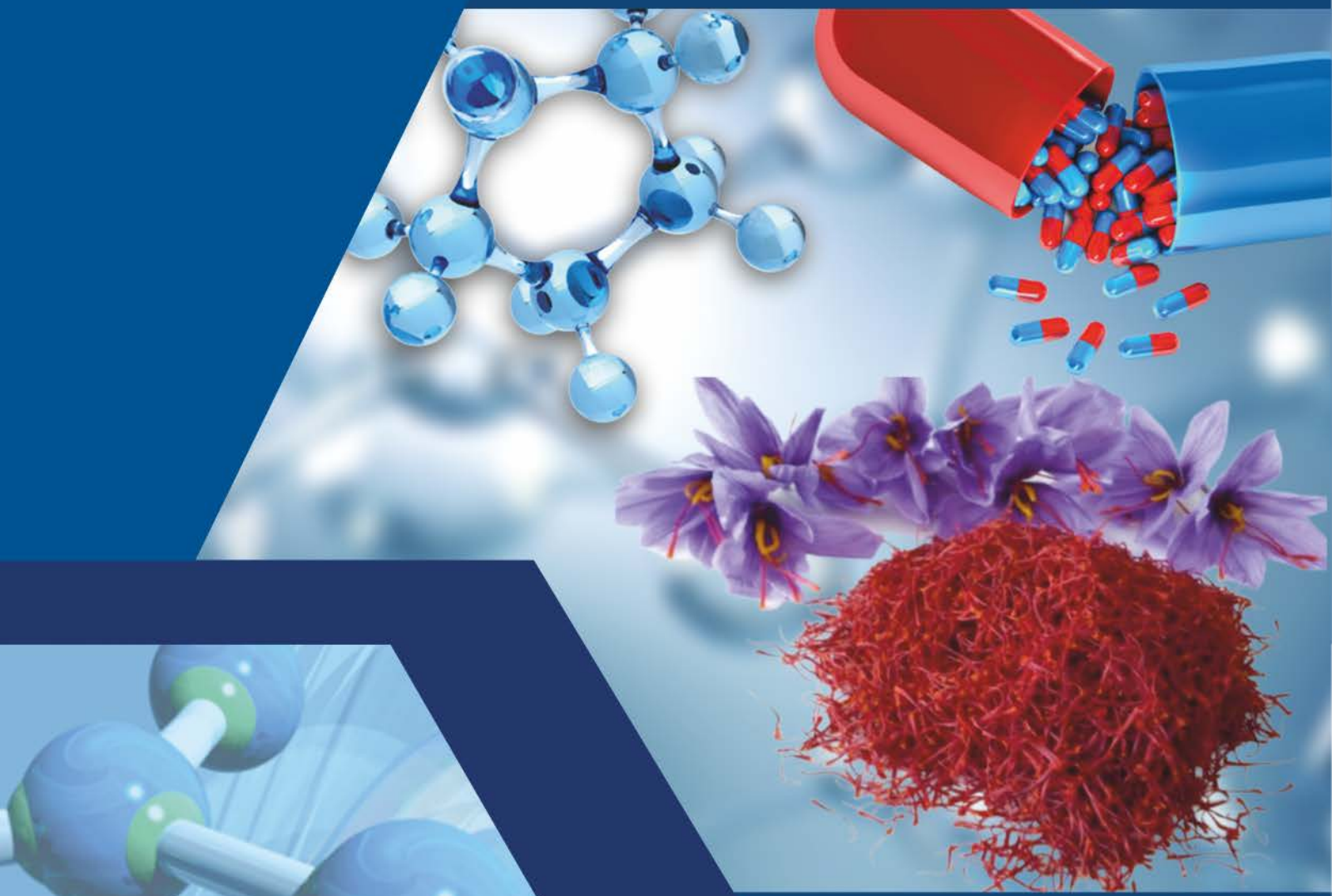
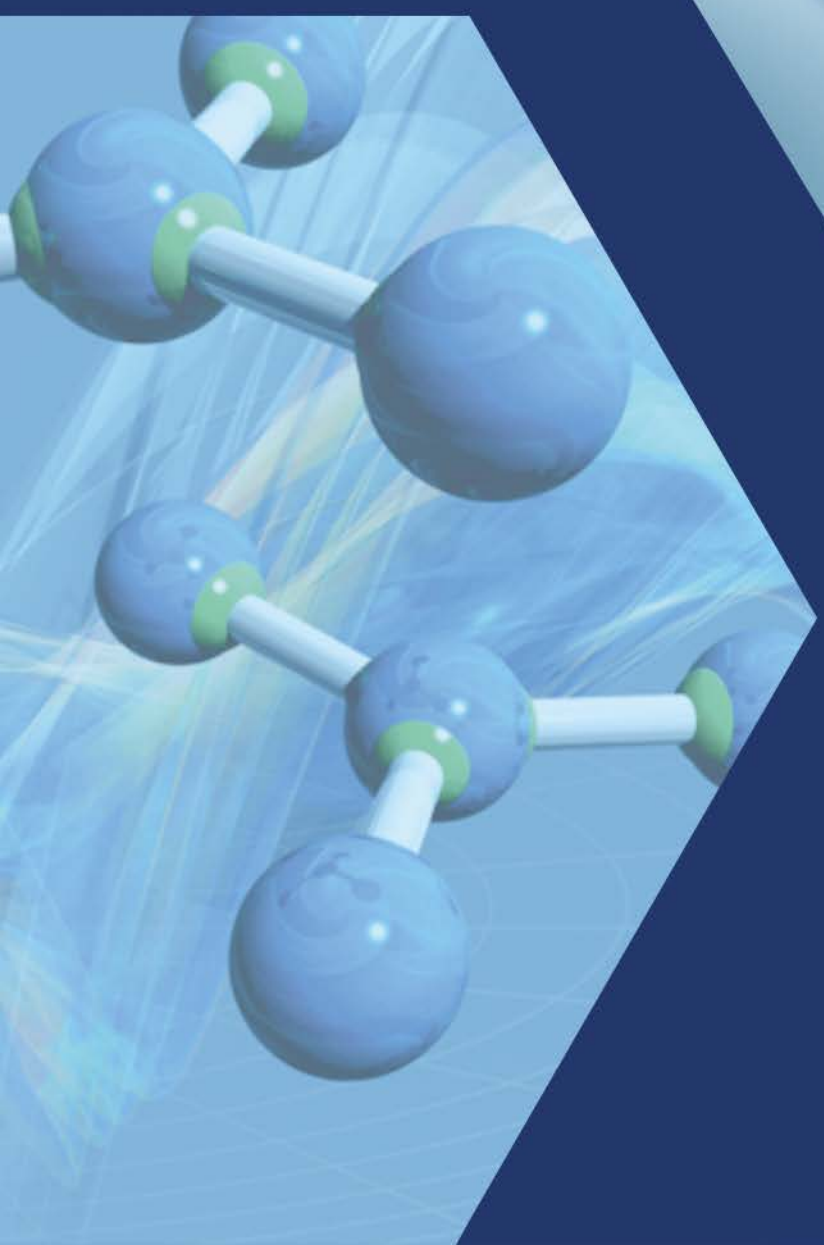
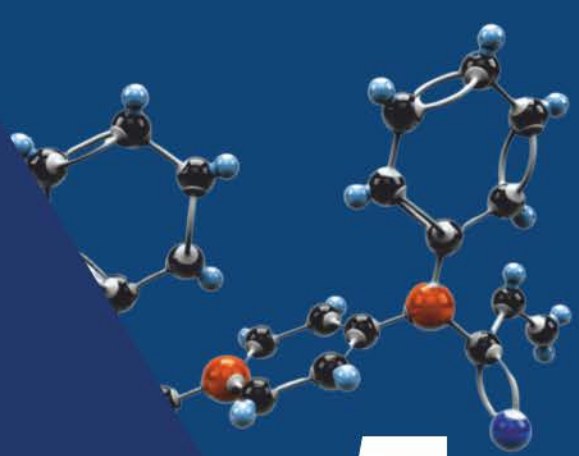
Farmatsiya







5

2026

FARMATSIYA

ISSN-C-31796

№ 5 / 2026

Tahrir hay'ati:

1. Tillayeva G.U. – bosh muharir, f.f.d., professor, Farmatsevtik ishlab chiqishni tashkil qilish va sifat menejmenti kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

2. Bagdasarova I.S. – b.f.n., professor, Tibbiy-biologik fanlar kafedrasi, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot instituti.

3. Dusmatov A.F. – f.f.d., professor, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot instituti rektori.

4. Iskandarova L.M. – OOO "Navkar Group" laboratoriya mudiri, farm. fanlari nomzodi.

5. Jalilov F. S. – f.f.d., professor, Tibbiyot fakulteti, Farmatsevtik kimyo kafedrasi mudiri. Alfraganus universiteti.

6. Kariyeva Y.S. – f.f.d., professor, Dori turlari texnologiyasi kefadrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

7. Komilov X.M. – f.f.d., professor, Farmakognoziya kafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

8. Mavlyanova M.B. – f.f.n., dosent, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot institute.

9. Maksudova F.X. – (muharrir o'rinbosari) f.f.d., professor, Dori vositalarini sanoat texnologiyasi kafedrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

10. Mirakilova D.B. – A.Sultonov nomli O'zbekiston kimyo-farmatsevtika ilmiy-tadqiqot instituti (UzKFITI) ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari

11. Nazarova Z.A. – f.f.d., professor, Dori turlari texnologiyasi kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

12. Nabiyev A.X. – t.f.n., yetakchi ilmiy xodim, Tajriba texnologiya laboratoriyasi, O'zR FA, Bioorganik kimyo instituti.

13. Xakimjanova Sh.O. (tehnik kotib) – Farmatsevtik ishlab chiqishni tashkil qilish va sifat menejmenti kefadrasi assistenti, Toshkent farmatsevtika instituti.

14. Olimov N.K. – f.f.d., professor, Farmakognoziya va dori vositalarini standartlash kafadrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

15. Qobilov N.S. – t.f.n., katta ilmiy xodim, "Sintetik dori vositalar kimyosi" laboratoriyasi, Milliy biofarmatsevtika ilmiy-tadqiqot instituti.

16. Sanayev Z.I. – t.f.n., katta ilmiy xodim, Farmakologiya va toksikologiya bo'limi, O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi instituti.

17. Sidametova Z.E. (ma'sul kotib) – f.f.d., professor, Farmakognoziya va dori vositalarini standartlash kafadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

18. Tillaeva U.M. – f.f.d., dotsent, Toshkent farmatsevtika instituti Xalqaro hamkorlik boyicha prorektor

19. Tulaganov A.A. – f.f.d., professor, O'zbekiston kimyo farmatsevtika ilmiy tadqiqot instituti, O'simliklar va sintetik Dori vositalarini texnologiyasi nomli laboratoria mudiri

20. Tulyaganov R.T. – b.f.d., professor, Farmakologiya va biologic fanlarkafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

21. Tagayaliyeva N.A. – b.f.n., katta ilmiy xodim, Biologik faol moddalar farmakologiya si va skrinigi laboratoriyasi mudiri, O'zR FA Bioorganik kimyo instituti.

22. Tukhtaev Kh.R. – f.f.d., professor, Noorganik, fizik va colloid kimyo kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

23. **Tukhtaev B.E. –** b.f.d., professor, ToshDAU dorivor o'simliklar kafedrasi

24. Urmanova F.F. – f.f.d., professor, Farmakognoziya kafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

25. Usmanaliyeva Z.U. – f.f.d., professor, Farmatsevtik va toksikologik kimyo kefadrasi mudiri, Farmatsevtika va tadqiqot instituti.

26. Yunusxodjayeva N.A. – f.f.d., professor, Farmatsevtik va toksikologik kimyo kefadrasi, Farmatsevtika va tadqiqot instituti.

Tahrir kengashi:

Prof. Krasnyuk I.I. (Rossiya)
Prof. Dzhusupova Zh.D. (Rossiya)
Akad. Ramenskaya G.V. (Rossiya),
Akad. Patigorskaya N.V. (Rossiya),
Prof. Ordabaeva S.K. (Qozog'iston),
Prof. Sadchikova N.P. (Rossiya)
Prof. Bagirova V.L. (Rossiya)
Prof. Grizodub A.I. (Ukraina),
Prof. Kurmanov R. (Qirg'ziston),
Prof. Shukirbekova A.B. (Qozog'iston),
Akad. Sagdullayev Sh.Sh. (O'zbekiston),
Akad. To'rayev A.S. (O'zbekiston).

УДК 616.12-108.64-036.11-063.7:626.152.392-036

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ФИБРИНОГЕНА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ: СВЯЗЬ С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ И ФИБРИНОЛИЗОМ

Каюмов Абдурахман Абдумавлянович, Жуламанова Доно Икрамовна

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент
e-mail: rigiatm@exat.uz

Аннотация. *Оценены варианты дисрегуляции фибриногена и их воспалительно-коагуляционные характеристики у пациентов с острыми лейкозами и ОРДС. В одноцентровой анализ включены 48 уникальных пациентов с полностью заполненным основным набором данных. Выделяли фибриноген <2, 2-4 и >4 г/л. Применяли непараметрические критерии, корреляцию Спирмена и исследовательскую логистическую регрессию. Гипо-, нормо- и гиперфибриногенемия выявлены у 11 (22,9%), 10 (20,8%) и 27 (56,3%) пациентов. Межгрупповые различия установлены для СРБ (p=0,029), АЧТВ (p=0,019) и D-димера (p=0,049). Фибриноген коррелировал с СРБ (ρ=0,511; q=0,0006) и АЧТВ (ρ=0,419; q=0,0045). Модель СРБ + D-димер имела AUC 0,767 (95% ДИ 0,620-0,889), при leave-one-out проверке - 0,716.*

Выявлено, что у 79,2% больных уровень фибриногена выходил за диапазон 2-4 г/л. Показатель следует оценивать совместно с маркерами воспаления, коагуляции и фибринолиза.

Ключевые слова: *ОРДС; острый лейкоз; фибриноген; D-димер; АЧТВ; воспаление; коагулопатия.*

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) - диффузное воспалительное повреждение легких с гипоксемией [1,2]. У онкогематологических пациентов его вызывают инфекция, сепсис, лейкостаз, опухолевая инфильтрация, лекарственная токсичность и трансфузии [3]. В когортах 90-дневная летальность достигала 64,4-73,2%, а при тяжелом ОРДС - 82,2% [4, 5].

В патогенезе взаимодействуют воспаление, повреждение эндотелия, активация тромбина и подавление фибринолиза [6,7]. Молекулярная стратификация и клеточные технологии усиливают актуальность оценки осложнений острого лейкоза [8,9]. Фибриноген повышается как белок острой фазы либо снижается вследствие потребления, поэтому среднее значение скрывает противоположные фенотипы.

Цель исследования. Оценить частоту и характеристики гипо- и ги-

перфибриногенемии и возможность распознавания гиперфибриногенемического фенотипа по рутинным показателям.

Материалы и методы исследований.

Исследование выполнено в РС-НПМЦ гематологии МЗ Республики Узбекистан (2025-2026). Анализировали 48 пациентов: ОМЛ - 30, ОЛЛ - 15, ОПЛ - 1, неуточненный лейкоз - 2. Возраст - 40,5±17,7 года; женщин - 28 (58,3%).

Исследовали клинико-лабораторные и газометрические показатели. Группы: фибриноген <2, 2-4 и >4 г/л; пропуски не импутировали, единица D-димера. Данные: Me [Q1; Q3]. Применяли критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, коррекцию Бенджамини-Хохберга и корреляцию Спирмена. Модель включала $\log_2$(СРБ+1) и $\log_2$(D-димер+0,01); оценивали ОШ, bootstrap 95% ДИ AUC и leave-one-out AUC; p<0,05.

Результаты. Гипофибриногенемия <2 г/л выявлена у 11 (22,9%), нормофибриногенемия 2-4 г/л - у 10 (20,8%), гиперфибриногенемия >4 г/л - у 27 (56,3%) пациентов. У 38/48 (79,2%) уровень находился вне диапазона 2-4 г/л. Ключевые различия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Ключевые показатели по фенотипам фибриногена, Me [Q1; Q3]

Показатель	<2 г/л n=11	2-4 г/л n=10	>4 г/л n=27	p
СРБ, мг/л	59,1 [55,9; 94,6]	85,2 [69,0; 112,5]	129,6 [78,7; 302,0]	0,029
D-димер, ед. базы	6,60 [2,68; 13,88]	3,42 [3,00; 4,74]	2,70 [1,88; 4,46]	0,049
АЧТВ, с	26,7 [24,9; 29,5]	27,8 [26,4; 34,4]	31,9 [28,6; 35,1]	0,019
PaO_2, мм рт. ст.	43,0 [41,0; 45,0]	46,5 [43,2; 49,0]	43,0 [33,5; 48,0]	0,292
Лактат, ммоль/л	1,70 [0,90; 2,50]	1,15 [0,80; 2,70]	1,20 [1,00; 2,15]	0,965

p - критерий Краскела-Уоллиса; единица D-димера в исходной базе не документирована.

СРБ возрастал от 59,1 [55,9; 94,6] до 129,6 [78,7; 302,0] мг/л (p=0,029), АЧТВ - от 26,7 [24,9; 29,5] до 31,9 [28,6; 35,1] с (p=0,019). D-димер, напротив, был максимальным при фибриногене <2 г/л: 6,60 [2,68; 13,88] против 2,70 [1,88; 4,46] единицы исходной базы при >4 г/л (p=0,049). После поправки сохранялось различие АЧТВ между крайними группами (q=0,012); для СРБ и D-димера q составили 0,058 и 0,097. PaO_2 и лактат не различались (p=0,292 и p=0,965).

Фибриноген имел положительную связь с СРБ (ρ=0,511; q=0,0006) и АЧТВ (ρ=0,419; q=0,0045); обратная связь с D-димером не достигла уровня значимости после поправки (ρ=-0,279; q=0,0544; таблица 2).

Таблица 2

Корреляции фибриногена

Показатель	ρ Спирмена	p	q BH
СРБ	0,511	0,0002	0,0006
АЧТВ	0,419	0,0030	0,0045
D-димер	-0,279	0,0544	0,0544

Направленность связей визуализирована на рисунке 1.

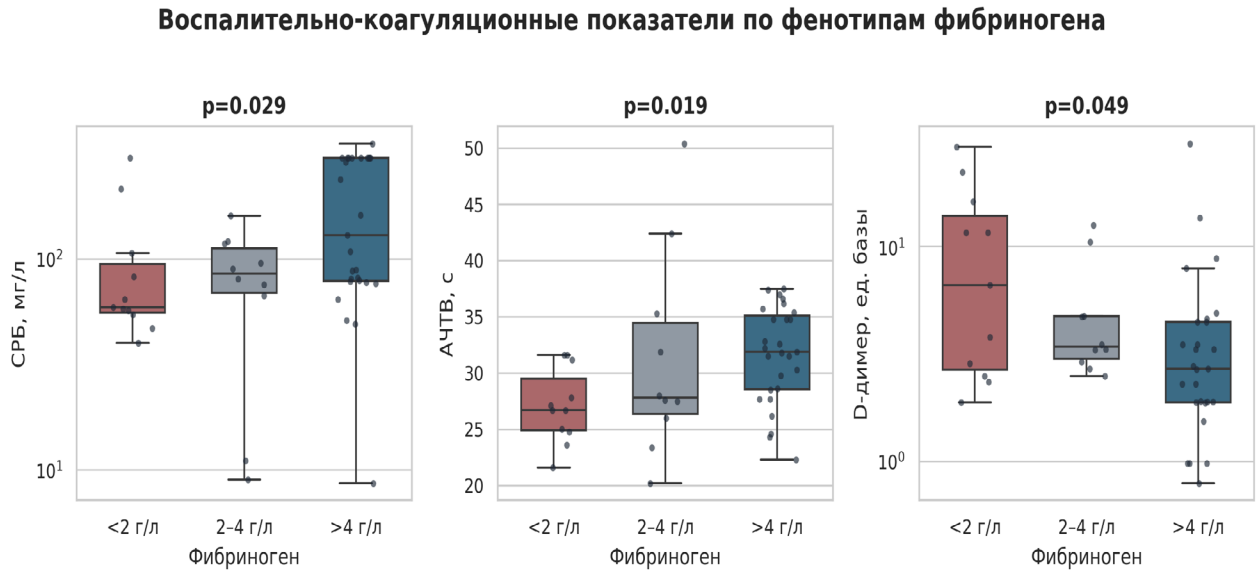


Рисунок 1. ***Воспалительно-коагуляционные показатели при фибриногене <2, 2-4 и >4 г/л. Для СРБ и D-димера использована логарифмическая шкала.***

В двухфакторной модели удвоение СРБ повышало шансы гиперфибриногенемии в 2,08 раза (95% ДИ 1,14-3,80; p=0,017), тогда как удвоение D-димера уменьшало их вдвое (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,28-0,90; p=0,020; таблица 3).

Таблица 3

Модель гиперфибриногенемии >4 г/л

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
$\log_2$(СРБ+1), на удвоение	2,08	1,14-3,80	0,017
$\log_2$(D-димер+0,01), на удвоение	0,50	0,28-0,90	0,020

AUC 0,767 (95% ДИ 0,620-0,889); leave-one-out AUC 0,716. Модель исследовательская.

AUC составила 0,767 (95% ДИ 0,620-0,889), скорректированная на оптимизм AUC - 0,743, leave-one-out AUC - 0,716 (рисунок 2).

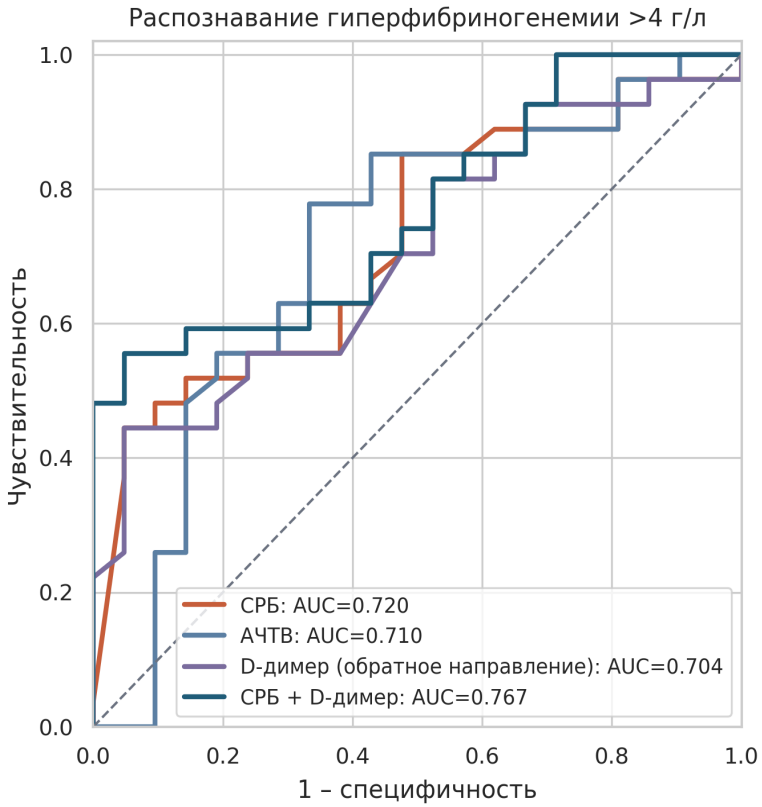


Рисунок 2. ***ROC-анализ гиперфибриногенемии >4 г/л. Представлены исходные, внешне не валидированные оценки***

Эти оценки являются исследовательскими и не задают клинических порогов. Следовательно, гиперфибриногенемический фенотип сочетал выраженную острофазовую реакцию с признаками коагуляционной дисфункции, а гипофибриногенемический – более высокий сигнал образования и распада фибрина. Одномоментная оценка не позволяет считать эти состояния последовательными стадиями.

Обсуждение. Главный результат исследования - двунаправленная дисрегуляция фибриногена у 79,2% пациентов. Положительная связь с СРБ подтверждает острофазовый компонент гиперфибриногенемии. Одновременное удлинение АЧТВ показывает, что высокий фибриноген не эквивалентен сохранному гемостазу: воспаление, активация коагуляции и частичный дефицит факторов могут сосуществовать.

Сочетание низкого фибриногена с более высоким D-димером совместимо с потреблением и усиленным распадом фибрина. У взрослых с впервые диагностированным острым лейкозом явный ДВС-синдром ранее выявляли у 47,5%, а кровотечение связывали с тромбоцитопенией и низким фибриногеном [10]. При ОЛЛ D-димер ≥4 мкг/мл ассоциировался с ростом 100-дневной частоты тромбоза с 13,8% до 52,9% [11]; при ОМЛ D-димер различал неблагоприятный риск с AUC 0,813 [12].

Снижение AUC с 0,767 до 0,716 при leave-one-out проверке отражает оптимизм малой выборки. Ограничения включают одноцентровой дизайн, n=48, одномоментные измерения, отсутствие полного динамического набора критериев ДВС-синдрома и внешней валидации.

Заключение. Гиперфибриногенемия выявлена у 56,3%, гипофибриногенемия - у 22,9%. Корреляции с СРБ и АЧТВ составили ρ=0,511 (q=0,0006) и ρ=0,419 (q=0,0045). Модель имела AUC 0,767 и leave-one-out AUC 0,716. Фибриноген следует оценивать в динамике с СРБ, D-димером, АЧТВ и тромбоцитами. Нужны стандартизация D-димера и внешняя валидация. Исследование продолжается.

Литература:

1. Matthay M.A., Arabi Y., Arroliga A.C. et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(1):37-47. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS.

2. Grasselli G., Calfee C.S., Camporota L. et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med. 2023;49:727-759. doi:10.1007/s00134-023-07050-7.

3. Secreto C., Chean D., van de Louw A. et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myeloid leukemia admitted to intensive care unit with acute respiratory failure. Ann Intensive Care. 2023;13:79. doi:10.1186/s13613-023-01172-3.

4. Bris P.N., Pauly V., Orleans V. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies: a nationwide cohort study. Ann Intensive Care. 2024;14:141. doi:10.1186/s13613-024-01373-4.

5. Schellongowski P., Darmon M., Eller P. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: the YELENNA cohort. Intensive Care Med. 2025;51:1809-1819. doi:10.1007/s00134-025-08113-7.

6. Livingstone S.A., Wildi K.S., Dalton H.J. et al. Coagulation dysfunction in acute respiratory distress syndrome. Front Med. 2021;8:723217. doi:10.3389/fmed.2021.723217.

7. Slim M.A., van Amstel R.B.E., Bos L.D.J. et al. Inflammatory subphenotypes in ARDS and mortality. Crit Care. 2024;28:151. doi:10.1186/s13054-024-04929-9.

8. Alnuaimy S.L., Shamoon R.P. Disseminated intravascular coagulation in adult acute leukemia. Blood Coagul Fibrinolysis. 2023;34(1):28-32. doi:10.1097/MBC.0000000000001172.

9. Anderson D.R., Stock W., Karrison T.G., Leader A. D-dimer and thrombosis risk in adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2022;6(17):5146-5151. doi:10.1182/bloodadvances. 2022007699.

10. El-Sayed H.A., Sakr D.H., Ebrahim M.A. et al. VWF, factor VIII and D-dimer as predictors in acute myeloid leukemia. Clin Exp Med. 2026;26:276. doi:10.1007/s10238-026-02198-0.

11. Kayumov A.A., Zokirova M.B. Antioxidant defense gene polymorphisms as molecular genetic predictors of cardiotoxicity in patients with acute leukemia. Genetics and Molecular Research. 2026;25(9s). doi:10.4238/3fa52f18.

12. Kayumov A.A., Berger I.V., Mahamadalieva G.Z., Achilova O.U. Prospects for implementation of CAR-T cell therapy for leukemia in Uzbekistan. Cellular Therapy and Transplantation. 2024;13(2):65-69. doi:10.18620/ctt-1866-8836-2024-13-2-65-69.

O‘TKIR LEYKOZLI BEMORLARDA O‘TKIR RESPIRATOR DISTRESS-SINDROMDA FIBRINOGEN DISREGULYATSIYASI: TIZIMLI YALLIG‘LANISH VA FIBRINOLIZ BILAN BOG‘LIQLIGI

Qayumov Abdurahmon Abdumavlonovich, Julamanova Dono Ikramovna

O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent
e-mail: rigiatm@exat.uz

Annotatsiya. *Tadqiqotning maqsadi o‘tkir leykemiyali va o‘tkir respirator distress-sindromi (O‘RDS) bo‘lgan bemorlarda fibrinogen darajasi disregulyatsiyasining turli variantlarini hamda ularning yallig‘lanish, koagulyatsiya va fibrinoliz ko‘rsatkichlari bilan o‘zaro bog‘liqligini baholashdan iborat bo‘ldi.*

Bir markazli tahlilga asosiy klinik va laborator ma’lumotlar to‘liq mavjud bo‘lgan 48 nafar noyob bemor kiritildi. Fibrinogen konsentratsiyasiga ko‘ra bemorlar uch guruhga ajratildi: gipofibrinogenemiya (<2 g/l), normofibrinogenemiya (2–4 g/l) va giperfibrinogenemiya (>4 g/l). Statistik tahlilda noparametrik mezonlar, Spirmen korrelyatsiyasi va tadqiqot xarakteridagi logistik regressiya qo‘llanildi.

Gipofibrinogenemiya 11 (22,9%) nafar bemorda, normofibrinogenemiya 10 (20,8%) nafar bemorda, giperfibrinogenemiya esa 27 (56,3%) nafar bemorda aniqlandi. Guruhlar o‘rtasida C-reaktiv oqsil (CRO; p=0,029), faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti (AChTV; p=0,019) va D-dimer (p=0,049) ko‘rsatkichlari bo‘yicha statistik jihatdan ahamiyatli farqlar aniqlandi. Fibrinogen konsentratsiyasi CRO (ρ=0,511; q=0,0006) va AChTV (ρ=0,419; q=0,0045) darajalari bilan musbat korrelyatsiyaga ega bo‘ldi. CRO va D-dimerni o‘z ichiga olgan tadqiqot logistik modelida ROC-egri chizig‘i ostidagi maydon (AUC) 0,767 (95% CI: 0,620–0,889) ni tashkil etdi, leave-one-out tekshiruvda esa 0,716 ga teng bo‘ldi.

Shunday qilib, bemorlarning 79,2 foizida fibrinogen darajasi 2–4 g/l diapazonidan tashqarida bo‘lgan. Bu o‘tkir leykemiya va O‘RDS bilan og‘rigan bemorlarda gemostazning fibrinogen bo‘g‘ini regulyatsiyasi buzilishlari yuqori chastotada uchrashini ko‘rsatadi. Olingan ma’lumotlar fibrinogen konsentratsiyasini tizimli yallig‘lanish, koagulyatsiya va fibrinoliz markerlari bilan birgalikda kompleks baholash zarurligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: *o‘tkir respirator distress-sindromi; o‘tkir leykemiya; fibrinogen; D-dimer; FQTV (AChTV); C-reaktiv oqsil; tizimli yallig‘lanish; koagulopatiya; fibrinoliz.*

FIBRINOGEN DYSREGULATION IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIAS: ASSOCIATION WITH SYSTEMIC INFLAMMATION AND FIBRINOLYSIS

Abdurakhman Abdumavlanovich Kayumov, Dono Ikramovna Julamanova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent
e-mail: rigiatm@exat.uz

Abstract. *The aim of this study was to assess patterns of fibrinogen dysregulation and their associations with inflammatory, coagulation, and fibrinolytic parameters in patients with acute leukemias and acute respiratory distress syndrome (ARDS).*

This single-center analysis included 48 unique patients with a complete core dataset of clinical and laboratory parameters. According to fibrinogen concentration, patients were divided into three groups: hypofibrinogenemia (<2 g/L), normofibrinogenemia (2–4 g/L), and hyperfibrinogenemia (>4 g/L). Non-parametric tests, Spearman correlation analysis, and exploratory logistic regression were applied for statistical analysis.

Hypofibrinogenemia was identified in 11 (22.9%) patients, normofibrinogenemia in 10 (20.8%), and hyperfibrinogenemia in 27 (56.3%) patients. Statistically significant between-group differences were observed for C-reactive protein (CRP; p=0.029), activated partial thromboplastin time (aPTT; p=0.019), and D-dimer (p=0.049). Fibrinogen concentration was positively correlated with CRP (ρ=0.511; q=0.0006) and aPTT (ρ=0.419; q=0.0045). In the exploratory logistic regression model including CRP and D-dimer, the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.767 (95% CI: 0.620–0.889), while the AUC obtained using leave-one-out validation was 0.716.

Thus, 79.2% of patients had fibrinogen levels outside the 2–4 g/L range, indicating a high frequency of dysregulation of the fibrinogen component of hemostasis in patients with acute leukemia and ARDS. These findings suggest that fibrinogen concentration should be interpreted in conjunction with markers of systemic inflammation, coagulation, and fibrinolysis.

Keywords: *acute respiratory distress syndrome; acute leukemia; fibrinogen; D-dimer; aPTT; C-reactive protein; systemic inflammation; coagulopathy; fibrinolysis.*