропатик оғриқни диагностика қилиш усуллариининг таққослама таҳлили»** деб номланиб, унда онкологик беморларда нейропатик оғриқни баҳолаш учун тўртта валидизация қилинган инструментнинг таққослама таҳлили амалга оширилган: DN4 (Douleur Neuropathique 4), LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire) ҳамда диссеминацияланган сут беши саратони билан оғриган беморлар учун махсус ишлаб чиқилган НЕЙРО-РМЖ сўровномаси. Текширилган танланманинг демографик ва клиник кўрсаткичлари шундан иборат: беморларнинг ўртача ёши  $58,4 \pm 12,7$  йил, аёллар ва эркаклар нисбати 64:46. Оғриқ турлари бўйича тақсимот эса қуйидагича: нейропатик оғриқ 52 беморда (47,3%), ноцицептив оғриқ 41 беморда (37,3%) ва аралаш оғриқ 17 беморда (15,4%) аниқланган.

DN4 қўлланиш натижалари. Нейропатик оғриқ гуруҳида DN4 бўйича ўртача балл  $6,2 \pm 1,8$  ни ташкил қилган, бу кўрсаткич ноцицептив оғриқ гуруҳида қайд этилган  $2,1 \pm 1,4$  баллдан статистик аҳамиятли равишда юқори бўлган ( $p < 0,001$ ). Стандарт чегара қиймати  $\geq 4$  балл қўлланилганда сезгирлик 84,6% ни ташкил қилган (52 бемордан 44 таси), махсуслик эса 87,8% бўлган (41 бемордан 36 таси). Шунингдек, аралаш оғриқ гуруҳида ижобий натижа 17 бемордан 14 тасида (82,4%) қайд этилган.

LANSS қўлланиш натижалари. LANSS шкаласи бўйича ўртача қийматлар қуйидагича бўлган: нейропатик оғриқ гуруҳида –  $16,8 \pm 4,2$  балл, ноцицептив оғриқ гуруҳида –  $7,3 \pm 3,1$  балл ( $p < 0,001$ ). Чегара қиймати  $\geq 12$  баллда сезгирлик 88,5% ни ташкил қилган (52 бемордан 46 таси), махсуслик эса 82,9% ни ташкил қилган (41 бемордан 34 таси). Шу билан бирга, ноцицептив оғриқли 7 беморда (17,1%) ёлгон-ижобий натижа қайд этилган.

NPQ қўлланиш натижалари. NPQ бўйича умумий балл нейропатик оғриқ гуруҳида  $52,7 \pm 18,3$ , ноцицептив оғриқ гуруҳида эса  $21,4 \pm 12,6$  ни ташкил қилган ( $p < 0,001$ ). Чегара қиймати  $> 36$  баллда сезгирлик 80,8% ни ташкил қилган (52 бемордан 42 таси), махсуслик эса 85,4% ни ташкил қилган (41 бемордан 35 таси). Энг дискриминатив дескрипторлар қуйидагилар бўлган: “ёниш” (ўртача балл  $7,2 \pm 2,8$  vs  $1,8 \pm 2,1$ ), “чимиллаш” ( $6,8 \pm 3,1$  vs  $2,3 \pm 2,4$ ) ва “ток ургандек ҳис” ( $5,9 \pm 3,4$  vs  $0,7 \pm 1,2$ ).

НЕЙРО-РМЖ қўлланиш натижалари. НЕЙРО-РМЖ сўровномаси тадқиқот танланмаси ичида энг юқори диагностик аниқлик кўрсаткичларини намоён қилган. Нейропатик оғриқ гуруҳида ўртача умумий балл  $38,4 \pm 8,7$ , ноцицептив оғриқ гуруҳида эса  $16,2 \pm 6,3$  ни ташкил қилган ( $p < 0,001$ ). Оптимал чегара қиймати  $\geq 28$  баллда сезгирлик 92,3% ни ташкил қилган (52 бемордан 48 таси), махсуслик эса 90,2% га эришилган (41 бемордан 37 таси). Диагностик сўровномасининг қийматини объектив баҳолаш учун ROC-

таҳлил ўтказилиб, характеристик қия чизиклар тузилган ва қия остидаги майдон (AUC) ҳисобланган (жадвал 3).

**3-жадвал**

**Диагностик сўровномаларнинг операцион характеристикалари**

Сўровнома	Сезгирлик % (95% ДИ)	Хослик% (95% ДИ)	PPV %	NPV %	AUC (95% ДИ)	p-value
DN4	84.6 (72.5-93.1)	87.8 (73.8-95.9)	88.0	84.1	0.862 (0.785-0.939)	<0.001
LANSS	88.5 (76.6-95.6)	82.9 (68.3-92.8)	86.8	85.0	0.857 (0.779-0.935)	<0.001
NPQ	80.8 (67.5-90.4)	85.4 (70.8-94.4)	87.5	77.8	0.831 (0.748-0.914)	<0.001
НЕЙРО- РМЖ	92.3 (81.5-97.9)	90.2 (76.9-97.3)	92.3	90.2	0.913 (0.854-0.972)	<0.001

*Изоҳ: PPV – ижобий прогностик қиймат; NPV – салбий прогностик қиймат; AUC – ROC-қия остидаги майдон; 95% ДИ – 95% ишончли интервал.*

Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, сўровномалар орасида ўртача мусбат корреляция аниқланган: DN4 ва LANSS ўртасида ( $r=0,742$ ;  $p<0,001$ ), DN4 ва NPQ ўртасида ( $r=0,681$ ;  $p<0,001$ ), LANSS ва NPQ ўртасида ( $r=0,698$ ;  $p<0,001$ ). Энг юқори корреляция НЕЙРО-РМЖ ва DN4 ( $r=0,823$ ;  $p<0,001$ ) ўртасида қайд этилган, бу эса махсус сўровноманинг яхши конвергент валиддигига эга эканлигини тасдиқлади.

Олинган натижалар тадқиқот гуруҳлари орасида S100β концентрациясида статистик аҳамиятли фарқли эканлигини кўрсатди. Нейропатик оғриқли беморлар гуруҳида ( $n=52$ ) S100β даражаси медианаси 0,087 мкг/л (интерквартиль оралик 0,064–0,125 мкг/л) ни ташкил қилган, бу кўрсаткич ноцицептив оғриқли беморлар гуруҳидаги ( $n=41$ ) кўрсаткичдан (0,041 мкг/л; 0,032–0,058 мкг/л) анча юқори бўлган ( $p<0,001$ , Mann-Whitney U тести). Cohen's d бўйича эффект ҳажми 1,84 ни ташкил қилиб, гуруҳлар орасида кескин фарқ мавжудлигини кўрсатган.

Аралаш турдаги оғриқ гуруҳидаги беморларда ( $n=17$ ) S100β медианаси 0,073 мкг/л (0,051–0,096 мкг/л) ни ташкил қилган ва нейропатик ҳамда ноцицептив оғриқ кўрсаткичлари орасида оралик ҳолатни эгаллаган. Нейропатик оғриқ гуруҳи билан фарқ статистик аҳамиятга эга бўлмаган ( $p=0,184$ , Mann-Whitney U), аммо ноцицептив оғриқ гуруҳи билан фарқлар статистик аҳамиятли бўлган ( $p=0,003$ ).

**4-жадвал**

**Тадқиқот гуруҳларида биомаркерлар даражалари**

Кўрсаткичлар	Нейропатик оғриқ ( $n=52$ )	Ноцицептив оғриқ ( $n=41$ )	Аралаш оғриқ ( $n=17$ )	p- value*
S100β, мкг/л	0.087 (0.064-0.125)	0.041 (0.032-0.058)	0.073 (0.051-0.096)	$p<0,001$

IL-6, пг/мл	18.4 (12.7-26.8)	8.2 (5.4-12.1)	14.6 (9.8-21.3)	p<0,001
TNF- $\alpha$ , пг/мл	12.8 (8.9-18.2)	6.4 (4.1-9.7)	10.1 (7.2-14.5)	p<0,001

Изоҳ: маълумотлар медиана (интерквартиль оралиқ) кўринишида берилган; p-value Kruskal–Wallis критерийси ёрдамида ҳисобланган.

Интерлейкин-6 (IL-6) таҳлили тадқиқот гуруҳлари орасида энг яққол фарқларни кўрсатди. Нейропатик оғриқ гуруҳида медиан концентрация 18,4 пг/мл (интерквартиль оралиқ 12,7–26,8 пг/мл)ни ташкил қилган, бу ноцицептив оғриқ гуруҳидаги кўрсаткичдан анча юқори бўлган — 8,2 пг/мл (5,4–12,1 пг/мл; p<0,001, Mann–Whitney U тести). Эффе́кт ҳажми  $\eta^2=0,412$  ни ташкил қилиб, фарқлар катта амалий аҳамиятга эғалигини кўрсатган.

Шунингдек, ўсма некрози омили- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ҳам статистик аҳамиятли фарқларни намоён қилди. Нейропатик оғриқ гуруҳида медиан концентрация 12,8 пг/мл (8,9–18,2 пг/мл), ноцицептив оғриқ гуруҳида эса 6,4 пг/мл (4,1–9,7 пг/мл) бўлган (p<0,001, Mann–Whitney U). Cohen's d бўйича эффе́кт ҳажми 1,52 ни ташкил қилиб, гуруҳлар орасида сезиларли фарқлар мавжудлигини кўрсатган.

ROC-таҳлил натижалари шуни кўрсатдики: S100 $\beta$  биомаркери учун AUC = 0,891 (95% ДИ: 0,828–0,954; p<0,001). Оптимал чегаравий қиймати 0,065 мкг/мл бўлиб (Youden индекси = 0,692), сезгирлик 84,6% (95% ДИ: 72,5–93,1%), махсуслик 84,6% (95% ДИ: 70,7–93,5%) ни ташкил этган. PPV – 88,0%, NPV – 80,5% бўлган. IL-6 учун AUC = 0,876 (95% ДИ: 0,808–0,944; p<0,001). Оптимал чегаравий қиймати 12,5 пг/мл бўлган, сезгирлик 82,7% (95% ДИ: 70,2–91,4%), махсуслик 85,4% (95% ДИ: 71,6–94,1%), Youden индекси эса 0,681 ни ташкил қилган. TNF- $\alpha$  учун AUC = 0,834 (95% ДИ: 0,757–0,911; p<0,001). Оптимал чегаравий қиймати 8,7 пг/мл бўлиб, сезгирлик 78,8% (95% ДИ: 65,3–88,9%), махсуслик 80,5% (95% ДИ: 65,1–91,2%) ни ташкил этган, Youden индекси эса 0,593 ни ташкил қилган.

Ушбу натижалар тадқиқот давомида S100 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  биомаркерларининг нейропатик оғриқни аниқлашда юқори диагностика самарадорлигига эга эканлигини кўрсатди (жадвал 5).

## 5-жадвал

### Биомаркерларнинг операцион характеристикалари

Биомаркер	AUC (95% ДИ)	Сезгирлик	% (95% ДИ)	СХослик	% (95% ДИ)
S100 $\beta$	0.891 (0.828-0.954)	84.6 (72.5-93.1)	84.6 (70.7-93.5)	88.0	80.5
IL-6	0.876 (0.808-0.944)	82.7 (70.2-91.4)	85.4 (71.6-94.1)	89.6	76.1
TNF- $\alpha$	0.834 (0.757-0.911)	78.8 (65.3-88.9)	80.5 (65.1-91.2)	85.4	71.7

*Изоҳ: PPV – ижобий прогностик қиймат; NPV – салбий прогностик қиймат.*

Оғриқ интенсивлиги ва функционал бузилишлар билан корреляцион таҳлил ўтказилган. Оғриқ интенсивлиги ЧРШ (0–10 балл) орқали баҳоланган. Нейропатик оғриқ гуруҳида S100 $\beta$  даражаси ва оғриқ интенсивлиги ўртасида ўртача мусбат корреляция аниқланган ( $r=0,542$ ;  $p<0,001$ , Spearman критерийси). IL-6 учун корреляция биров пастроқ бўлиб,  $r=0,478$  ( $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  учун эса  $r=0,423$  ( $p=0,002$ ) кўрсаткичлари қайд этилган. Шунингдек, функционал бузилишлар Бартел индекси ва EORTC QLQ-C30 ҳаёт сифат шкаласи асосида таҳлил қилинган. S100 $\beta$  даражаси Бартел индекси билан салбий корреляция кўрсатиб,  $r=-0,456$  ( $p<0,001$ ) ни ташкил қилган, бу биохимик нейропатия маркерлари ва беморлардаги функционал чекловлар ўртасида боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлаган.

Кўп омилли таҳлил натижалари кўрсатганидек, кўп қаторли чизиқли регрессияни қўллаш натижасида S100 $\beta$  даражасининг энг муҳим предикторлари оғриқ тури ( $\beta=0,412$ ;  $p<0,001$ ), оғриқ интенсивлиги ( $\beta=0,287$ ;  $p=0,003$ ) ва симптомлар давомийлиги ( $\beta=0,198$ ;  $p=0,041$ ) эканлиги аниқланган. Модель ўзгарувчи дисперсиясининг 54,7%ни тушунтирган ( $R^2=0,547$ ;  $p<0,001$ ), бу таҳлил натижаларининг юқори илмий ишончилигини кўрсатган. Шунингдек, онкологик беморларда нейропатик оғриқнинг мустақил предикторларини аниқлаш мақсадида бинар логистик регрессия усули қўлланилган. Солиштирма таҳлил натижасида нейропатик оғриқнинг энг асосий предиктори S100 $\beta$  даражаси экани аниқланган (OR = 6,34; 95% ДИ: 2,83–14,21;  $p<0,001$ ), бу эса нейропатик жараёнларда орқа мия глиал хужайраларининг фаоллашувини акс эттирган. S100 $\beta$  концентрациясининг ҳар 1 нг/мл га ошиши нейропатик оғриқ ривожланиш эҳтимолини 6,34 мартага оширган. Шу билан бирга, IL-6 концентрацияси ҳам нейропатик оғриқ билан статистик аҳамиятли боғлиқликни кўрсатган (OR = 1,09; 95% ДИ: 1,03–1,16;  $p=0,004$ ), бу ҳолат яллиғланишга қарши каскаднинг ноцицепторлар сезгирликни ошиши ва марказий оғриқ сезишнинг шаклланишига олиб келган. Шунингдек, НЕЙРО-РМЖ сўровномаси бўйича балллар ўртача предиктив қувватга эга бўлиб, ҳар бир қўшимча балл нейропатик оғриқ эҳтимолини 33% га оширган (OR = 1,33; 95% ДИ: 1,10–1,61;  $p=0,003$ ). TNF- $\alpha$  даражаси эса чегаравий статистик аҳамият кўрсатган ( $p=0,054$ ), бу уни асосий эмас, балки қўшимча предиктор сифатида инобатга олиш мумкинлигини кўрсатган.

Нейропатик оғриқни дифференциация қилиш мақсадида комплекс диагностик алгоритм ишлаб чиқилган бўлиб, у клиник, лаборатор ва инструментал диагностика усуллари интеграция қилувчи кўп босқичли қарор қабул қилиш тизими сифатида хизмат қилади (расм 1).

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

**«Сут беши саратони билан бемор аёлларда нейропатик оғриқни даволашда фармакологик ёндашувлар» номли диссертациянинг тўртинчи бобида 110 нафар диссеминацияланган сут беши саратони ва**

нейропатик оғриқ синдромига эга бемор аёлларда турли оғриқсизлантириш схемаларининг самарадорлигини баҳолаш бўйича проспектив рандомизация қилинган тадқиқот ўтказилган.

Тадқиқот дизайни 5та терапевтик гуруҳ (хар бири n=22) шакллантирилишини назарда тутган:

1. Морфин (монотерапия)
2. Морфин + Габапентин
3. Морфин + Лидокаинли пластр
4. Морфин + Клофелин
5. Морфин + Амитриптилин

#### 6-жадвал

##### Тадқиқот гуруҳларининг характеристикаси

Кўрсаткичлар	Гуруҳ 1	Гуруҳ 2	Гуруҳ 3	Гуруҳ 4	Гуруҳ 5
Ёш (M±SD)	58,4±9,7	57,6±10,2	59,1±8,8	58,9±9,3	58,2±9,5
Оғриқ интенсивлиги (ВАШ)	7,6±1,4	7,8±1,3	7,7±1,2	7,9±1,5	7,5±1,3
Оғриқ давомийлиги (ой)	24 [16;38]	22 [14;36]	25 [17;39]	23 [15;37]	24 [16;38]

Барча бешта кичик гуруҳ демографик ва клиник белгилари бўйича мутаносиб равишда шакллантирилган. Ўртача ёш кўрсаткичларидаги фарқлар (57,6±10,2 дан 59,1±8,8 ёшгача) ва оғриқ анамнезининг давомийлиги (22–25 ой) статистик жиҳатдан аҳамиятли эмаслиги тизимли оғишлар йўқлигини кўрсатган. Шунингдек, терапия бошланишидан аввал ВАШ бўйича оғриқ кучининг белгиланган даражаси (7,5±1,3 дан 7,9±1,5 баллгача) оғриқ синдромининг бир хил оғирлик даражасига ишора қилган. Старт кўрсаткичлари нафақат опиоидли оғриққа қарши монотерапияси, балки адъювант препаратлар — габапентиноидлар, антидепрессантлар, α2-адреномиметиклар ва маҳаллий анестетиклар билан қўшилган комбинациялар самарадорлигини тўғри солиштириш имконини берган (жадвал 7).

#### 7-жадвал

##### Диссеминацияланган сут беши саратони билан беморларда оғриқни бартараф этиш учун турли фармакологик стратегияларнинг самарадорлиги

Стратегия	ВАШ бўйича оғриқ интенсивлиги и 6 ойдан сўнг, M±SD	Δ ВАШ (0–6 ой), M	p-value (ANOVA)	Натижа ҳажми, Cohen's d	Ножўя таъсирлар, %	95% ИИ оғриқ пасайиши
Морфин	4,1±1,1	-3,1	<0,001	1,02	29,4	[2,5; 3,7]

Морфин + Габапентин	2,8±0,7	-4,6	<0,001	1,51	25	[3,9; 5,2]
Лидокаинли пластир	3,6±0,9	-3,5	0,002	1,16	7,1	[2,7; 4,3]
Клофелин	5,2±1,1	-2,1	0,037	0,63	24,6	[0,9; 3,3]

*Изоҳлар: ВАШ — оғриқ шкаласи бўйича ўртача пасайиш (ютуқ) 6 ой мобайнида; 95% ИИ — оғриқ интенсивлигининг ўртача фарқи учун ишончлилик интервали.*

Олти ойлик кузатув натижалари шуни кўрсатдики, оғриқ интенсивлиги энг сезиларли пасайиш морфин ва габапентин қўшилган терапия гуруҳида кузатилган (7,4±1,2 баллдан 2,8±0,7 баллгача;  $p<0,001$ , ANOVA; Cohen's  $d=1,51$ ; 95% ДИ: 3,9–5,2). Лидокаинли пластир билан даволанган гуруҳда оралик натижалар қайд этилган (7,1±1,1 дан 3,6±0,9 гача;  $p=0,002$ ), шу билан бирга, бу кўрсаткич морфин монотерапияси (7,2±1,3 дан 4,1±1,1;  $p<0,001$ ) ва клофелин қўлланиши (7,3±1,3 дан 5,2±1,1;  $p=0,037$ ) билан солиштирганда юқори анальгетик самарадорликни намоён этган. Морфин ва лидокаинли пластир гуруҳларида ВАШ ўртача қийматининг аста-секин пасайиши статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлган бўлса-да, қўшма терапия билан солиштирганда камроқ ифодаланган (6-ойдаги гуруҳлараро фарқ учун  $\eta^2=0,326$ ). Клофелин қўлланиши эса олти ойлик кузатув мобайнида минимал анальгетик таъсир кўрсатган, бу унинг мазкур нозологияда чекланган мақсадга мувофиқлигини тасдиқлаган. Шунингдек, клофелин фақат опиоид ва коанальгетик терапияга юқори рефрактер ҳолатларда захира препарати сифатида қўлланилиши мумкинлиги аниқланган ва унинг тайинланиши беморнинг индивидуал клинко-патологик профили контекстида баҳоланган. Бошланғич даврда гуруҳлар оғриқ даражаси бўйича ВАШ баллари жиҳатидан ўхшаш бўлиб, статистик жиҳатдан фарқланмаган ( $p=0,763$ ), ўртача кўрсаткичлар 7,6±1,4 дан 7,9±1,5 гача бўлган ва барча иштирокчиларда оғриқ синдромининг юқори даражаси аниқланган. Уч ойлик кузатувдан сўнг ишончли ўзгаришлар қайд этилган: оғриқ интенсивлиги барча гуруҳларда пасайган, энг кўп енгиллашиш морфин + габапентин (4,2±1,1), морфин + лидокаинли пластир (4,6±1,2) ва морфин + амитриптилин (4,8±1,3) гуруҳларида кузатилган. Даволаш самарадорлигининг статистик аҳамият даражаси  $p<0,001$  ни ташкил этган. Ярим йилдан кейин ҳам яхшиланиш тенденцияси сақланиб, энг паст ВАШ кўрсаткичи морфин + габапентин гуруҳида қайд этилган (3,1±1,0), бу адьювант терапия фондида нейропатик оғриқнинг барқарор пасайишини кўрсатган. Лидокаинли пластир ва амитриптилин гуруҳлари морфин монотерапиясига нисбатан статистик аҳамиятли устунликни намоён этган. Даволаш самарадорлиги  $\eta^2$  коэффиценти билан баҳоланганда, энг юқори кўрсаткич морфин + габапентин гуруҳида ( $\eta^2=0,412$ ), бироз пастроқ морфин + лидокаинли пластир ( $\eta^2=0,387$ ) ва амитриптилин ( $\eta^2=0,342$ ) гуруҳларида қайд этилган, бу

адьювант схема асосидаги терапиялар нейропатик оғриқ даражасига сезиларли клиник таъсир кўрсатганини тасдиқлаган.

Биомаркерларнинг (S100β, IL-6, TNF-α) бошланғич даражалари ва уларнинг динамикаси нейрон сигналлари узатилиши ҳамда нейронал шикастланиш даражасини акс эттириб, терапия самарадорлигини объектив баҳолашда муҳим ўрин эгаллаган. Комплекс терапия фонида S100β ва IL-6 даражаларининг морфин монотерапиясига нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли камайиши қайд этилган ( $p < 0,001$ ). Морфин + габапентин гуруҳи энг катта камайишни кўрсатган: S100β учун 45% гача, IL-6 учун 40% гача, бу эса кучли яллиғланишга қарши ва нейропротектор таъсирнинг мавжудлигини кўрсатган. Кўп омилли регрессия таҳлили натижаларига кўра, S100β даражаси анальгезияга ижобий жавобнинг энг муҳим предиктори эканлиги аниқланган ( $p < 0,001$ ). OR кўрсаткичига кўра, S100β концентрациясининг ҳар 1 нг/млга ошиши нейропатик оғриқ синдроми ривожланиш эҳтимолини 6,34 мартагача оширган. Шунингдек, IL-6 ҳам юқори башорат потенциалга эга эканлиги кўрсатилган (жадвал 8).

#### 8-жадвал

#### Нейропатик оғриқли беморларда турли терапия схемаларининг S100β ва IL-6 биомаркерлари даражалари динамикасига таъсири.

Даволаш гуруҳлари	S100β, мкг/л (M±SD)	S100β пасайиши, %	IL-6, пг/мл (M±SD)	IL-6 пасайиши, %	p-value (t-тест)
Морфин (монотерапия)	0,090±0,025	18	12,2±4,1	20	—
Морфин + Габапентин	0,060±0,018	45	7,3±2,5	40	0,005 / 0,008
Морфин + Лидокаинли пластр	0,072±0,022	30	9,0±3,1	26	0,025 / 0,032
Морфин + Клофелин	0,074±0,020	28	8,9±2,8	25	0,030 / 0,035
Морфин + Амитриптилин	0,075±0,019	25	9,3±2,9	24	0,035 / 0,040

Тадқиқотда S100β ва IL-6 биомаркерларининг бошланғич даражалари ва уларнинг динамикаси бешта терапевтик гуруҳда баҳоланди. Морфин + габапентин гуруҳида энг сезиларли камайиш кузатилган: S100β 0,060±0,018 мкг/л (45%), IL-6 7,3±2,5 пг/мл (40%), морфин монотерапиясида эса камайиш минимал бўлган (S100β 18%, IL-6 20%). Лидокаинли пластр, клофелин ва амитриптилин қўшилган гуруҳларда биомаркерлар 25–30% (S100β) ва 24–26% (IL-6) даражада редукция қилинган, бу натижалар статистик жиҳатдан аҳамият эга бўлган ( $p < 0,05$ ). Терапия асоратлари: когнитив бузилишлар 3–10%, жигар функцияси бузилишлари 6–11%, ошқозон-ичак асоратлари 16–18% оралиғида қайд этилган, дозани тузатиш энг кўп амитриптилин гуруҳида

(17%) ва энг кам морфин + габапентинда (8%) аниқланган. Бу натижалар габапентинни опиоид терапиясига қўшиш анальгетик самарадорликни сақлаб, асоратларни минималлаштиришини кўрсатган, амитриптилин ва клофелин қўлланганда эса қўшимча кузатув ва доза мослашуви талаб қилинган. Морфин + габапентин комбинацияси нейропатик компонент устун бўлган ҳолларда афзаллик берган, морфин + лидокаинли пластир маҳаллий нейропатия ва юзаки сезгирлик ошиши энг мақбул, морфин + клофелин энг кучли оғриқларда, морфин + амитриптилин эса аффектив бузилишлар ва яқин оғриқ даражасида самарали эканлиги аниқланган; шунингдек, танлов оғриқ фенотипи, жойлашуви ва индивидуал терапевтик жавобга асосланиши кераклиги қайд этилган (жадвал 9).

### 9-жадвал

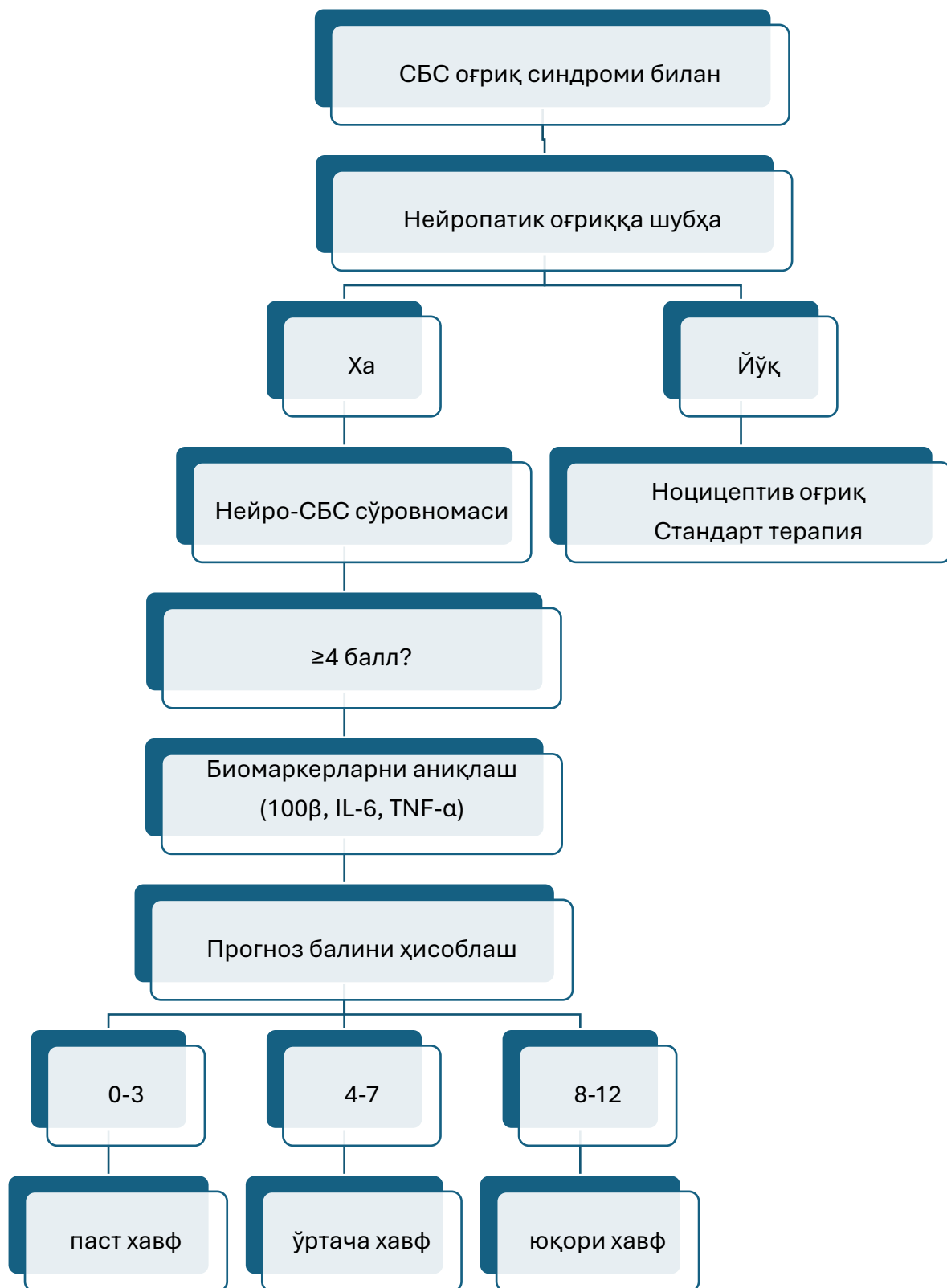
#### Нейропатик оғриқнинг турли шаклларида қўллаш алгоритми

Клиник ҳолат	Биринчи қатор	Альтернатива	Самарасизликда комбинация
Аллодиния, гипералгезия	Габапентин/Прегабалин	Морфин	Габапентин + Морфин
Юзаки локализацияланган оғриқ	Лидокаинли пластир	Морфин	Лидокаинли пластир + Морфин
Аралаш оғриқ синдроми	Морфин	Габапентин	Морфин + Амитриптилин/Габапентин
Ташвиш-депрессия устунлиги	Амитриптилин	Габапентин	Морфин + Амитриптилин
Марказий сенситизация	Клофелин	Морфин	Клофелин + Морфин

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

**Диссертациянинг «Хулоса»** бўлимида комбинацияланган анальгетик терапия самарадорлигини баҳолаш натижаларига кўра, морфин + габапентин комбинацияси энг юқори клиник самара кўрсатгани аниқланган. ВАШ кўрсаткичининг 4,6 баллга камайиши (95% CI [3,9; 5,2],  $p < 0,001$ ) ҳамда кучли эффект ҳажми (Cohen's  $d = 1,51$ ) қайд этилган. Нейрояллиғланиш биомаркерлари сезиларли даражада пасайиб, S100 $\beta$  45% га ( $p = 0,005$ ), IL-6 эса 40% га камайган, бу терапия самарадорлигининг объектив тасдиғини таъминлаган. Кўпфакторли регрессия таҳлилида S100 $\beta$  анальгетик жавобнинг асосий предиктори сифатида аниқланган (OR=6,34). Морфин + габапентин комбинацияси ноҳўя таъсирлар пастлиги билан ажралиб турган, габапентин эса резистент ва аффектив компонентли оғриқда энг юқори коанальгетик

потенциалга эга деб баҳоланган. Умуман, мультимодал ва индивидуаллаштирилган терапевтик ёндашув нейропатик оғриқни самарали назорат қилиш учун клиник жиҳатдан мақбул деб топилган.



**Расм 1. Диагностик алгоритм схемаси**

## ХУЛОСАЛАР

1. Онкологик беморларда нейропатик оғриқни дифференциал ташхислаш мақсадида махсус НЕЙРО-РМЖ диагностик сўровномаси ишлаб чиқилди ва юқори ташхисий самарадорликни намоён этди: сезгирлик – 92,3%, махсуслик – 90,2%, ROC-қия чизиғи остидаги майдон – 0,913 (95% ИШ: 0,854–0,972).
2. Нейропатик оғриқ билан боғлиқ биомаркерларнинг юқори диагностик аҳамияти аниқланиб, S100 $\beta$  (чегаравий қиймати 0,065 мкг/л, AUC 0,891), IL-6 (чегаравий қиймати 12,5 пг/мл, AUC 0,876) ва TNF- $\alpha$  (чегаравий қиймати 8,7 пг/мл, AUC 0,834) нейровоспалатор фаолликнинг ишончли биологик индикаторлари экани тасдиқланди. Шунингдек, кўп омилли прогностик модел ишлаб чиқилиб, унда S100 $\beta$  даражаси энг муҳим предиктор сифатида белгиланган (OR 6,34; 95% ИШ 2,83–14,21) ва нейропатик оғриқ синдроми ривожланиш эҳтимolini миқдорий баҳолаш имконини берди.
3. Адьювант препаратлар билан биргаликда қўлланилган комбинирланган анальгетик терапиянинг клиник самарадорлиги илмий асосда тасдиқланди ва энг самарали схема сифатида морфин + габапентин комбинацияси аниқланган бўлиб, у ВАШ бўйича оғриқ интенсивлигини 4,6 баллгача камайтирган (95% ИШ [3,9–5,2]) ва биомаркерлар динамикасининг ишончли пасайиши билан намоён бўлди: S100 $\beta$  – 45%, IL-6 – 40% ( $p=0,005$ ).
4. Оғриқ синдромининг патогенетик хусусиятлари ва биомаркерлар даражаларини ҳисобга олган ҳолда персоналлаштирилган анальгетик стратегия асослаб берилди ва комбинацияли терапияни танлаш (морфин + габапентин, морфин + лидокаинли пластр, морфин + амитриптилин) оғриқнинг клиник фенотипига мувофиқ амалга оширилиши лозимлиги кўрсатилди. Шу билан бирга, морфин + габапентин комбинацияси энг қулай хавфсизлик профилига эга схема сифатида қайд этилди: когнитив ножўя таъсирлар – 3%, гепатотоксиклик – 6%, ошқозон-ичак асоратлари – 10%.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ,  
ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**РАХМОНОВ КАМОЛ АМИНЖОНОВИЧ**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ  
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО  
НЕЙРОПАТИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ  
ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТАШКЕНТ – 2026**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.3.PhD/Tib3833**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.bgokim.uz](http://www.bgokim.uz)) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Рахимов Нодир Махамматкулович**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Алимходжаева Лола Тельмановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Набиева Умида Пулатжановна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

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

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01 при Научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Адрес: 100115, г.Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасой 17А. Тел.: (+99871) 203-11-03, факс: (+99871) 203-11-03; e-mail: [info@bgokim.uz](mailto:info@bgokim.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном Научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии зарегистрирован № \_\_\_\_). Адрес: 100115, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасой, 17А. Тел./Факс: (+99871) 203-11-03).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 года.  
(протокол реестра под номером \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.)

**Д.Ш. Полатова**  
Председатель Научного совета по  
присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

**Г.Б. Мамедова**  
Учёный секретарь Научного совета  
по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук

**Н.М. Джураева**  
Председатель научного семинара при  
Научном совете по присуждению  
учёных степеней, доктор  
медицинских наук, профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Согласно данным крупнейших исследовательских центров, «...рак молочной железы относится к ведущим причинам онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. На поздних стадиях и при диссеминированных формах заболевание, как правило, сопровождается развитием хронического нейропатического болевого синдрома, частота которого достигает 40–70%...»<sup>6</sup>. Более того, установлено, что в микросреде опухоли сложное взаимодействие иммунных компонентов, медиаторов воспаления и ангиогенных факторов играет ключевую роль в модификации биологии опухоли, определяя темпы её прогрессирования и формирование лекарственной резистентности. В совокупности эти данные подчёркивают необходимость дальнейшей оптимизации биомаркеров и совершенствования таргетных терапевтических подходов.

В мировом масштабе болевой синдром, наблюдаемый при диссеминированном раке молочной железы, рассматривается не только как клинически значимое патологическое состояние, но и как серьёзная социально-экономическая нагрузка. В связи с этим патогенез, диагностика и лечение данного состояния требуют комплексного, мультидисциплинарного подхода. Эффективный контроль боли является одним из ключевых критериев качества «...онкологической помощи, поскольку он напрямую влияет на течение заболевания, чувствительность к терапии и качество жизни пациентов...»<sup>7</sup>. Однако существующие фармакотерапевтические протоколы (опиоиды, антиконвульсанты, антидепрессанты и адъювантные средства) во многих случаях оказываются недостаточно эффективными, а развитие нежелательных лекарственных реакций и терапевтической резистентности подчёркивает необходимость создания новых клиничко-патогенетически обоснованных терапевтических стратегий.

В нашей стране поставлены ряд задач, направленных на развитие медицинской отрасли, адаптацию медицинской системы к мировым стандартам, профилактику соматических заболеваний среди различных слоев населения. Такие задачи, как: «...повышения эффективности, качества и доступности медицинской помощи, формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей диспансеризации, а также поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»<sup>8</sup> Основные задачи настоящего исследования включают клиничко-патогенетическое изучение хронического нейропатического болевого

---

6 World Health Organization. (2023). Ovary cancer. WHO Mortality Database.

7 Wang W. L., Hao Y. H., Pang X., et al. Cancer pain: Molecular mechanisms and management // Molecular Biomedicine. – 2025. – Vol. 6. – P.45.

8 Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

синдрома при диссеминированном раке молочной железы, а также совершенствование дифференцированного подхода к его медикаментозной терапии. Научные разработки в данном направлении имеют важное значение для вывода онкологии Узбекистана на уровень мировых стандартов, внедрения индивидуализированных терапевтических стратегий, а также для улучшения качества жизни и общего состояния здоровья пациентов.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит для выполнения задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 22 ноября 2024 года №УП-402 «О совершенствовании системы мер по контролю онкологических заболеваний среди женщин», от 28 января 2022 года №УП-60 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2022-2026 годы», от 25 мая 2021 года №УП-5124 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения», в № УП-5124 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года №ПП-215 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» а также в других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью<sup>9</sup>.

**Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>10</sup>.**

Диссеминированный рак молочной железы характеризуется высокой частотой развития болевого синдрома, в связи с чем его патогенетические особенности, вопросы диагностики и формирования прогноза являются объектом многочисленных научных исследований, проводимых в ряде ведущих научных центров и высших учебных заведений мира, в частности: University of Washington, University of California, University of Colorado, Harvard University, National Institutes of Health Bethesda (США); Université de Strasbourg (Франция); University of Helsinki (Финляндия); University of Genoa, University of Messina (Италия); University of Medicine and Pharmacy (Румыния); University of Recep Tayyip Erdogan (Турция); University of Guarulhos (Бразилия); University of Nagasaki (Япония); Ewha Womans University (Республика Корея); University of Québec (Канада); University of Belgrade (Сербия); University of Medical Sciences (Иран); Deakin University

<sup>9</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2024 йил 22 ноябр «Аёллар орасида онкологик касалликларни назорат қилиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-402-сонли Фармони

<sup>10</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.cdhb.health.nz](http://www.cdhb.health.nz), [www.kch.nhs.uk](http://www.kch.nhs.uk), [www.ub.edu](http://www.ub.edu), [www.mad.nyu.edu](http://www.mad.nyu.edu), [www.stanford.edu](http://www.stanford.edu), [www.columbia.edu](http://www.columbia.edu), [www.illinois.edu](http://www.illinois.edu), [www.wcm-3.unipv.it](http://www.wcm-3.unipv.it), [www.unipi.it](http://www.unipi.it), [u-paris.fr](http://u-paris.fr), [www.bg.ac.rs](http://www.bg.ac.rs), [www.ncagp.ru](http://www.ncagp.ru) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

(Австралия); в Самаркандском государственном медицинском университете (Узбекистан).

Исследования, посвящённые медикаментозной коррекции хронического нейропатического болевого синдрома при диссеминированном раке молочной железы, в настоящее время активно проводятся в ряде ведущих научных центров мира: в США (Johns Hopkins University, University of Washington, Harvard University, National Institutes of Health Bethesda) анализируются молекулярные и нейрофизиологические биомаркеры боли, включая белки семейства S100, IL-6, TNF- $\alpha$  и BDNF, что позволяет оценивать их прогностическую значимость и потенциал для индивидуализации терапии; в европейских центрах (King's College Hospital, University of Strasbourg, University of Helsinki, University of Genoa, University of Messina) исследуются сигнальные пути VEGF-A и TGF- $\beta$ , механизмы ангиогенеза и иммуновоспалительные компоненты опухолевой среды, ассоциированные с выраженностью болевого синдрома и прогрессированием опухоли; в университетах Азии и Латинской Америки (University of Nagasaki, Ewha Womans University, University of Guarulhos, University of Recep Tayyip Erdogan) изучаются клиничко-патогенетические особенности и дифференцированные схемы медикаментозной коррекции; одновременно в Самаркандском государственном медицинском университете разрабатывается интегративный подход, включающий анализ иммуно-молекулярных биомаркеров, ангиогенных сигнальных путей и стадии опухолевого процесса, что позволяет оптимизировать терапевтические схемы и повысить качество жизни пациентов.

Кроме того, исследователи University of Helsinki (Финляндия), University of Nagasaki (Япония) и Ewha Womans University (Республика Корея) провели серию исследований, направленных на оценку эффективности и профиля безопасности адьювантной медикаментозной терапии при хроническом нейропатическом болевом синдроме, развивающемся у пациентов с диссеминированным раком молочной железы. Полученные ими данные убедительно демонстрируют значимость индивидуализации терапевтических подходов с учётом клиничко-патогенетических характеристик, стадии опухолевого процесса и предшествующего лечебного опыта. Результаты исследований формируют фундаментальную научную базу для разработки современных дифференцированных стратегий медикаментозной коррекции хронического нейропатического болевого синдрома при диссеминированном раке молочной железы.

Полученные результаты формируют значимую научную основу для разработки современных, дифференцированных и индивидуализированных терапевтических подходов к медикаментозной коррекции хронического нейропатического болевого синдрома при диссеминированном раке молочной железы. Кроме того, такие подходы позволяют повысить эффективность проводимой терапии, снизить клиническую и социально-

экономическую нагрузку, связанную с болевым синдромом, а также существенно улучшить качество жизни пациентов. Тем самым данные исследования представляют собой важный шаг в направлении совершенствования оценки болевого синдрома, его прогностического анализа и оптимизации терапевтических стратегий при диссеминированном раке молочной железы.

**Степень изученности проблемы.** Хронический нейропатический болевой синдром при диссеминированном раке молочной железы встречается с высокой частотой, а его лечение, клиническое течение и влияние на качество жизни рассматриваются специалистами как серьёзная медико-социальная проблема (Smith J., 2018; Wang et al., 2020). Исследования, проведённые в различных странах мира, показали, что у 30–60 % пациентов с диссеминированным раком молочной железы наблюдаются компоненты хронической нейропатической боли, при этом в большинстве случаев болевой синдром недостаточно поддаётся стандартной терапии, а эффективность лечения остаётся низкой (Vera et al., 2019; Chen et al., 2021). В Узбекистане исследования по данной проблеме пока единичны, и в клинической практике отсутствуют устойчивые алгоритмы оценки боли, назначения индивидуализированной терапии и разработки дифференцированных подходов (Каххаров А.Ж., 2023).

В то же время зарубежные исследования сосредоточены на изучении патогенеза болевого синдрома при диссеминированном раке молочной железы, нейроиммунных механизмов его развития и профиля безопасности фармакотерапии, что создаёт научную основу для разработки современных дифференцированных подходов к лечению (King's College Hospital, Великобритания; University of Helsinki, Финляндия; Ewha Womans University, Республика Корея).

Исходя из вышеизложенного, разработка индивидуализированного и дифференцированного подхода к медикаментозному лечению хронического нейропатического болевого синдрома при диссеминированном раке молочной железы, а также оценка его эффективности и профиля безопасности представляется особенно актуальной.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской деятельности Самаркандского государственного медицинского университета в период 2023-2025 гг.

**Цель исследования:** повышение эффективности диагностики и лечения нейропатического болевого синдрома у пациентов с диссеминированным раком молочной железы за счёт разработки персонализированного алгоритма, включающего современные биомаркеры и фармакологические стратегии.

### **Задачи исследования:**

разработать специализированный опросник (НЕЙРО-РМЖ) для проведения дифференциальной диагностики нейропатической боли у пациентов с диссеминированным раком молочной железы;

определить диагностическую значимость биомаркеров S100 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  для идентификации нейропатического компонента боли с разработкой многофакторной прогностической модели, позволяющей выявлять нейропатическую боль на основе клинических и лабораторных критериев;

провести оценку эффективности комбинированных анальгетических схем с использованием различных адъювантных препаратов с учетом их влияния на динамику биомаркеров нейропатической боли;

обосновать выбор современных схем обезболивания на основе морфина в комбинации с габапентином, amitриптилином и лидокаиновым пластырем путем анализа их клинической эффективности и профиля нежелательных явлений с учетом патогенетических особенностей боли и уровня биомаркеров.

**Объектом исследования** являлось проведение проспективного когортного исследования на базе Самаркандского областного межрегионального хосписа и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в период с февраля 2023 по февраль 2025 года. В исследование было включено 110 пациенток, которые были распределены на три группы в зависимости от преобладающего компонента болевого синдрома: 1- группа (n=52): пациентки с преимущественно нейропатическим компонентом боли; 2 - группа (n=41): пациентки с преимущественно ноцицептивным компонентом боли; 3 - группа (n=17): пациентки со смешанным типом болевого синдрома. Распределение пациенток по группам осуществлялось на основании результатов опросника DN4 и клинической оценки характера болевого синдрома.

**Предмет исследования:** для достижения цели исследования и выполнения поставленных задач был применён комплекс современных методов: морфологический анализ, иммунологические методы исследования, а также методы обработки статистических данных.

**Методы исследования:** были определены концентрации следующих биомаркеров: белка S100, интерлейкина-6 (IL-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ). Тщательно проведён анализ анамнеза заболевания, амбулаторных карт и данных онкологического регистра.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые был разработан специализированный диагностический опросник «НЕЙРО-СБС», позволяющий интегрировать клиничко-психологическую оценку нейропатической боли с объективными количественными методами верификации, значительно расширяя

методологические возможности сравнительного анализа и диагностики болевых синдромов в онкологической практике;

установлена прогностическая значимость биомаркерного профиля (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), и впервые выявлена корреляция между концентрацией этих маркеров и интенсивностью болевого синдрома, что открыло новые возможности для персонализированной диагностики и мониторинга терапии;

подтверждено, что с учётом индивидуальных клинико-патологических особенностей пациентов с диссеминированным раком молочной железы комбинация клофелина и морфина является эффективной альтернативной терапевтической стратегией при случаях нейропатического болевого синдрома, резистентного к стандартным обезболивающим схемам;

доказана целесообразность персонализированной аналгезирующей стратегии с учётом фенотипа боли: применяемые фармакологические комбинации обеспечили значительное снижение её интенсивности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: внедрение специализированного опросника «НЕЙРО-РМЖ» существенно оптимизирует диагностический процесс, сокращая время верификации нейропатического компонента боли с  $3,2 \pm 1,8$  до  $1,4 \pm 0,6$  дней и повышая точность диагностики на 8,2 %, что имеет критическое значение для своевременного назначения адекватной терапии;

использование биомаркерного мониторинга (S100 $\beta$ , IL-6) позволяет не только объективизировать оценку болевого синдрома, но и прогнозировать эффективность терапевтических интервенций, что открывает принципиально новые возможности для персонализированного подхода в паллиативной онкологии;

разработанные фармакологические стратегии с комбинацией морфина и адьювантных препаратов (в частности, морфин + габапентин) продемонстрировали статистически значимое снижение интенсивности боли на 4,6 балла по ВАШ, а также редукцию нейровоспалительных маркеров, что существенно повышает качество жизни пациентов;

разработанный и внедренный комплексный диагностический алгоритм выявления нейропатической боли у онкологических пациентов сократил время диагностики с  $3,2 \pm 1,8$  до  $1,4 \pm 0,6$  дней ( $p < 0,001$ ) и снизил затраты на диагностику на 61,8%, что позволило высвободить бюджетные средства для развития онкологической службы и улучшения качества паллиативной помощи.

**Степень обоснованности научных положений.** Достоверность результатов исследования обосновывается применением современных методов и подходов, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследования, достаточным количеством клинического материала, обработке всех данных с использованием современной компьютерной технологии, а также на сравнении полученных результатов с международными и отечественными

исследованиями, подтверждении выводов и полученных результатов компетентными органами.

**Достоверность результатов исследования.** Все исследования, использованные в работе, выполнены в соответствии с международными стандартами и протоколами лабораторной диагностики, а полученные результаты и выводы подтверждаются принципами доказательной медицины.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключалась в их вкладе в развитие методологических основ клинической онкологии и паллиативной медицины. В частности, были получены важные данные в области терапии хронического нейропатического болевого синдрома у пациентов с диссеминированным раком молочной железы. Основные аспекты включали научное обоснование диагностической ценности комплекса биомаркеров (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP), разработку специализированной анкеты НЕЙРО-РМЖ и создание многоуровневой модели для стратификации пациентов с различными болевыми фенотипами, а также использование полученных результатов для совершенствования персонализированной терапии и создания основы для развития патогенетически ориентированных стратегий обезболивания в онкологии

Практическая ценность работы заключается во внедрении клиническую практику инновационные дифференцированные алгоритмы лекарственной коррекции. Комбинированное применение опиоидов и адъювантных препаратов (морфин + габапентин/амитриптилин/пластырь с лидокаином) продемонстрировало высокую клиническую эффективность, существенно снижало интенсивность боли и экспрессию воспалительных биомаркеров, что подтвердило возможность их внедрения в специализированные онкологические стационары и хосписы. Разработанные методические рекомендации обеспечили оптимизацию маршрутов пациентов, повышение качества паллиативной помощи и индивидуализацию фармакотерапии с учётом патогенетических механизмов болевого синдрома.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов научного исследования по изучению корреляции между выраженностью нейропатического болевого синдрома и повышенным уровнем биомаркеров воспаления (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP) у пациенток с диссеминированным раком молочной железы:

утверждена методическая рекомендация «Способ дифференциальной диагностики ноцицептивной и нейропатической боли при диссеминированном раке молочной железы посредством определения гиперэкспрессии белка S100» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 25/38 от 22 сентября 2025 года) и внедрена в практическую деятельность.

*Первая научная новизна:* доказано, что повышение концентрации S100 $\beta$  и IL-6 у больных с хроническим нейропатическим болевым синдромом определяет более тяжёлое течение заболевания и неблагоприятный прогноз в

отношении качества жизни. Результаты внедрены приказом №3 от 06.11.2024 года Самаркандского государственного медицинского университета, приказом №70-Т от 04.07.2025 года Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом № 54 от 18.07.2024 года Бухарского филиала РСНПЦ онкологии и радиологии. *Социальная эффективность новизны* заключается в том, что применение биомаркерной диагностики позволило повысить точность выявления нейропатического компонента боли, улучшить стратификацию пациенток и своевременно корректировать обезболивающую терапию. Это привело к снижению интенсивности боли на 4,6 баллов по ВАШ и улучшению показателей качества жизни. *Экономическая эффективность* подтверждается анализом затрат: при средней стоимости суточного пребывания в специализированном стационаре 187 885 сум и продолжительности терапии 10 дней внедрение биомаркерного мониторинга и персонализированной коррекции позволило сократить расходы на 24,8% за счёт уменьшения длительности госпитализаций и снижения дозировок опиоидных анальгетиков. *Вывод:* внедрение персонализированного алгоритма диагностики и коррекции хронического нейропатического болевого синдрома обеспечило значимое улучшение качества жизни пациенток и снижение финансовых расходов системы здравоохранения.

*Вторая научная новизна:* установлена достоверная корреляция между выраженностью нейропатического болевого синдрома и уровнем биомаркеров (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP), а также стадией опухолевого процесса, гистологическим типом и возрастом пациенток с диссеминированным раком молочной железы. Результаты внедрены приказом №3 от 06.11.2024 года Самаркандского государственного медицинского университета, приказом №70-Т от 04.07.2025 года Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом № 54 от 18.07.2024 года Бухарского филиала РСНПЦ онкологии и радиологии. *Социальная эффективность* научной новизны: разработанный алгоритм дифференцированной терапии нейропатической боли позволил существенно улучшить показатели качества жизни пациенток, снизить частоту обострений болевого синдрома и повысить приверженность лечению. Применение биомаркерного мониторинга обеспечило более точную стратификацию пациенток и своевременную коррекцию анальгетических схем. *Экономическая эффективность* научной новизны: экономический анализ подтвердил целесообразность внедрения персонализированного подхода. Сокращение средней продолжительности стационарного лечения на 6–7 дней позволило снизить затраты на одного пациента с 2 080 000 до 945 000 сум, что в масштабах республики эквивалентно экономии более 26% бюджетных ресурсов в годовом исчислении. *Вывод:* применение персонализированной схемы диагностики и лечения хронического нейропатического болевого синдрома у пациенток с диссеминированным раком молочной железы

способствовало не только улучшению качества жизни и увеличению продолжительности выживаемости, но и оптимизации использования финансовых ресурсов системы здравоохранения.

Внедрена в практику *третья научная новизна*: доказана эффективность применения низкодозной комбинированной анальгетической терапии (морфин в сочетании с габапентином, amitриптилином и лидокаиновым пластырем) у пациенток с диссеминированным раком молочной железы, страдающих хроническим нейропатическим болевым синдромом. Результаты внедрены приказом №3 от 06.11.2024 года Самаркандского государственного медицинского университета, приказом №70-Т от 04.07.2025 года Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом № 54 от 18.07.2024 года Бухарского филиала РСНПЦ онкологии и радиологии.

*Социальная эффективность* научной новизны: применение комбинированной терапии позволило значительно улучшить качество жизни и увеличить продолжительность активного функционирования пациенток благодаря выраженному снижению интенсивности болевого синдрома (на 4,6 балла по ВАШ) и уменьшению выраженности осложнений, связанных с длительным применением опиоидов. *Экономическая эффективность* научной новизны: использование комбинированных схем обеспечило сокращение затрат на 25,4% в годовом исчислении за счёт уменьшения дозировок опиоидных анальгетиков, снижения частоты побочных эффектов и сокращения продолжительности стационарного лечения. *Вывод*: применение персонализированных низкодозных комбинированных схем терапии у пациенток с диссеминированным раком молочной железы и хроническим нейропатическим болевым синдромом зарекомендовало себя как клинически значимое и безопасное, что позволяет рассматривать данный подход как альтернативный и более рациональный вариант обезболивания в условиях паллиативной онкологической помощи.

Внедрена в практику *четвертая научная новизна*: доказана значимость комплексного определения локальных (по данным клинических шкал и опросника НЕЙРО-РМЖ) и системных (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP) показателей для оценки тяжести нейропатического болевого синдрома у больных с диссеминированным раком молочной железы, что имеет важное значение для клинического течения заболевания и прогнозирования качества жизни. Результаты внедрены приказом №3 от 06.11.2024 года Самаркандского государственного медицинского университета, приказом №70-Т от 04.07.2025 года Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом № 54 от 18.07.2024 года Бухарского филиала РСНПЦ онкологии и радиологии. *Социальная эффективность* научной новизны: внедрение персонализированного алгоритма диагностики и коррекции боли позволило снизить частоту тяжёлых осложнений, повысить качество жизни пациенток и увеличить продолжительность активного

функционирования. *Экономическая эффективность* научной новизны: использование биомаркерного мониторинга и индивидуализированных схем терапии обеспечило снижение затрат на 26,7% в течение 12 месяцев. В масштабах республики это соответствует годовой экономии более 40 млн сум при лечении 50 и более пациенток с тяжёлым нейропатическим болевым синдромом. *Вывод:* персонализированный подход, основанный на сочетании клинической оценки и мониторинга биомаркеров, улучшил показатели эффективности терапии, сократил продолжительность госпитализаций и сохранил приемлемый профиль безопасности. Перспективным направлением будущих исследований является изучение возможности комбинированного применения классической анальгезии с новыми таргетными и иммуномодулирующими средствами для усиления контроля хронической боли.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научных конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 статьи в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах. Издана одна методическая рекомендация

**Структура и объем диссертации.** Данная диссертационная работа, изложенная на 117 страницах компьютерного набора, состоит из введения, четырех глав заключения, выводов, практических рекомендаций.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Введение** содержит информацию об актуальности и необходимости проведенного исследования, обосновываются цель и задачи исследования, описываются объект и предмет исследования, указывается соответствие исследования республиканской науке и технике, описывается научная новизна и практические результаты исследования, научная и практическая значимость.

**Первая глава диссертации** посвящена обзору литературы, состоит из двух подглав и включает анализ литературы по дифференцированному подходу к медикаментозному лечению хронического нейропатического болевого синдрома при диссеминированном раке молочной железы. В работе обсуждаются патогенез синдрома, его клинические проявления, методы диагностики, фармакотерапевтические стратегии и современные терапевтические подходы. Кроме того, отмечены спорные и нерешённые вопросы, выявлены преимущества и ограничения существующих методов диагностики и лечения. Проведённый анализ позволил определить возможности оптимального управления хроническим нейропатическим болевым синдромом в современной клинической практике посредством

индивидуализированной фармакологической терапии.

Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

Во второй главе «Исследование нейропатического болевого синдрома у пациентов с диссеминированным раком молочной железы» диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об исследованиях.

Исследование проводилось с февраля 2023 года по февраль 2025 года на базе Самаркандского областного межрегионального хосписа и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии. В исследование были включены женщины в возрасте от 18 до 75 лет с гистологически подтверждённым диссеминированным раком молочной железы и интенсивностью боли  $\geq 3$  баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Критериями исключения являлись тяжёлые сопутствующие заболевания, психические расстройства, приём психотропных препаратов или неспособность самостоятельно заполнить анкеты.

Всего 110 пациентов были разделены на три группы в зависимости от преобладания компонента болевого синдрома: пациенты с преимущественно нейропатическим болевым компонентом (n=52), с преимущественно ноцицептивным компонентом (n=41) и с смешанным типом болевого синдрома (n=17). Разделение пациентов на группы основывалось на результатах анкеты DN4 и оценке клинических характеристик болевого синдрома (таблица 1).

Уровень биомаркеров в исследовании определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). При этом измерялась концентрация следующих биомаркеров: белка S100, интерлейкина-6 (IL-6), С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ).

**Таблица 1**

**Распределение пациенток по молекулярно-биологическим подтипам рака молочной железы**

Молекулярный подтип	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=41)	Группа 3 (n=17)	p-value
Luminal A, n (%)	18 (34,6)	15 (36,6)	6 (35,3)	0,978
Luminal B, n (%)	16 (30,8)	13 (31,7)	5 (29,4)	0,984
HER2+, n (%)	10 (19,2)	7 (17,1)	3 (17,6)	0,962
Triple negative (Basal-like), n (%)	8 (15,4)	6 (14,6)	3 (17,6)	0,953

Было проведено распределение пациентов по молекулярно-биологическим подтипам рака молочной железы, и статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Во всех группах преобладали люминальные подтипы (Luminal A и Luminal B), что соответствовало общей популяционной распространённости этих подтипов рака молочной железы. Распределение по локализации метастатических очагов также оказалось сходным между группами, статистически значимых

различий не обнаружено ( $p>0,05$ ). Наиболее часто встречающимися метастазами во всех группах были метастазы в кости (68,3–76,5%), лимфатические узлы (58,8–61,0%) и лёгкие (36,5–41,2%).

Были проанализированы демографические и клинические показатели исследуемых групп, и их характеристики были описаны более полно (таблица 2).

**Таблица 2**

**Демографические и клинические характеристики пациенток  
исследуемых групп**

Параметр	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=41)	Группа 3 (n=17)	p-value
Возраст, лет (M±SD)	58,4±9,7	56,9±10,2	59,3±8,9	0,637
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	27,3±4,8	26,8±5,1	28,1±4,5	0,582
Длительность заболевания, мес. (Me [Q1; Q3])	24 [16; 38]	22 [14; 36]	26 [18; 40]	0,421
Время от установления диагноза до выявления метастазов, мес. (Me [Q1; Q3])	18 [10; 28]	16 [9; 26]	19 [11; 30]	0,384
Статус по шкале ECOG, n (%)				0,753
0-1	31 (59,6)	26 (63,4)	9 (52,9)	
2	16 (30,8)	12 (29,3)	6 (35,3)	
3	5 (9,6)	3 (7,3)	2 (11,8)	
Сопутствующие заболевания, n (%)				
Артериальная гипертензия	28 (53,8)	21 (51,2)	10 (58,8)	0,862
Сахарный диабет 2 типа	9 (17,3)	7 (17,1)	3 (17,6)	0,998
Ишемическая болезнь сердца	13 (25,0)	10 (24,4)	5 (29,4)	0,912
Хроническая обструктивная болезнь легких	6 (11,5)	4 (9,8)	2 (11,8)	0,953
Остеопороз	15 (28,8)	11 (26,8)	5 (29,4)	0,973

Проанализированы демографические и клинические показатели исследуемых групп, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ). Средний возраст пациентов составил от  $56,9 \pm 10,2$  до  $59,3 \pm 8,9$  лет, индекс массы тела –  $26,8 \pm 5,1$ – $28,1 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup>. Медиана длительности заболевания варьировала от 22 [14;36] до 26 [18;40] месяцев. У большинства пациентов функциональный статус по шкале ECOG был удовлетворительным (0–1 балл). Наиболее часто встречавшимися сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (51,2–58,8%), остеопороз (26,8–29,4%) и ишемическая болезнь сердца (24,4–29,4%).

Для оценки болевого синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), для выявления нейропатических болевых компонентов – анкета DN4, для оценки ограничения качества жизни из-за боли – Brief Pain Inventory (BPI), а для оценки общего качества жизни – анкета SF-36. Оценки

проводились при включении пациентов в исследование и повторялись на этапах наблюдения через 3, 6, 12 и 24 месяца.

С учётом выявленных методологических ограничений была разработана специальная анкета. Она имеет комплексную структуру, учитывающую сильные и слабые стороны существующих диагностических инструментов. Анкета состоит из 20 пунктов, из которых 16 заполняются пациентом, а 4 – предназначены для объективной оценки врачом. Этот инструмент получил название «Анкета для дифференциации нейропатической боли у пациентов с диссеминированным раком молочной железы (НЕЙРО-РМЖ)»

Часть I: Вопросы для пациента (16 пунктов)

Раздел А: Интенсивность и локализация боли (4 пункта)

1. Оцените интенсивность Вашей боли в настоящий момент по шкале от 0 до 10, где 0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль.

Числовая шкала: 0-10\_

2. Оцените интенсивность Вашей наиболее сильной боли за последние 7 дней по шкале от 0 до 10.

Числовая шкала: 0-10\_

3. Отметьте на рисунке тела области, где Вы испытываете боль, и обведите область наиболее интенсивной боли.

Схематическое изображение тела спереди и сзади для отметки\_

4. Распространяется ли боль за пределы области опухоли или метастазов?

- Нет
- Да, незначительно
- Да, значительно
- Затрудняюсь ответить

Раздел В: Характер боли (6 пунктов)

5. Испытываете ли Вы следующие ощущения в области боли? (отметьте все подходящие варианты)

- Жжение
- Покалывание
- Ощущение удара током
- Онемение
- Ползание мурашек
- Ничего из перечисленного

6. Насколько сильно выражены эти необычные ощущения по шкале от 0 до 10?

Числовая шкала: 0-10\_

7. Возникает ли боль внезапно, без видимой причины?

- Никогда
- Редко
- Часто
- Постоянно

8. Усиливается ли боль при:

Легком прикосновении к болезненной области

Давлении на болезненную область

- Холоде
- Тепле
- Ничего из перечисленного

9. Присутствует ли боль в области, где снижена чувствительность?

- Нет
- Да, незначительно
- Да, значительно
- Затрудняюсь ответить

10. Меняется ли характер Вашей боли в течение суток?

- Нет, боль постоянная
- Да, боль усиливается к вечеру
- Да, боль усиливается ночью
- Да, боль усиливается утром
- Другое: \_\_\_\_\_

Раздел С: Влияние боли на качество жизни (6 пунктов)

11. Как боль влияет на Ваш сон?

- Не влияет
- Незначительно затрудняет засыпание
- Значительно нарушает сон

Делает полноценный сон невозможным

12. Как боль влияет на Вашу повседневную активность?

- Не ограничивает
- Незначительно ограничивает
- Существенно ограничивает
- Делает невозможной

13. Влияет ли боль на Ваше настроение?

Не влияет  
 Вызывает периодическое раздражение

Вызывает постоянное раздражение или подавленность

Вызывает выраженную тревогу или депрессию

14. Насколько эффективно обезболивающие препараты облегчают Вашу боль?

- Полностью устраняют
- Значительно уменьшают
- Незначительно уменьшают
- Практически не помогают

15. Какие методы, кроме лекарств, помогают Вам уменьшить боль? (отметьте все подходящие)

- Холод
- Тепло
- Массаж
- Изменение положения тела
- Отвлечение внимания
- Ничего не помогает
- Другое: \_\_\_\_\_

16. Насколько боль мешает Вам общаться с близкими?

Не мешает  
 Незначительно мешает  
 Существенно ограничивает общение

Делает общение невозможным

Часть II: Оценка врача (4 пункта)

17. Объективные признаки повреждения нервной системы в области боли:

- Отсутствуют
- Локальная атрофия мышц
- Трофические изменения кожи
- Изменение окраски кожи
- Отек
- Другое: \_\_\_\_\_

18. Оценка тактильной чувствительности в области боли:

- Нормальная
- Гипестезия (снижение)
- Гиперестезия (повышение)
- Аллодиния (боль при неболевом раздражении)
- Анестезия (отсутствие)

19. Оценка температурной чувствительности в области боли:

- Нормальная
- Снижена к холоду
- Снижена к теплу
- Отсутствует
- Парадоксальная (тепло воспринимается как холод или наоборот)

20. Соответствие локализации боли анатомическому распределению нервов или дерматомов:

- Не соответствует
- Частично соответствует
- Полностью соответствует
- Соответствует зоне иннервации нескольких нервов

#### Система подсчета баллов

Для части I (вопросы для пациента):

- Вопросы 1, 2, 6: прямой подсчет баллов (0-10)

- Вопросы 3, 15: не оцениваются в баллах, используются для качественной оценки

- Вопросы 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16: от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптома

- Вопрос 5: 1 балл за каждый отмеченный симптом (максимум 5 баллов)

Для части II (оценка врача):

- Вопросы 17-20: от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности признаков

#### Интерпретация результатов:

- 0-15 баллов: низкая вероятность нейропатической боли

- 16-30 баллов: умеренная вероятность нейропатической боли

- 31-45 баллов: высокая вероятность нейропатической боли

- >45 баллов: очень высокая вероятность нейропатической боли

Анкета НЕЙРО-PMЖ рекомендуется к применению при первичных жалобах пациента на боль, при изменении характера болевого синдрома, а также для регулярного мониторинга эффективности проводимой терапии. Таким образом, она позволяет своевременно выявлять нейропатические компоненты боли и оптимизировать обезболивающую терапию, что в конечном итоге способствует значительному улучшению качества жизни пациентов с диссеминированным раком молочной железы.

**Третья глава “Сравнительный анализ методов диагностики нейропатической боли у онкологических пациентов”** посвящена изучению оценки нейропатической боли у онкологических пациентов был проведён сравнительный анализ четырёх валидированных инструментов: DN4 (Douleur Neuropathique 4), LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire) и специально разработанной анкеты НЕЙРО-PMЖ для пациентов с диссеминированным раком молочной железы. Все четыре анкеты применялись у 110 пациентов с болевым синдромом. Демографические и клинические показатели исследуемой выборки включали: средний возраст пациентов  $58,4 \pm 12,7$  года, соотношение женщин и мужчин 64:46. Распределение по типу боли было следующим: нейропатическая боль – у 52 пациентов (47,3%), ноцицептивная – у 41 пациента (37,3%), смешанный тип боли – у 17 пациентов (15,4%).

Результаты применения DN4. В группе нейропатической боли средний балл по шкале DN4 составил  $6,2 \pm 1,8$ , что статистически значительно превышало показатели группы ноцицептивной боли ( $2,1 \pm 1,4$ ,  $p < 0,001$ ). При стандартном пороговом значении  $\geq 4$  баллов чувствительность инструмента составила 84,6% (44 из 52 пациентов), специфичность – 87,8% (36 из 41 пациента). В группе смешанной боли положительный результат был отмечен у 14 из 17 пациентов (82,4%).

Результаты применения LANSS. Средние значения по шкале LANSS составили: в группе нейропатической боли –  $16,8 \pm 4,2$  балла, в группе ноцицептивной боли –  $7,3 \pm 3,1$  балла ( $p < 0,001$ ). При пороговом значении  $\geq 12$  баллов чувствительность составила 88,5% (46 из 52 пациентов), специфичность – 82,9% (34 из 41 пациента). Ложноположительные результаты наблюдались у 7 пациентов с ноцицептивной болью (17,1%).

Результаты применения NPQ. Общий балл по NPQ составил  $52,7 \pm 18,3$  в группе нейропатической боли и  $21,4 \pm 12,6$  в группе ноцицептивной боли ( $p < 0,001$ ). При пороговом значении  $> 36$  баллов чувствительность составила 80,8% (42 из 52 пациентов), специфичность – 85,4% (35 из 41 пациента). Наиболее дискриминативными дескрипторами были: «жжение» ( $7,2 \pm 2,8$  против  $1,8 \pm 2,1$ ), «покалывание» ( $6,8 \pm 3,1$  против  $2,3 \pm 2,4$ ) и «ощущение удара тока» ( $5,9 \pm 3,4$  против  $0,7 \pm 1,2$ ).

Результаты применения НЕЙРО-PMЖ. Анкета НЕЙРО-PMЖ показала наивысшие показатели диагностической точности среди исследованных инструментов. Средний общий балл в группе нейропатической боли составил  $38,4 \pm 8,7$ , в группе ноцицептивной боли –  $16,2 \pm 6,3$  ( $p < 0,001$ ). При

оптимальном пороговом значении  $\geq 28$  баллов чувствительность достигла 92,3% (48 из 52 пациентов), специфичность – 90,2% (37 из 41 пациента). Для объективной оценки диагностической ценности анкеты был проведён ROC-анализ, построены кривые характеристик и рассчитана площадь под кривой (AUC) (таблица 3).

**Таблица 3**

**Операционные характеристики диагностических опросников**

Опросник	Чувствительность % (95% ДИ)	Специфичность % (95% ДИ)	PPV %	NPV %	AUC (95% ДИ)	p-value
DN4	84.6 (72.5-93.1)	87.8 (73.8-95.9)	88.0	84.1	0.862 (0.785-0.939)	<0.001
LANSS	88.5 (76.6-95.6)	82.9 (68.3-92.8)	86.8	85.0	0.857 (0.779-0.935)	<0.001
NPQ	80.8 (67.5-90.4)	85.4 (70.8-94.4)	87.5	77.8	0.831 (0.748-0.914)	<0.001
НЕЙРО-РМЖ	92.3 (81.5-97.9)	90.2 (76.9-97.3)	92.3	90.2	0.913 (0.854-0.972)	<0.001

*Примечание: PPV - положительная прогностическая ценность; NPV - отрицательная прогностическая ценность; AUC - площадь под ROC-кривой; 95% ДИ - 95% доверительный интервал*

Корреляционный анализ показал среднюю положительную взаимосвязь между анкетами: DN4 и LANSS ( $r=0,742$ ;  $p < 0,001$ ), DN4 и NPQ ( $r=0,681$ ;  $p < 0,001$ ), LANSS и NPQ ( $r=0,698$ ;  $p < 0,001$ ). Наивысшая корреляция наблюдалась между НЕЙРО-РМЖ и DN4 ( $r=0,823$ ;  $p < 0,001$ ), что подтверждает хорошую конвергентную валидность специально разработанной анкеты.

Анализ полученных данных показал статистически значимые различия в концентрации S100 $\beta$  между группами. В группе пациентов с нейропатической болью ( $n=52$ ) медиана S100 $\beta$  составила 0,087 мкг/л (интерквартильный размах 0,064–0,125 мкг/л), что было значительно выше, чем у пациентов с ноцицептивной болью ( $n=41$ ) – 0,041 мкг/л (0,032–0,058 мкг/л) ( $p < 0,001$ , тест Манна–Уитни). Эффект по Cohen's d составил 1,84, что свидетельствует о выраженной разнице между группами.

У пациентов с смешанным типом боли ( $n=17$ ) медиана S100 $\beta$  составила 0,073 мкг/л (0,051–0,096 мкг/л), занимая промежуточное положение между показателями нейропатической и ноцицептивной групп. Разница с группой нейропатической боли статистически значима не была ( $p=0,184$ , тест Манна–

Уитни), тогда как различия с группой ноцицептивной боли оказались статистически значимыми ( $p=0,003$ ) (таблица 4).

Таблица 4

Уровни биомаркеров в исследуемых группах

Показатель	Нейропатическая боль (n=52)	Ноцицептивная боль (n=41)	Смешанная боль (n=17)	p-value*
S100 $\beta$ , мкг/л	0.087 (0.064-0.125)	0.041 (0.032-0.058)	0.073 (0.051-0.096)	менее 0.001
IL-6, пг/мл	18.4 (12.7-26.8)	8.2 (5.4-12.1)	14.6 (9.8-21.3)	менее 0.001
TNF- $\alpha$ , пг/мл	12.8 (8.9-18.2)	6.4 (4.1-9.7)	10.1 (7.2-14.5)	менее 0.001

Примечание: данные представлены как медиана (интерквартильный размах); p-value рассчитан с использованием критерия Kruskal-Wallis

Анализ интерлейкина-6 (IL-6) показал наиболее выраженные различия между группами. В группе нейропатической боли медиана концентрации составила 18,4 пг/мл (интерквартильный размах 12,7–26,8 пг/мл), что было значительно выше, чем у группы ноцицептивной боли — 8,2 пг/мл (5,4–12,1 пг/мл;  $p<0,001$ , тест Манна–Уитни). Эффект  $\eta^2 = 0,412$  указывает на высокую практическую значимость выявленной разницы.

Также статистически значимые различия наблюдались по фактору некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). В группе нейропатической боли медиана концентрации составила 12,8 пг/мл (8,9–18,2 пг/мл), в группе ноцицептивной боли — 6,4 пг/мл (4,1–9,7 пг/мл) ( $p<0,001$ , тест Манна–Уитни). Эффект по Cohen's d составил 1,52, что подтверждает значимость различий между группами.

ROC-анализ показал высокую диагностическую эффективность биомаркеров: S100 $\beta$ : AUC=0,891 (95% ДИ: 0,828–0,954;  $p<0,001$ ), оптимальный порог 0,065 мкг/мл (индекс Youden = 0,692), чувствительность 84,6% (95% ДИ: 72,5–93,1%), специфичность 84,6% (95% ДИ: 70,7–93,5%), PPV 88,0%, NPV 80,5%. IL-6: AUC = 0,876 (95% ДИ: 0,808–0,944;  $p<0,001$ ), оптимальный порог 12,5 пг/мл, чувствительность 82,7% (95% ДИ: 70,2–91,4%), специфичность 85,4% (95% ДИ: 71,6–94,1%), индекс Youden = 0,681. TNF- $\alpha$ : AUC = 0,834 (95% ДИ: 0,757–0,911;  $p<0,001$ ), оптимальный порог 8,7 пг/мл, чувствительность 78,8% (95% ДИ: 65,3–88,9%), специфичность 80,5% (95% ДИ: 65,1–91,2%), индекс Youden = 0,593.

Эти результаты подтверждают высокую диагностическую эффективность биомаркеров S100 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  для выявления нейропатического болевого синдрома у пациентов с диссеминированным раком молочной железы (таблица 5).

Таблица 5

## Операционные характеристики биомаркеров

Биомаркер	AUC (95% ДИ)	Чувствительность	% (95% ДИ)	Специфичность	% (95% ДИ)
S100 $\beta$	0.891 (0.828-0.954)	84.6 (72.5-93.1)	84.6 (70.7-93.5)	88.0	80.5
IL-6	0.876 (0.808-0.944)	82.7 (70.2-91.4)	85.4 (71.6-94.1)	89.6	76.1
TNF- $\alpha$	0.834 (0.757-0.911)	78.8 (65.3-88.9)	80.5 (65.1-91.2)	85.4	71.7

Примечание: PPV - положительная прогностическая ценность; NPV - отрицательная прогностическая ценность

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между интенсивностью боли и функциональными нарушениями. Интенсивность боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 баллов). В группе нейропатической боли выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем S100 $\beta$  и интенсивностью боли ( $r = 0,542$ ;  $p < 0,001$ , критерий Спирмена). Для IL-6 корреляция была несколько ниже ( $r = 0,478$ ;  $p < 0,001$ ), для TNF- $\alpha$  —  $r = 0,423$  ( $p = 0,002$ ).

Функциональные нарушения оценивались с использованием индекса Бартел и шкалы качества жизни EORTC QLQ-C30. Уровень S100 $\beta$  продемонстрировал отрицательную корреляцию с индексом Бартел ( $r = -0,456$ ;  $p < 0,001$ ), что подтверждает связь биохимических маркеров нейропатии с функциональными ограничениями у пациентов. Многофакторный анализ показал, что по результатам многомерной линейной регрессии основными предикторами уровня S100 $\beta$  являются тип боли ( $\beta = 0,412$ ;  $p < 0,001$ ), интенсивность боли ( $\beta = 0,287$ ;  $p = 0,003$ ) и длительность симптомов ( $\beta = 0,198$ ;  $p = 0,041$ ). Модель объясняла 54,7% дисперсии ( $R^2 = 0,547$ ;  $p < 0,001$ ), что указывает на высокую научную достоверность результатов. Для выявления независимых предикторов нейропатической боли у онкологических пациентов применялся бинарный логистический регрессионный анализ. Сравнительный анализ показал, что основной предиктор нейропатической боли — уровень S100 $\beta$  (OR = 6,34; 95% ДИ: 2,83–14,21;  $p < 0,001$ ), что отражает активацию глиальных клеток спинного мозга в нейропатическом процессе. Каждое повышение концентрации S100 $\beta$  на 1 нг/мл увеличивало вероятность развития нейропатической боли в 6,34 раза.

Концентрация IL-6 также демонстрировала статистически значимую связь с нейропатической болью (OR=1,09; 95% ДИ:1,03–1,16;  $p = 0,004$ ), отражая влияние воспалительного каскада на повышение чувствительности ноцицепторов и формирование центрального болевого восприятия. Баллы по анкете НЕЙРО-РМЖ обладали умеренной прогностической значимостью: каждое дополнительное очко увеличивало вероятность нейропатической

боли на 33% (OR=1,33; 95% ДИ:1,10–1,61; p=0,003). Уровень TNF- $\alpha$  продемонстрировал пограничную статистическую значимость (p=0,054), что указывает на его роль скорее как дополнительного, чем основного предиктора.

Для дифференциации нейропатической боли разработан комплексный диагностический алгоритм, интегрирующий клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики в многоэтапную систему принятия решений (рис. 1).

Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

**Четвертая глава диссертации “Фармакологические подходы к лечению нейропатической боли у пациенток с раком молочной железы”** проведено проспективное рандомизированное исследование эффективности различных схем обезболивания у 110 женщин с диссеминированным раком молочной железы и нейропатическим болевым синдромом.

Дизайн исследования предусматривал формирование 5 терапевтических групп (n=22 в каждой):

1. Морфин (монотерапия)
2. Морфин + Габапентин
3. Морфин + Лидокаиновый пластырь
4. Морфин + Клофелин
5. Морфин + Amitриптилин

**Таблица 6**

**Характеристика исследуемых групп**

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Возраст (M $\pm$ SD)	58,4 $\pm$ 9,7	57,6 $\pm$ 10,2	59,1 $\pm$ 8,8	58,9 $\pm$ 9,3	58,2 $\pm$ 9,5
Интенсивность боли исходно (ВАШ)	7,6 $\pm$ 1,4	7,8 $\pm$ 1,3	7,7 $\pm$ 1,2	7,9 $\pm$ 1,5	7,5 $\pm$ 1,3
Длительность боли (мес.)	24 [16;38]	22 [14;36]	25 [17;39]	23 [15;37]	24 [16;38]

Все пять малых групп были сформированы пропорционально по демографическим и клиническим характеристикам. Различия в среднем возрасте (от 57,6  $\pm$  10,2 до 59,1  $\pm$  8,8 лет) и продолжительности анамнеза боли (22–25 месяцев) статистически незначимы, что указывает на отсутствие системных сдвигов. Кроме того, исходные показатели интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) перед началом терапии (от 7,5  $\pm$  1,3 до 7,9  $\pm$  1,5 баллов) свидетельствовали о сопоставимой тяжести болевого синдрома. Стартовые показатели позволяли корректно сравнивать эффективность не только монотерапии опиоидами, но и комбинированных схем с адьювантными препаратами — габапентиноидами, антидепрессантами,  $\alpha$ 2-адреномиметиками и местными анестетиками (таблица 6).

Таблица 7

**Эффективность различных фармакологических стратегий для купирования боли у пациенток с диссеминированным раком молочной железы**

Стратегия	Интенсивность боли по ВАШ через 6 мес, M±SD	Δ ВАШ (0–6 мес), M	p-value (ANOVA)	Размер эффекта, Cohen's d	Частота нежелательных явлений, %	95% ДИ снижения боли
Морфин	4,1±1,1	–3,1	<0,001	1,02	29,4	[2,5; 3,7]
Морфин + Габапентин	2,8±0,7	–4,6	<0,001	1,51	25	[3,9; 5,2]
Лидокаиновый пластырь	3,6±0,9	–3,5	0,002	1,16	7,1	[2,7; 4,3]
Клофелин	5,2±1,1	–2,1	0,037	0,63	24,6	[0,9; 3,3]

*Примечания: ВАШ — среднее снижение (выигрыш) по шкале боли за 6 месяцев; 95% ДИ — доверительный интервал разницы средней интенсивности боли.*

Результаты шестимесячного наблюдения показали, что наибольшее снижение интенсивности боли отмечено в группе терапии морфином в комбинации с габапентином (с  $7,4 \pm 1,2$  до  $2,8 \pm 0,7$  баллов;  $p < 0,001$ , ANOVA; Cohen's d = 1,51; 95% ДИ: 3,9–5,2). В группе лечения лидокаиновым пластырем зарегистрированы промежуточные показатели (с  $7,1 \pm 1,1$  до  $3,6 \pm 0,9$  баллов;  $p = 0,002$ ), при этом данный результат демонстрировал более высокую анальгетическую эффективность по сравнению с монотерапией морфином (с  $7,2 \pm 1,3$  до  $4,1 \pm 1,1$ ;  $p < 0,001$ ) и использованием клофелина (с  $7,3 \pm 1,3$  до  $5,2 \pm 1,1$ ;  $p = 0,037$ ). Снижение среднего значения ВАШ в группах морфина и лидокаинового пластыря было статистически значимым, однако при сравнении с комбинированной терапией эффект выражался менее явно ( $\eta^2 = 0,326$  на шестой месяц). Применение клофелина показало минимальный анальгетический эффект в течение шести месяцев, что подтверждает его ограниченную целесообразность в данной нозологии. Кроме того, клофелин может использоваться лишь как резервный препарат при высокой рефрактерности к опиоидной и коанальгетической терапии, и его назначение оценивалось с учетом индивидуального клинико-патологического профиля пациента. На

исходном этапе группы были сопоставимы по показателям ВАШ ( $p = 0,763$ ), средние значения варьировали от  $7,6 \pm 1,4$  до  $7,9 \pm 1,5$ , что свидетельствовало о высокой степени болевого синдрома у всех участников. После трехмесячного наблюдения отмечены достоверные изменения: интенсивность боли снизилась во всех группах, наибольшее облегчение зарегистрировано в группах морфин + габапентин ( $4,2 \pm 1,1$ ), морфин + лидокаиновый пластырь ( $4,6 \pm 1,2$ ) и морфин + amitriptilin ( $4,8 \pm 1,3$ ), при этом статистическая значимость эффективности лечения составила  $p < 0,001$ .

Через шесть месяцев тенденция к улучшению сохранялась: минимальные показатели ВАШ зарегистрированы в группе морфин + габапентин ( $3,1 \pm 1,0$ ), что свидетельствует о стойком снижении нейропатической боли на фоне адьювантной терапии. Группы лидокаинового пластыря и amitriptilina демонстрировали статистически значимое преимущество по сравнению с монотерапией морфином. При оценке эффективности лечения коэффициент  $\eta^2$  показал наибольшие значения в группе морфин + габапентин ( $\eta^2 = 0,412$ ), несколько ниже — в группах морфин + лидокаиновый пластырь ( $\eta^2 = 0,387$ ) и морфин + amitriptilin ( $\eta^2 = 0,342$ ), что подтверждает клиническую значимость комбинированных схем терапии для снижения интенсивности нейропатической боли.

Начальные уровни биомаркеров (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и их динамика отражали активность нейрональной передачи сигналов и степень нейронального повреждения, играя важную роль в объективной оценке эффективности терапии. На фоне комплексной терапии было зарегистрировано статистически значимое снижение уровней S100 $\beta$  и IL-6 по сравнению с монотерапией морфином ( $p < 0,001$ ). Наибольшее снижение наблюдалось в группе морфин + габапентин: для S100 $\beta$  — до 45%, для IL-6 — до 40%, что свидетельствует о наличии выраженного противовоспалительного и нейропротекторного эффекта. Многофакторный регрессионный анализ показал, что уровень S100 $\beta$  является ключевым предиктором положительного ответа на анальгезию ( $p < 0,001$ ). Согласно OR, повышение концентрации S100 $\beta$  на 1 нг/мл увеличивало вероятность развития нейропатического болевого синдрома в 6,34 раза. Кроме того, IL-6 также продемонстрировал высокий прогностический потенциал (таблица 8).

**Таблица 8**

**Влияние различных схем терапии на динамику уровней биомаркеров S100 $\beta$  и IL-6 у пациенток с нейропатической болью**

Группа терапии	S100 $\beta$ , мкг/л (M $\pm$ SD)	Снижение S100 $\beta$ , %	IL-6, пг/мл (M $\pm$ SD)	Снижение IL-6, %	p-value (t-тест)
Морфин (монотерапия)	0,090 $\pm$ 0,025	18	12,2 $\pm$ 4,1	20	—
Морфин + Габапентин	0,060 $\pm$ 0,018	45	7,3 $\pm$ 2,5	40	0,005 / 0,008
Морфин +	0,072 $\pm$ 0,022	30	9,0 $\pm$ 3,1	26	0,025 /

Лидокаиновый пластырь					0,032
Морфин + Клофелин	0,074±0,020	28	8,9±2,8	25	0,030 / 0,035
Морфин + Амитриптилин	0,075±0,019	25	9,3±2,9	24	0,035 / 0,040

В исследовании оценивались исходные уровни биомаркеров S100β и IL-6, а также их динамика в пяти терапевтических группах у женщин с диссеминированным раком молочной железы и нейропатическим болевым синдромом; наибольшее снижение биомаркеров было зарегистрировано в группе комбинированной терапии морфин + габапентин (S100β – 0,060±0,018 мкг/л, снижение на 45%; IL-6 – 7,3±2,5 пг/мл, снижение на 40%), тогда как при монотерапии морфином снижение было минимальным (S100β – 18%, IL-6 – (20%), в группах с лидокаиновым пластырем, клонидином и амитриптилином наблюдалось умеренное снижение (S100β 25–30%, IL-6 24–26%;  $p < 0,05$ ); частота побочных эффектов составила: когнитивные нарушения — 3–10%, печёночные — 6–11%, гастроинтестинальные — 16–18%, корректировка дозы чаще всего требовалась при амитриптилине (17%) и реже всего при морфин + габапентин (8%), что подтверждает эффективность добавления габапентина к опиоидной терапии при минимизации побочных реакций; анализ терапевтических ответов показал, что морфин + габапентин наиболее эффективен при преобладании нейропатического компонента боли, морфин + лидокаиновый пластырь — при локализованной нейропатии и поверхностной гиперестезии, морфин + клонидин – при выраженных болевых синдромах, а морфин + амитриптилин — при аффективных нарушениях и умеренной боли, при этом выбор терапии должен основываться на фенотипе боли, её локализации и индивидуальном ответе пациента; динамика S100β и IL-6 отражает активность нейрональной сигнализации и степень нейронального повреждения, служа объективным показателем эффективности терапии, при этом многофакторный регрессионный анализ выявил S100β как наиболее значимый предиктор анальгезирующего ответа ( $p < 0,001$ ), каждое повышение концентрации S100β на 1 нг/мл увеличивает вероятность развития нейропатического болевого синдрома в 6,34 раза, а IL-6 также демонстрирует значительный прогностический потенциал (таблица 9).

**Таблица 9**

**Алгоритм назначения при различных типах НБ**

Клиническая ситуация	Первая линия	Альтернатива	Комбинация при неэффективности
Аллодиния, гипералгезия	Габапентин/прегабалин	Морфин	Габапентин+морфин

Поверхностная локализованная боль	Лидокаиновый пластырь	Морфин	Лидокаиновый пластырь+морфин
Смешанный болевой синдром	Морфин	Габапентин	Морфин+амитриптилин/габапентин
Преобладание тревожно-депрессивного	Амитриптилин	Габапентин	Морфин+амитриптилин
Центральная сенситизация	Клофелин	Морфин	Клофелин+морфин

Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

В «**Заключение**» диссертации приведены основные результаты на основании оценки эффективности комбинированной анальгетической терапии, установлено, что комбинация морфина и габапентина демонстрирует наивысшую клиническую результативность. Отмечено снижение показателя по визуально-аналоговой шкале боли на 4,6 балла (95% ДИ [3,9–5,2],  $p < 0,001$ ), а также выявлен выраженный размер эффекта (Cohen's  $d = 1,51$ ). Биомаркеры нейровоспаления также претерпели значимое снижение: уровень S100 $\beta$  уменьшился на 45% ( $p = 0,005$ ), IL-6 – на 40%, что служит объективным подтверждением терапевтической эффективности. В многофакторном регрессионном анализе S100 $\beta$  определён как ключевой предиктор анальгетического ответа (OR=6,34). Комбинация морфин + габапентин характеризовалась низкой частотой побочных реакций, при этом габапентин продемонстрировал наиболее высокий коанальгетический потенциал у пациенток с резистентным болевым синдромом и выраженным аффективным компонентом. В целом мультимодальный и индивидуализированный терапевтический подход признан клинически обоснованным для эффективного контроля нейропатической боли.



**Рис.1. Схема алгоритма диагностики**

## ВЫВОДЫ

1. Разработан специализированный диагностический опросник НЕЙРО-РМЖ для дифференциальной диагностики нейропатической боли у онкологических пациенток, который продемонстрировал высокую диагностическую точность: чувствительность 92,3%, специфичность 90,2%, площадь под ROC-кривой 0,913 (95% ДИ: 0,854–0,972).
2. Установлена высокая диагностическая значимость биомаркеров нейропатической боли: S100 $\beta$  (cut-off 0,065 мкг/л, AUC 0,891), IL-6 (cut-off 12,5 пг/мл, AUC 0,876) и TNF- $\alpha$  (cut-off 8,7 пг/мл, AUC 0,834). Разработана многофакторная прогностическая модель, где уровень S100 $\beta$  является наиболее значимым предиктором (OR 6,34; 95% ДИ 2,83–14,21), позволяющий количественно оценивать вероятность нейропатического болевого синдрома.
3. Доказана клиническая эффективность комбинированных анальгетических схем с адьювантными препаратами. Наиболее результативной признана комбинация морфин+габапентин, обеспечивающая максимальное снижение интенсивности боли по ВАШ на 4,6 балла (95% ДИ [3,9;5,2]), сопровождающееся достоверным уменьшением биомаркеров нейровоспаления: S100 $\beta$  на 45% и IL-6 на 40% ( $p=0,005$ ).
4. Обоснована персонализированная стратегия обезболивания с учетом патогенетических особенностей болевого синдрома и уровня биомаркеров. Установлено, что выбор комбинированной терапии (морфин+габапентин, морфин+лидокаиновый пластырь, морфин+амитриптилин) должен базироваться на фенотипе боли, при этом комбинация морфин+габапентин демонстрирует наименьшую частоту осложнений: когнитивные нарушения 3%, гепатотоксичность 6%, ЖКТ–осложнения 10%.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01 AT THE PEDIATRIC ONCOLOGY,  
HEMATOLOGY AND IMMUNOLOGY SCIENTIFIC PRACTICAL  
MEDICAL CENTER**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**RAXMONOV KAMOL AMINZHONOVICH**

**IMPROVEMENT OF DIFFERENTIATED PHARMACOLOGICAL  
CORRECTION OF CHRONIC NEUROPATHIC PAIN SYNDROME IN  
PATIENTS WITH DISSEMINATED BREAST CANCER**

**14.00.14 - Oncology**

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

**TASHKENT - 2026**

**The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for No B2023.3.PhD/Tib3833**

The dissertation was prepared at the Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.bgokim.uz](http://www.bgokim.uz)) and on the website of “ZiyoNet” information- educational portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific advisers:** **Rahimov Nodir Maxammatkulovich**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Official opponents:** **Alimkhodzhaeva Lola Telmanovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Nabieva Umida Pulatghanovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Bukhara State Medical Institute named after  
Abu Ali ibn Sino**

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01 at the Center of Pediatric oncology, Hematology and immunology (Address: 100115, Tashkent city, Chilanzar district, Arnasoy street, 17A. Phone:(+99871) 203-11-03, fax: (+99871) 203-11-03; e-mail: [info@bgokim.uz](mailto:info@bgokim.uz)).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of The Center of Pediatric oncology, Hematology and Clinical immunology (Address: 100115, Tashkent city, Chilanzar district, Arnasoy street, 17A. Phone:(+99871) 203-11-03, fax: (+99871) 203-11-03.

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 year.  
(mailing report №. \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 year).

**D.Sh.Polatova**  
Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**G.B. Mamedova**  
Scientific secretary of the Scientific council on award of  
scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

**N.M. Djuraeva**  
Chairman of the scientific seminar of the Scientific  
council on award of scientific degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

**The aim of the study** improving the diagnosis and treatment of neuropathic pain syndrome in patients with metastatic breast cancer by creating a personalized algorithm using modern biomarkers and pharmacological strategies.

**Object of the research** was conducted from February 2023 to February 2025 at the Samarkand Interregional Hospice and the Samarkand branch of the Republican Scientific-Practical Medical Center for Oncology and Radiology. This study was designed as a prospective cohort study with a 24-month follow-up period. A total of 110 patients were enrolled in the study and were divided into 3 groups according to the predominant component of their pain syndrome: Group 1 (n=52) – patients with a predominant neuropathic pain component; Group 2 (n=41) – patients with a predominant nociceptive pain component; Group 3 (n=17) – patients with a mixed pain syndrome. Patients were divided into groups based on the results of the DN4 questionnaire and the clinical assessment of the pain syndrome's characteristics.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

for the first time, a specialized diagnostic questionnaire, NEURO-BC, was developed, integrating clinical and psychological assessment of neuropathic pain with objective quantitative verification tools. This innovation significantly expanded the methodological capabilities for comparative analysis and diagnosis of pain syndromes in oncology practice;

the predictive value of the biomarker profile (S100 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) was established, and a correlation between biomarker concentrations and pain intensity was identified for the first time. These findings provide novel opportunities for personalized diagnosis and precise monitoring of therapeutic interventions;

considering patients' individual clinicopathological characteristics, the combination of clonidine and morphine was confirmed as an effective alternative therapeutic strategy for metastatic breast cancer patients experiencing neuropathic pain resistant to standard analgesic regimens;

finally, the study demonstrated that a personalized analgesic strategy based on pain phenotype is appropriate and effective. Pharmacological combinations significantly reduced pain intensity as measured by the Visual Analog Scale (VAS), confirming the clinical value of individualized multimodal pain management.

**Implementation of the research results.** The results were implemented according to the following orders: Conclusion No.70-T dated 04.07.2025 of the Kashkadarya Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, and Conclusion No.54 dated 18.07.2024 of the Bukhara Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

**Structure and volume of the dissertation** consist of an introduction, 4 chapters, conclusions, a list of used literature. The volume of the thesis is 118 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш., Рахмонов К.А. Сравнительная оценка нейропатической боли у пациентов с диссеминированным раком молочной железы // Проблемы биологии и медицины. – 2024. – № 6 (157). – С. 160–163. (14.00.00; № 19).

2. Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш., Рахмонов К.А. Фармакотерапевтические стратегии купирования нейропатической боли в онкомаммологической практике // Доктор ахборотномаси. – 2025. – № 2 (119). – С. 54–61. (14.00.00; № 20).

3. Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш., Рахмонов К.А. Экспрессия белка S100 и их значение при диссеминированном раке молочной железы // Журнал биомедицины и практики. – 2024. – Том 5 (5). – С. 295–301. (14.00.00; № 24).

4. Рахимов Н. М., Рахмонов К. А., Тилляшайхов М. Н., Бойко Е. В. Комплексная оценка нейропатической боли у пациенток с метастатическим раком молочной железы с использованием нового опросника // Тиббиётда янги кун. – 2025. – Том 9 (83). – С. 139–148. (14.00.00; № 22).

5. Рахимов Н.М., Рахмонов К.А., Шаханова Ш.Ш. Валидация нового интегративного опросника для диагностики нейропатической боли у пациентов с метастатическим раком молочной железы // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – Vol. 15, № 7. – С. 2238–2243. (14.00.00; № 2, стр. 123).

6. Рахимов Н.М., Рахмонов К.А., Шаханова Ш.Ш. Персонализированный подход к диагностике нейропатической боли при метастатическом раке молочной железы: разработка многокомпонентного опросника // American Journal Of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation. – 2025. – Vol. 5 (06). – С. 38–49. – (14.00.00; (35) (CrossRef) 2025).

**II бўлим (II часть; part II)**

7. Рахимов Н.М., Рахмонов К.А. Сравнительный анализ методов диагностики нейропатической боли у онкологических пациентов: роль опросников и биомаркеров // Международная конференция академических наук. – 2025. – Т. 4 (11). – С. 107–110.

8. Рахимов Н. М., Рахмонов К. А. Экспрессия белка S100 в дифференциальной диагностике боли при диссеминированном раке молочной железы // Современное состояние и перспективы развития клинической фармакологии: материалы VI Центрально-Азиатского конгресса. – Ташкент, 2024. – С. 75–76.

9. Рахимов Н.М., Рахмонов К.А. Фармакологические подходы к лечению нейропатической боли у пациенток с диссеминированным раком молочной железы // Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации: материалы 79-й Международной научно-практической конференции / под ред. проф. Ризаева Ж.А. – Самарканд, 2025. – С. 1004–1005.

10. Рахмонов К.А., Шаханова Ш.Ш. Сравнительный анализ эффективности габапентина и карбамазепина в терапии нейропатической боли у больных с метастатическим раком молочной железы // Международная конференция: Наука и образование: новое время. – Астана, 2025. – С. 73–80.

11. Рахимов Н.М., Рахмонов К.А. Способ дифференциальной диагностики ноцицептивной и нейропатической боли при диссеминированном раке молочной железы посредством определения гиперэкспрессии белка S100. Методические рекомендации. – Самарканд, 2025. – 24 с.

Avtoreferat «ARTEX GROUP 001» MCHJ тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.



«ARTEX GROUP 001» MCHJ босмахонасида чоп этилди.

Лицензия рақами №058788 Почта индекси 140100.

Самарканд шаҳар, А. Навоїу кўчаси, 27-уй.

Босишга 31.03.2026 й. рухсат этилди. Бичими 60x84 1/16. «Times New Roman» гарнитураси, 3,43 босма табоқ. Адади: 50 нусха.

Буюртма рақами: 40 / 2026 Тел/факс: +998 97 897 8000

e-mail: shahzod8005@gmail.com

[www.artexpro.uz](http://www.artexpro.uz)