

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШОВА РАНО УРИНБАЕВНА

**ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗ ВА ДОРИ ТАШУВЧИ ГЕНЛАР
МАВЖУДЛИГИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ТЕМИР
ТАНҚИСЛИГИ АНЕМИЯСИДА ФЕРРОТЕРАПИЯ
САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

УРГАНЧ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Юлдашова Рано Уринбаевна

Хеликобактериоз ва дори ташувчи генлар мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда темир танқислиги анемиясида ферротерапия самарадорлигини ошириш йўллари..... 4

Юлдашова Рано Уринбаевна

Пути повышения эффективности ферротерапии при железодефицитной анемии с учетом наличия хеликобактериоза и генов транспортеров лекарств 19

Yuldashova Rano Urinbaevna

Ways to increase the effectiveness of ferrotherapy in iron deficiency anemia, taking into account the presence of helicobacteriosis and drug transporter genes 36

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 40

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси қошидаги Олий аттестация комиссиясида №B2022.1.PhD/Tib2406 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган. Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.urgfiltma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Жарылкасынова Гаухар Жанузаковна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Жаббаров Озимбай Отаханович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Захидова Машхура Зиёматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ҳузуридаги PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 рақамли Илмий кенгашининг 2022 йил «___» _____куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Урганч шаҳри, Аль-Хоразмий кўчаси, 28-уй. Tel +(99862) 224 84 84, E-mail: ttaurgfil@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: Урганч шаҳри, Аль-Хоразмий кўчаси, 28-уй. Tel +(99862) 224 84 84, E-mail: ttaurgfil@mail.ru).

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Ю. Рузibaев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

З.Ф. Джуманиязова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Р.Б. Абдуллаев

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

КИРИШ (фалсафадоктори(PhD)диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда темир танқислиги ҳолатлари ва *Helicobacter pylori* (HP) инфекциясини кенгтарқалиши ҳамда катталар ва болалар учун жуда кўп салбий оқибатларга олиб келиши соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти экспертларининг маълумотларига кўра, «темир танқислиги ҳолатининг учраши энг кўп тарқалган 38 та касаллик орасида биринчи ўринда туради»¹. Аҳолининг барча қатламлари орасида *Helicobacter pylori* жуда кенг тарқалган. Адабиётлардаги маълумотларга кўра, «дунё бўйлаб одамларнинг ярмидан кўпи бу бактерия билан зарарланган. Африка, Мексика, Жанубий ва Марказий Америкада ушбу инфекциянинг тарқалиши катталар орасида 70-90% га етади»². Анемия *Helicobacter pylori* инфекциясининг энг муҳим экстрагастроудоденал кўринишларидан биридир. Шу муносабат билан, темир танқислиги анемияси патогенезида *Helicobacter pylori* ролини янада чуқурроқ ўрганиш ва ферротерапия самарадорлигини ошириш учун темир танқислиги мавжуд бўлганда эрадикация терапияси мезонларини аниқлаш долзарб вазифалардан бири бўлиб ҳисобланади.

Бугунги кунга қадар дунёда хеликобактериоз намоён бўлишининг турли хил кўринишларини ўрганишга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Хеликобактериозда темир танқислиги патогенезини ўрганиш ва темир препаратларини қўллаш билан олиб борилган терапия самарадорлигини оширишда эрадикацион терапиянинг ролини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар алоҳида эътиборга эга. Темир танқислиги ривожланишида HPнинг ўрни борлигини тасдиқловчи кўплаб тадқиқотлар натижалари мавжудлигига қарамаздан, темир танқислиги ҳолатининг клиник ва лаборатор белгилари бор, аммо ошқозон шиллиқ қавати зарарланиш белгилари яққол намоён бўлмаган беморларда эрадикацион терапияни ўтказиш учун яққол кўрсатмаларга доир объектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш, касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатлари ва таққослама - ташхислаш белгиларини очиб бериш, ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда ҳозирда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини тубдан яхшилаш бўйича бир қатор кенг қўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасининг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида "... аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш"³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида темир танқислиги камқонлигини ташхислашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга

олиб чиқиш ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш натижасида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослашган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирда НР билан темир танқислиги ва B_{12} танқислиги анемиясининг ривожланиши ўртасида муҳим боғлиқлик борлиги тан олинган. Темир танқислиги анемияси патогенезида НР нинг роли экспериментал моделларда бир неча бор исботланган (Burns M., 2015). НР билан касалланган лаборатория сичқонларида ферритин, эритроцитлар, гематокрит ва гемоглобиннинг сезиларли даражада пастлиги кузатилди. Шунингдек, қатор муаллифлар беморлар қонида ферритин миқдорининг паст бўлиши улардаги НР, гастрит ва прогепсидин миқдорининг ошганлиги билан ўзаро боғлиқлигини таъкидлашди (Емиралиоглу Н., 2015; Муҳсен К., Коен Д., 2013).

НР билан оғриган беморларда темир танқислиги анемияси ривожланишини тушунтирувчи бир қанча патогенетик назариялар мавжуд. Биринчи назария, ошқозон шиллиқ қавати ва ўн икки бармоқли ичакдаги эрозив ва ярали ўзгаришлар фонида бевосита сурункали қон йўқотишни ўз ичига олади. Бошқа бир назарияга кўра, организмга озик-овқат маҳсулотлари орқали кирган эркин темирни *H. pylori* бактериял секвестрланишига олиб келиб ва унинг сўрилишига тўсқинлик қилиши мумкин. Бошқа бир назария, гастрит касаллигида ошқозон шиллиқ қаватидаги атрофик жараён туфайли озик-овқат маҳсулотлари орқали тушган темирнинг ажралиши ва сўрилишининг пасайишига асосланган. Шунингдек, *H. pylori* билан касалланган беморларда темир танқислиги анемияси ривожланиш патогенези билан яллиғланишга қарши цитокинлар синтези экспрессияси туфайли юзага келган сурункали яллиғланиш анемиясининг ривожланиши орасидаги боғлиқликка асосланган назария ҳам мавжуд (Mei-Yan Xu, Bing Cao, Bao-Shi Yuan, Jian Yin¹, Lan Liu & Qing-Bin Lu, 2018; Xia, W., Zhang, X., Wang, J., Sun,

C.&Wu, L., 2012; Queiroz D.M.M., Harris P.R., Sanderson I.R., Windle H.J., Walker M.M., 2013).

Бугунги кунга келиб, Маастрихт IV тавсиясига кўра, *H. Pylori* инфекцияси тасдиқланган ва темир танқислиги анемияси бор беморларда бошқа этиологик омиллар инкор этилганда *H. Pylori* эрадикацияси ўтказилади. Инфекциянинг давом этиши ва бошқа этиологик омиллар чиқариб ташланганидан кейин ТТА билан касалланган беморларда тавсия этилади. Шу билан бирга, *H.pylori* нинг ТТАси ривожланишидаги ўрни, темир препаратларига нисбатан резистентликка таъсири янада чуқурроқ тадқиқотларни талаб қилади.

Диссертация мавзусини диссертация бажарилган илмий текшириш муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (02.2019.PhD.041) «Бухоро минтақасида иссиқ иқлим шароитида патология олди ва патологик ҳолатларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашиш йўллари ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: хеликобактериоз билан оғриган беморларда темир танқислиги камқонлигининг хусусиятларини ўрганиш ва инфекциянинг намоёнлиги ва дори транспортёрлари генотипларини ташувчанлигини ҳисобга олган ҳолда комбинацияланган ферротерапияга дифференциал ёндашувни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

НР билан касалланган беморларда темир танқислиги анемиясининг клиник ва лаборатор хусусиятларини аниқлаш;

хеликобактериоз билан оғриган беморларда темир метаболизми бузилиш кўрсаткичларининг хусусиятларини ва уларнинг НРга нисбатан антителалар даражаси билан боғлиқлигини таҳлил қилиш;

хеликобактериоз билан оғриган беморларда Fe (II) ва Fe (III) темир препаратлари терапиясининг самарадорлигини баҳолаш;

НРга нисбатан антителалар даражасини мониторинг қилган ҳолда, темир танқислиги анемияси ва хеликобактериоз билан оғриган беморларда эрадикация терапиясининг самарадорлигини баҳолаш;

Ичакда темирнинг генетик детерминирлашган эффлокси юқори бўлган беморларда темир препаратларининг самарадорлигига эрадикацион терапиянинг таъсири асослаш.

Тадқиқотнинг объекти. Бухоро вилоятидаги 3 та амбулатор муассасаси ҳудудига қарашли 60 нафар темир танқислиги камқонлиги ва хеликобактериоз билан касалланган беморлар кўрикдан ўтказилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг клиник ва лаборатор маълумотлари тақдим этилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Ишда клиник, лаборатор (қоннинг биокимёвий таҳлили, иммунофермент таҳлили), молекуляр генетик тадқиқотлар, темир танқислиги анемияси субъектив ва объектив

белгиларининг намоён бўлиш даражасини баҳолаш учун анкеталар ва шкалалар, шунингдек, статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор темир танқислиги анемияси билан оғриган беморларда ферритин ва қон зардобидоги темир даражаси билан НРга антителалар даражаси ўртасида сезиларли боғлиқлик мавжудлиги аниқланган; НРга нисбатан антителаларнинг юқори даражаси уч валентли темир препаратлари билан терапия самарадорлигини пасайиши билан боғлиқлиги исботланган;

эрадикацион терапияси курсини ўтказиш уч валентли темир препаратларидан фойдаланганда ферротерапия самарадорлигининг асосий лаборатория кўрсаткичларини сезиларли даражада ошириши исботланган; илк бор генетик детерминланган оксил-транспотёри паст фаолликда бўлган беморларда эрадикацион терапия курсини ўтказиш уч валентли темир препарати билан даволаш самарадорлигини ошириши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

НР га нисбатан антителалар даражасига асосланиб, темир танқислиги анемияси бор беморларда эрадикацион терапия ўтказиш мезонлари таклиф этилган;

хеликобактериозда темир танқислиги ва темир танқислиги анемияси оғирлик даражасини башорат қилиш усули таклиф этилган;

темир танқислиги анемияси хеликобактериоз билан асоцирланган беморларни олиб бориш алгоритми таклиф қилинган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда назарий ёндашув ва усулларни тўғри қўлланилганлиги, олиб борилган тадқиқотларнинг тўғрилиги, темир танқислиги камқонлиги ва хеликобактериоз билан касалланган беморлар сонининг етарлилиги, клиник ва биокимёвий тадқиқот усуллариининг замонавий статистик усуллари, расмийлаштирилган анкета ва шкалаларнинг қўлланилганлиги, шунингдек олинган натижаларни хорижий ва маҳаллий тадқиқот натижалари билан таққосланганлиги асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, тадқиқот натижалари НР инфекциясининг темир танқислиги ва темир танқислиги анемияси патогенезидаги ролини батафсилроқ ўрганиш ва тушуниш, шунингдек, ушбу гуруҳдаги беморларда эрадикацион терапия заруратини илмий асослаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шу билан изоҳланадики, темир танқислиги анемияси оғирлигини башорат қилиш мезонларини ишлаб чиқиш ва НРга нисбатан антителалар даражасини баҳолаш натижаларига асосланиб беморларда эрадикацион терапиясини ўтказиш беморларда камқонликни коррекция қилиш самарадорлигини ошириши билан изоҳланади..

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Хеликобактериозга чалинган беморларда учрайдиган темир танқислиги анемиясида

ферротерапия самарадорлигини ошириш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари асосида:

Helicobacter pylori билан бирга кузатиладиган темир танқислиги анемиясида терапияси бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган "*Helicobacter pylori* билан бирга кузатиладиган темир танқислиги анемиясида ферротерапия самарадорлигини баҳолаш усуллари" номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 25 январдаги 8н-р/66-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома НР бор беморларда темир танқислиги анемиясини даволашда турли хилдаги темир препаратларини қўллаб даво самарадорлигини баҳолашга имкон берган;

Helicobacter pylori билан касалланганда темир танқислиги ҳолатлари оғирлигини башорат қилиш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган "*Helicobacter pylori* билан касалланганда темир танқислиги ҳолатлари оғирлигини башорат қилиш усули" номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 25 январдаги 8н-р/65-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсияноманинг мақсади темир танқислиги анемияси бор беморлар организмидаги темир алмашинуви кўрсаткичлари ва НРга нисбатан антителалар даражаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш. Корреляцион боғлиқликни баҳолашда олинган натижалар асосида шуни хулоса қилиш мумкинки, ферритин, қон зардобиддаги темир ва бошқа кўрсаткичлар бўйича маълумотлар бўлмаганда, НР га нисбатан антителалар миқдорига қараб темир танқислиги ҳолатининг мавжудлиги ва унинг оғирлигини аниқлаш имконини берган;

Хеликобактериоз ва дори ташувчи генлар мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда темир танқислиги анемиясида ферротерапия бўйича Илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро вилояти №3, №4 ва 6-сонли оилавий поликлиникалар фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 28 февралдаги 8н-з/111-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши *Helicobacter pylori* билан боғлиқ темир танқислиги камқонлиги билан оғирган беморларни даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 1 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида 4 та мақола.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш қисми, олти боб, хулоса, якуний фикр ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Унинг ҳажми 113 бетлик матнни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати ва унга бўлган талаб ёритилган, унинг мақсади ва вазифалари, объекти ва мавзуси белгиланган, ишнинг Ўзбекистон Республикаси илм-фан ва технологиясини ривожлантиришнинг муҳим йўналишларига мувофиқлиги ва натижаларнинг ишончлилиги кўрсатилган, илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **"Helicobacter pylori билан боғлиқ темир танқислиги анемиясининг клиник ва патогенетик жиҳатлари"** деб номланган биринчи бобида хеликобактериоз билан боғлиқ бўлган темир танқислиги анемияси муаммосининг ҳозирги ҳолати ҳақида маълумот берувчи учта кичик бўлимдан иборат адабиётлар шарҳи акс эттирилган. Ушбу бобда НРнинг аҳоли орасида тарқалишига бағишланган адабий манбаларнинг таҳлили, бу инфекциянинг темир танқислиги ривожланишидаги ўрни, патогенез назариялари батафсил тавсиф берилган. Бобда маҳаллий ва хорижий олимларнинг темир танқислиги анемияси ва хеликобактериозни даволаш ва олдини олиш бўйича замонавий илмий тадқиқотлари натижалари батафсил ёритилган. Темир танқислиги анемияси учун эрадикация терапиясининг самарадорлиги бўйича тадқиқотларнинг янги натижалари бўйича адабиёт маълумотлари батафсил ёритилган.

Диссертациянинг **"Тадқиқотнинг материал ва усуллари"** деб номланган иккинчи бобида клиник маълумотларнинг умумий тавсифи ва қўлланиладиган тадқиқот усуллари ёритилган. Тадқиқотда 40 ёш ва ундан катта ёшдаги эркаклар ва 50 ёшли менопауза давридаги НР билан касалланган, темир танқислигининг клиник ва лаборатор белгилари намоён бўлган аёллар иштирок этди.

Қуйидаги мезонларга асосланган:

- НР инфекцияси икки турдаги диагностика усули билан тасдиқланган - 13С-уреаза нафас тести ва ИФА натижаларига кўра қонда НРга нисбатан антителаларнинг мавжудлиги;
- темир танқислиги анемияси клиник ва лаборатор белгиларининг мавжудлиги;
- ўткир ёки сурункали қон йўқотишни тасдиқловчи клиник, лаборатор ва инструментал маълумотларнинг бўлмаганлиги;
- тадқиқотда иштирок этиш учун беморнинг розилиги.

Тадқиқотга киритилган:

асосий гуруҳ – темир танқислиги анемияси бор ва НР инфекция тасдиқланган 56 нафар бемордан иборат;
назорат гуруҳи – темир танқислиги анемияси бор ва НР инфекцияси тасдиқланмаган 24 нафар бемордан иборат.

Тадқиқотни ташкил этиш қуйидаги босқичларни ўз ичига олди:

1-босқич: темир танқислиги анемиясининг клиник хусусиятлари, эритроцитларнинг морфологик белгилари, асосий ва назорат гуруҳларида темир алмашинуви кўрсаткичларини қиёсий таҳлил қилиш.

2-босқич: НРга нисбатан антителалар даражаси ва темир метаболизми кўрсаткичлари (ферритин, трансферрин, қон зардобадаги темир ва умумий қон зардобадаги темир боғланиш қобиляти) ўртасидаги корреляцияни ўрганиш.

3-босқич: Хеликобактериозли беморларда ишлатиладиган темир препаратлари гуруҳларига қараб ферротерапия самарадорлигини ўрганиш. Ушбу босқичда беморлар 2 та бир хил гуруҳга бўлинган, ҳар бирида 28 тадан бемор.

4-босқич: эрадикацион терапия тайинлангандан кейин тадқиқот гуруҳларида ферротерапия самарадорлигини ўрганиш.

5-босқич: хеликобактериозли ва ичакда генетик жиҳатдан аниқланган темирнинг юқори эффлюкси бўлган беморларда НР эрадикациясининг самарадорлигини ўрганиш.

Ишда клиник, лаборатор (қон биокимёвий таҳлили, иммунофермент таҳлили), молекуляр-генетик тадқиқотлар, темир танқислиги анемиясининг субъектив ва объектив белгиларининг оғирлигини баҳолаш учун расмийлаштирилган анкеталар ва шкалалардан фойдаланилган, шунингдек, статистик тадқиқот усули қўлланилган.

Ишнинг **"Хеликобактериозда темир танқислиги анемиясининг клиник ва лаборатор хусусиятлари"** номли учинчи бобида асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда темир танқислиги анемиясининг клиник ва лаборатор хусусиятларини қиёсий таҳлил қилиш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.

1-жадвалда тадқиқот гуруҳларидаги беморларда эритроцитларнинг морфологик хусусиятларини ўрганиш натижалари келтирилган.

1 жадвал

Эритроцитларнинг морфологик хусусиятлари ($M \pm m$)

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=56)	Назорат гуруҳ (n=24)
Гемоглобин	96,76±9,23	93,31±7,72
Эритроцитлар	4,18±0,32	4,4±0,28
Эритроцит ўртача ҳажми (ЭЎХ)	83,32±1,52*	79,4±1,11
ЭЎХ пасайиши аниқланган беморлар сони	29 (51,8%)	18 (75%)
Эритроцитдаги ўртача гемоглобин миқдори (МСН) – пкг	32,8±1,5	32,2±1,1
МСН пасайиши аниқланган беморлар сони	44 (78,6%)	17 (70,8%)
Эритроцитдаги гемоглобиннинг	37,4±1,12	35,1±1,4

Ўртача концентрацияси (МСНС) –г/дл		
МСНС пасайиши аниқланган беморлар сони	30 (53,5%)	14 (58,3%)
Микроцитар анемия омили (MAF)	9,8±1,1	11,3±0,8
MAF кўрсаткичи пасайган беморлар сони	34 (60,7%)	19 (79,2%)

**-назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан таққослаганда фарқлар $p<0.05$ да статистик жиҳатдан муҳимдир;*

Ўрганилаётган гуруҳларда эритроцитларнинг морфологик хусусиятларини ўрганиш натижалари гемоглобин ва эритроцитларнинг ўртача қийматларида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатди ($p<0,05$).

Жадвалдаги маълумотлар шуни кўрсатадики, асосий гуруҳдагиларда эритроцитлар ўртача ҳажмининг ўртача қийматлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли ($p<0,05$) фарқлар аниқланган.

ЭЎХ пасайиши кузатилган гуруҳдаги беморлар сонини таққослаш натижалари шуни кўрсатадики, асосий гуруҳда уларнинг нисбати 51,8% ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 75%ни ташкил қилди. Эритроцитларда (МСН) ўртача гемоглобин миқдорининг ўртача қийматлари ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар ҳам йўқ ($p<0,05$). МСН камайган беморларнинг улуши ҳам тахминан тенг бўлган ва асосий гуруҳда 78,6% ва назорат гуруҳида 70,8% ни ташкил қилган. Ўрганилган гуруҳларда эритроцитларда (МСНС) гемоглобиннинг ўртача концентрациясининг ўртача қийматлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар йўқ ($p<0,05$). МСНС камайган беморларнинг улуши ҳам тахминан тенг ва асосий гуруҳда 53,5% ва назорат гуруҳида 58,3% ни ташкил қилди. Бироқ, микроцитар анемия омили (MAF) камайган беморларнинг нисбатида баъзи муҳим фарқлар аниқланган. Шундай қилиб, ўрганилаётган гуруҳлардаги эритроцитларнинг морфологик параметрларини таққослаш, ўртача ҳажми ҳисобга олмаганда, сезиларли фарқларни аниқламади, бу эса асосий гуруҳда НРнинг персистенцияси темир танқислигидан ташқари В₁₂ витаминининг маълум даражада етишмаслигига олиб келиши мумкин. Хеликобактериознинг бу жиҳати ҳам адабиётларда етарлича ўрганилмаган, аммо уни чуқурроқ ўрганиш ҳозирги ишнинг вазифаларига киритилмаган.

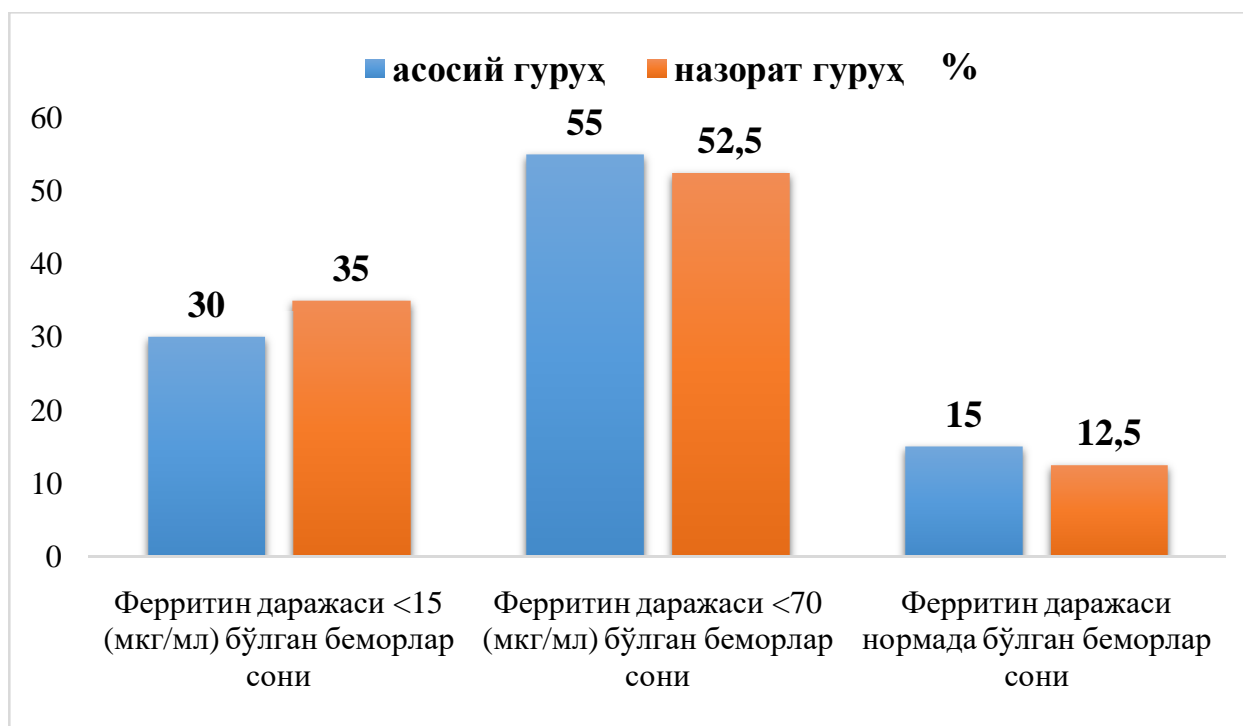
2-жадвалда тадқиқот гуруҳларида темир алмашинувини ўрганиш натижалари келтирилган.

Ўрганилаётган гуруҳларда темир алмашинуви кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=56)	Назорат гуруҳ (n=24)
Қон зардобидаги темир (мкмоль/л)	7,82±1,12*	9,42±0,42
Умумий қон зардобидаги темир боғланиш қобилияти (мкмоль/л)	67,1±2,7	68,1±1,5
Трансферрин (г/л)	4,1±0,7	4,7±1,1
Ферритин (мкг/мл)	120,43±10,2*	134,34±9,5

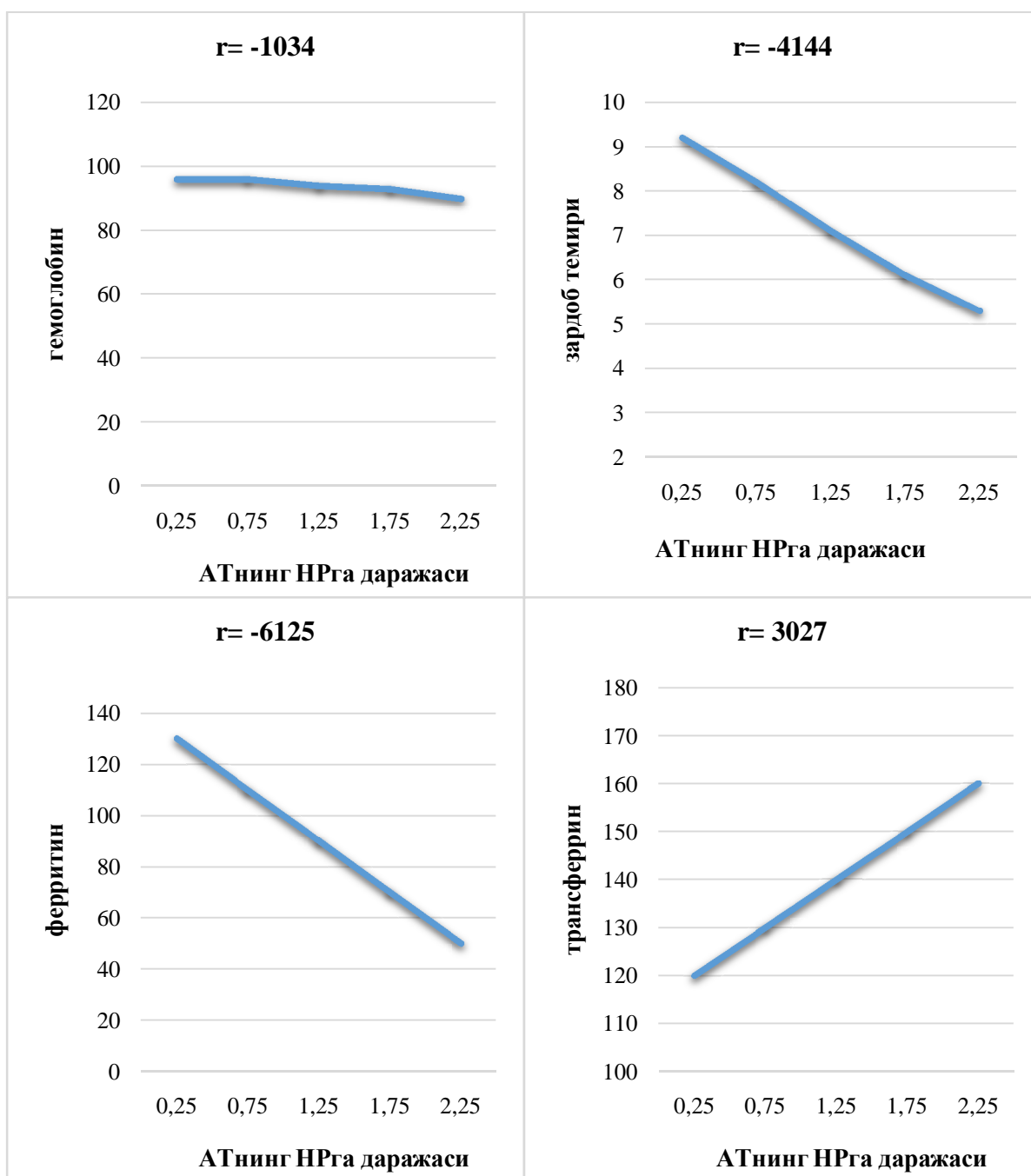
*-назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан таққослаганда фарқлар $p < 0.05$ да статистик жиҳатдан муҳимдир;

1-расмда беморларнинг ферритин даражаси бўйича тақсимланиши кўрсатилган.



1-расм. Беморларнинг ферритин даражаси бўйича тақсимланиши

НР инфекцияси бўлган беморларда темир алмашуви параметрлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун корреляция таҳлили ўтказилган. Корреляция муносабатларини акс эттирувчи маълумотлар 2-расмда келтирилган.



2-расм. Организмда темир алмашинуви кўрсаткичлари ва *H. pylori*га нисбатан антитаначалар даражаси ўртасидаги корреляцион боғлиқларни таҳлил қилиш натижалари

Темир алмашинуви кўрсаткичлари - қон зардобидаги темир ва ферритин, шунингдек, *H. pylori* га нисбатан антитаначалар (антителолар) даражаси ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланган. Ўрнатилган корреляция муносабатлари тадқиқотлар натижаларининг ишончлилигини тасдиқлаган.

Тўртинчи бобда **"Хеликобактериозда темир танқислиги анемиясини даволашда комбинацияланган терапияни баҳолаш"**, НР билан оғриган беморлар гуруҳларида темир танқислиги анемиясини даволашда темир препаратларини қўллашнинг самарадорлигини ўрганиш натижалари келтирилган. Тадқиқот 2 та кетма-кет босқичдан иборат (расм. 3).

Биринчи босқичда беморлар 2 та бир хил гуруҳга бўлинган, асосий ва қиёсий, ҳар бири 28 та бемордан ташкил топган. Биринчи босқичда беморларда ферротерапия 1 ой давомида эрадикацион терапиясиз ўтказилган.

Асосий гуруҳдаги беморлар уч валентли темир препаратларини кунига 1 маҳал 100 мг дан таблеткалар шаклида қабул қилишган. Қиёсий гуруҳ беморлари икки валентли темир препаратларини темир сульфат препаратлари шаклида кунига 1 маҳал 100 мг дан қабул қилишган.



3-расм. Комбинацияланган даво самарадорлигини баҳоловчи тадқиқот дизайни

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида барча беморлар ферротерапия билан бир қаторда амоксициллин (кунига 2 маҳал 1000 мг дан), кларитромицин (кунига 2 маҳал 500 мг дан) ва омепразол (кунига 2 маҳал 20 мг дан) каби препаратлардан ташкил топган эрадикацион терапияни 10 кун давомида қабул қилган (Маастрихт тавсияларига кўра -4).

Темир танқислиги анемияси терапиясининг самарадорлигини баҳолаш гемоглобин (Hb), ферритин ва қон зардобидидаги темир даражасини кузатиш асосида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида ферротерапия самарадорлигининг лаборатор кўрсаткичлари мониторинги натижалари 1-жадвалда келтирилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, тадқиқот гуруҳларида гемоглобин, ферритин ва қон зардобидидаги темирнинг ўртача даражаларининг бошланғич қийматлари статистик фарқларга эга эмас.

Даволашнинг биринчи ой охиридаги маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, иккала тадқиқот гуруҳида ҳам гемоглобин даражасининг ортиши кузатилган. Шу билан бирга, танлаб олинган гуруҳлардаги кўрсаткичлар орасидаги фарқ турли хилда бўлганлиги сабабли, даволашдан олдинги кўрсаткичлар билан солиштирилган статистик фарқлар ишончли эмас. Умуман олганда, шуни айтиш мумкинки, асосий гуруҳда ўртача

гемоглобин даражасининг 10,7%га ошиши аниқланган бўлса, қиёсий гуруҳда бу кўрсаткич 13,8%га ошган. Шунини таъкидлаш керакки, 4 ҳафта давомида ўртача гемоглобин даражасининг 10 г/л га ошиши, ферротерапия самарадорлигини баҳоловчи стандарт мезонига фақатгина таққослаш гуруҳи жавоб беради.

Ферритин ўсиш даражаси динамикаси шунини кўрсатдики, ҳар иккала гуруҳда бир ойлик ферротерапия курсидан сўнг 30 мкг/л дан паст кўрсаткич қайд этилган, бу ферротерапия самарадорлигининг мезони ҳисобланади. Шу билан бирга, қиёсий гуруҳда ўртача ўсиш ҳам асосий гуруҳга нисбатан юқори бўлган. Худди шундай ўзгариш қон зардобидоги темир даражасида ҳам кузатилган (3-жадвал).

3-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларда тадқиқотнинг биринчи босқичидаги лаборатор кўрсаткичларнинг динамикаси

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=28)		Қиёсий гуруҳ (n=28)	
	олдин	1-ойнинг охири	олдин	1- ойнинг охири
Гемоглобин (г/л)	75,45±3,76	83,3±2,4	74,32±2,71	85,68±4,2
Ферритин (мкг/л)	123,3±6,54	136,54±3,45	122,7±5,12	142,13±4,14
Қон зардобидоги темир (мг/л)	1,1±0,12	1,21±0,12	1,12±0,09	1,28±0,11

*-даволанишдан олдин кўрсаткичлар билан таққослаганда фарқлар $p < 0.05$ да статистик жиҳатдан муҳимдир;

^ - қиёсий гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланадиган фарқлар $p < 0.05$ да статистик жиҳатдан муҳимдир;

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида барча беморларда ферротерапия билан бирга эрадикацион терапия курси ўтказилган. Даволанишнинг иккинчи ойи охиридаги маълумотларни таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, иккала тадқиқот гуруҳида гемоглобин даражасида статистик жиҳатдан сезиларли ўсиш кузатилган ($p < 0,05$). Шу билан бирга, асосий ва қиёсий гуруҳларда 2 ойлик даволанишнинг охиригача кўрсаткичларда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмаган эди. Шунини таъкидлаш керакки, ҳар иккала гуруҳда ҳам эрадикацион терапиядан сўнг 4 ҳафта давомида гемоглобиннинг 10 г/л дан ортиқ ўсишига эришилган, бу умумий қабул қилинган стандартларга мувофиқ ферротерапия самарадорлигининг мезони бўлиб ҳисобланади (4-жадвал).

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида ферритин ўсиш даражасининг динамикаси шунини кўрсатдики, ҳар икки гуруҳда эрадикацион терапия билан бирга ферротерапиянинг ойлик курсидан сўнг ферротерапия самарадорлиги мезони бўлиб ҳисобланадиган 30 мкг/л дан юқори бўлган кўрсаткич қайд

этилган. Шу билан бирга, ўрганилган 2 гуруҳда ҳам кўрсаткичлар бўйича статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмаган. Худди шундай ўзгариш қон зардобидаги темир даражасида ҳам кузатилган.

4-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларда тадқиқотнинг иккинчи босқичидаги лаборатор кўрсаткичларининг динамикаси

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=28)		Қиёсий гуруҳ (n=28)	
	олдин	2 ойнинг охири	олдин	2 ойнинг охири
Гемоглобин (г/л)	83,3±2,4	98,62±2,3*	85,68±4,2	99,28±3,34*
Ферритин (мкг/л)	136,54±3,45	168,25±3,11*	142,13±4,14	159,23±4,12*
Қон зардобидаги темир (мг/л)	1,21±0,12	1,45±0,08	1,28±0,11	1,48±0,14

**-даволанишдан олдин кўрсаткичлар билан таққослаганда фарқлар $p < 0.05$ да статистик жиҳатдан муҳимдир;*

^ - қиёсий гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланадиган фарқлар $p < 0.05$ да статистик жиҳатдан муҳимдир;

Ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, НРнинг мавжудлиги уч валентли темир препаратларини қабул қилган беморларда темир препаратининг сўрилиш даражасига яққол таъсир кўрсатган. Шу билан бирга, Fe (III) препаратларини қабул қилган беморларда эрадикацион терапиядан сўнг, терапевтик таъсирнинг сезиларли даражада ошиши кузатилганлиги аниқланган, бу лаборатор кўрсаткичлар, яъни гемоглобин ва ферритин миқдорининг сезиларли даражада ошиши билан ифодаланган.

Ушбу тадқиқот натижалари чет эл тадқиқотлари натижаларига мос келади, Н. pylori бактерияси уч валентли темирга яқин бўлган махсус хелат комплексларини ажратади, бу эса уларнинг ҳаётчанлиги учун зарур бўлган темирни ўзлаштиришга ёрдам беради. Маълумки, бу микроорганизм таркибида темир сақловчи оксилларни синтез қилади, бу эса уларнинг бевосита темирга бўлган эҳтиёжини англатади.

Шундай қилиб, тадқиқот НРинфекцияси темир препаратларининг терапевтик самарадорлигига таъсир қилувчи муҳим омил эканлигини кўрсатди. Ферротерапияда дори гуруҳини тайинлашда ушбу омилни ҳисобга олиш ва НРинфекцияси тасдиқланганда бир вақтнинг ўзида эрадикацион терапияни ўтказиш тавсия этилади.

Хеликобактериоз билан оғриган ва ичакда темирнинг генетик детерминирланган эффлокси юқори даражада бўлган беморларда НР эрадикациясининг самарадорлигини ўрганиш босқичида, Жарылкасынова Г.Ж. тадқиқоти (2021) натижаларига асосланиб C3435T MDR1 генининг ТТ

генотипини ташувчи, ичакда гликопротен Р детерминланган паст фаолликдаги дори воситалари транспортери бўлган 24 та бемор олинган.

Жарылкасынова Г.Ж. томонидан ўтказилган тадқиқот (2021) натижаларига кўра, ушбу генотипни ташувчи беморларда, бошқа генотипни ташувчи беморлар билан солиштирганда гемоглобин ва ферритин миқдорининг паст даражада ўсиши кузатилган.

ИФА усули ёрдамида 14 нафар беморда ушбу бактерия тасдиқланган. Кейинчалик ушбу гуруҳ беморларига эрадикацион терапияни ўз ичига олган комплекс терапия ўтказилган.

5-жадвал

С3435Т MDR1 генининг ТТ генотипига эга бўлган НРинфекцияси тадиқланган ва тасдиқланмаган беморларда лаборатор кўрсаткичларнинг динамикаси

Кўрсаткич	Гуруҳ 1 (НР(+)) (n=14)		Гуруҳ 2 (НР(-)) (n=10)	
	Олдин	1- ойнинг охири	олдин	1- ойнинг охири
Гемоглобин (г/л)	80,36±8,4	98,32±6,3*	83,68±4,2	93,28±5,64*
Ферритин (мкг/л)	112,12±14,52	138,8±7,4*^	114,3±6,1	124,7±8,22*
Қон зардобдаги темир (мг/л)	1,01±0,14	1,65±0,8	1,12±0,61	1,44±0,14

*-даволашнидан олдин кўрсаткичлар билан таққослаганда фарқлар $p < 0.05$ да статистик жиҳатдан муҳимдир;

^ - қиёсий гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланадиган фарқлар $p < 0.05$ да статистик жиҳатдан муҳимдир;

НР инфекцияси тасдиқланганда 1 ой давомида уч валентли темир препаратлари терапиясини ўз ичига олган комбинациялашган терапия ўтказилган беморларда қондаги ферритин даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилган.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, организмдаги гликопротеин Рнинг генетик детерминланган паст фаоллиги аниқланганда, ферротерапия самарадорлигини ошириш учун ингичка ичак бўшлиғига НР кўринишида тушувчи умумий темир ҳажмини пасайтирадиган омилга таъсир қилиш мумкин. Ферротерапия самарадорлигининг асосий кўрсаткичлари мониторинги маълумотлари шуни кўрсатдики, шиллиқ қаватдаги НР персистенцияси темир препаратлари сўрилишига таъсир қилувчи муҳим омил ҳисобланади. Шу билан бирга, ичакдаги генетик детерминланган паст фаолликдаги гликопротеиндан фарқли ўлароқ, ушбу омилни эрадикацион терапия каби самарали усул мавжудлиги сабабли бошқариш мумкин деб ҳисоблаш мумкин.

ХУЛОСА

"Хеликобактериоз ва дори ташувчи генлар мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда темир танқислиги анемиясида ферротерапия самарадорлигини ошириш йўллари" мавзусидаги фан доктори (PhD) диссертация ишида олиб борилган тадқиқот юзасидан қуйидаги хулосалар берилди:

1. Касалликнинг клиник ва лаборатор хусусиятларини ўрганиш асосида, темир танқислиги анемияси хеликобактериоз билан бирга кузатилганда, сидеропеник симптомларнинг янада яққол намоён бўлиши ва темир алмашинуви кўрсаткичларининг, яъни қон зардобидagi темир, ферритин, умумий қон зардобидagi темир боғланиш қобилятининг ўртача 12% га ўзгариши кузатилди.

2. Корреляция тахлили асосида хеликобактериоз билан боғлиқ бўлган темир танқислиги анемияси билан оғриган беморларда НРга нисбатан антитаначаларнинг титри, ферритин ва қон зардобидagi темир кўрсаткичлари ўртасида сезиларли даражада боғлиқлик мавжудлиги кўрсатилди.

3. НР инфекциясининг мавжудлиги уч валентли темир препаратлари билан даволанган беморларда темирнинг сўрилиш даражасига сезиларли таъсир кўрсатади, бу НР бактериясининг уч валентли темирга яқин бўлган махсус хелатларни ажратиши билан изоҳланади, бу уларнинг ҳаётчанлиги учун зарур бўлган темирни ўзлаштиришга ёрдам беради.

4. Уч валентли темир препаратларини қабул қилувчи беморларда эрадикацион терапия ўтказилгандан кейин даво самарадорлиги ошган. Бу НРга нисбатан антитаначалар пасайиши фонида асосий лаборатор кўрсаткичлар, яъни гемоглобин, ферритин ва қон зардобидagi темир миқдорининг ошиши билан изоҳланди.

5. Генетик детерминланган паст фаолликдаги Р гликопротеини бор ва хеликобактериоз тасдиқланган беморларда уч валентли темир препаратлари билан ўтказиладиган ферротерапияга қўшимча тарзда эрадикацион терапияни ўтказиш самарали усул эканлиги исботланди, бу ферритин миқдорининг (ўртача 13% га) ошиши билан изоҳланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЮЛДАШОВА РАНО УРИНБАЕВНА

**ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЕРРОТЕРАПИИ ПРИ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ
ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА И ГЕНОВ ТРАНСПОРТЕРОВ ЛЕКАРСТВ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

УРГЕНЧ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2022.1.PhD/Tib2406

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.urgfiltma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Жарылкасынова Гаухар Жанузаковна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Жаббаров Озимбай Отаханович
доктор медицинских наук, доцент

Захидова Машхура Зиёматовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 при Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии. Адрес: Хорезмская область г.Ургенч, улица Аль-Хорезмий, дом -28. Тел./факс: (+998622248484).

С диссертацией можно ознакомиться на Информационно-ресурсном центре Ургенского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: Хорезмская область г. Ургенч, улица Аль-Хорезмий, дом 28. Тел./факс: (+998622248484).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 год.

(Протокол рассылки № ___ от «___» _____ 2022 года)

Р.Ю. Рузибаев

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

З.Ф. Джуманиязова

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, кандидат
медицинских наук, доцент

Р.Б. Абдуллаев

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время дефицит железа и инфекция *Helicobacter pylori* (HP) являются актуальной проблемой здравоохранения в силу своей высокой распространенности и большого числа негативных последствий, как для взрослого, так и для детского организма. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, дефицит железа занимает первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека¹. Распространённость *Helicobacter pylori* среди всех слоев населения очень широка. По данным литературы, более половины людей во всем мире инфицированы данной бактерией. В Африке, Мексике, Южной и Центральной Америке распространенность данной инфекции достигает 70-90% среди всего взрослого населения². При этом одним из важнейших экстрагастродуоденальных проявлений инфицирования *Helicobacter pylori* являются анемии. В связи с этим, актуальными задачами являются более глубокое изучение роли *Helicobacter pylori* в патогенезе железодефицитной анемии и определение критериев для проведения эрадикационной терапии при наличии дефицита железа для повышения эффективности ферротерапии.

На сегодняшний день в мире ведется ряд научных исследований, посвященных изучению различных вариантов манифестации хеликобактериоза. Отдельного внимания заслуживают исследования, посвященные изучению патогенеза дефицита железа при хеликобактериозе и роли эрадикационной терапии в повышении эффективности терапии препаратами железа. Несмотря на то, что имеются результаты многочисленных исследований, подтверждающих роль HP в развитии дефицита железа, остаются нерешенными вопросы, касающиеся определения точных показаний к проведению специфической терапии, направленной на эрадикацию данной инфекции в случаях, когда у пациентов с клинико-лабораторными признаками дефицита железа нет явных симптомов поражения слизистой оболочки желудка.

В нашей стране в настоящее время проводится ряд широкомасштабных комплексных мер по коренному улучшению качества оказания медицинской помощи населению. В Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы определены такие задачи, как «...дальнейшее реформирование сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населению, формирование здорового образа жизни населения, укрепление материально-технической базы медицинских

¹ Girelli D., Ugolini S., Busti F., Marchi G., Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights // *Int J Hematol.* – 2018. - 107(1). – P. 16-30.

² Siddique O., Ovalle A., Siddique A.S., Moss S.F. *Helicobacter Pylori* Infection: an Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance // *Am J Med.* – 2018. Jan 15. pii: S0002-9343(18)30013-5.

учреждений»³. Эти задачи дают возможность снижению показателей инвалидности и смертности путём вывода на новый уровень оказания населению современной медицинской помощи в диагностике железодефицитной анемии, и использование современных технологий при разработке профилактических мер, направленных на повышение эффективности лечения.

Данное диссертационное исследование способствует решению задач, отмеченных указами Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года №ПП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и № УП-4947 «Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 гг» от 7 февраля 2017 года, постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также от 18 февраля 2015 года №ПП-2302 «О государственной программе «Год внимания и заботы о старшем поколении»».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время признана достоверная связь между НР и развитием железодефицитной анемией и В12-дефицитной анемии. Роль НР в патогенезе железодефицитной анемии неоднократно была доказана на экспериментальных моделях (Burns M., 2015). У лабораторных мышей, инфицированных НР, наблюдались достоверно более низкие уровни ферритина, эритроцитов, гематокрита и гемоглобина. Другие авторы также сообщали о связи между НР, гастритом, высоким уровнем прогепсидина и пониженным уровнем ферритина в крови пациентов (Emiralioglu N., 2015; Muhsen K., Cohen D., 2013).

Имеется несколько возможных теорий патогенеза, объясняющих развитие железодефицитной анемии у пациентов с НР. Первая теория включает непосредственную хроническую кровопотерю на фоне эрозивно-язвенных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке. Согласно другой теории наличие *H. pylori* может привести к бактериальной секвестрации свободного железа и ингибировать всасывание железа, поступающего в организм с пищей. Другая теория основана на роли атрофического процесса в слизистой оболочке желудка при гастрите, что приводит к снижению высвобождения и всасывания железа из продуктов питания. Также описана теория, согласно которой патогенез развития железодефицитной анемии у инфицированных *H. Pylori* связано с развитием анемии хронического воспаления, которая вызвана экспрессией синтеза

³Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах.

провоспалительных цитокинов (Mei-YanXu, BingCao, Bao-ShiYuan, JianYin1, LanLiu&Qing-BinLu, 2018; Xia, W., Zhang, X., Wang, J., Sun, C.&Wu, L. 2012; QueirozD.M.M., HarrisP.R., SandersonI.R., WindleH.J., WalkerM.M., 2013).

На сегодняшний день, по соглашению Маастрихт IV, рекомендуется эрадикация *H. Pylori* у пациентов с подтвержденной персистенцией инфекции и железодефицитной анемии после исключения других этиологических факторов. При этом, роль *H. Pylori* в развитии железодефицитной анемии, влияние на резистентность к лечению препаратами железа требуют дальнейшего, более глубокого исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (№02.2019.PhD.041) в рамках темы «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике предпатологических и патологических состояний в условиях жаркого климата Бухарской области» (2017-2021 гг.).

Цель исследования изучить особенности железодефицитной анемии у пациентов с хеликобактериозом и разработать дифференцированный подход к комбинированной ферротерапии с учетом выраженности инфекции и носительством генотипов транспортеров лекарств.

Задачи исследования:

изучить клинико-лабораторные особенности железодефицитной анемии у пациентов, инфицированных НР;

исследовать особенности нарушений показателей обмена железа у пациентов с хеликобактериозом и их корреляцию с уровнем антител к НР;

оценить эффективность терапии ПЖ Fe(II) и Fe(III) у пациентов с хеликобактериозом;

оценить эффективность эрадикационной терапии у пациентов с железодефицитной анемией и хеликобактериозом с учетом мониторинга уровня антител к НР;

обоснование влияния эрадикационной терапии на эффективность препаратов железа у пациентов с генетически детерминированным высоким эффлюксом железа в кишечнике.

Объектом исследования стали 60 пациентов с железодефицитной анемией и хеликобактериозом, которые были обследованы на территории 3-х амбулаторных учреждений Бухарской области.

Предметом исследования выступали данные клинико-лабораторных исследований пациентов.

Методы исследования. В работе использованы клинические, лабораторные (биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ), молекулярно-генетическое исследование, применение формализованных опросников и шкал для оценки выраженности субъективных и объективных

симптомов железодефицитной анемии, а также метод статистического исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено существование значимой корреляционной связи между уровнем ферритина и сывороточного железа и уровнем антител к НР у пациентов железодефицитной анемией;

доказано, что высокий уровень антител к НР ассоциирован со сниженной эффективностью терапии препаратами трехвалентного железа;

доказано, что проведение курса эрадикационной терапии достоверно повышает прирост основных лабораторных индикаторов эффективности ферротерапии при применении препаратов трехвалентного железа;

впервые установлено, что проведение курса эрадикационной терапии повышает эффективность терапии препаратами трехвалентного железа у пациентов с генетически детерминированной низкой активностью белков-транспортеров.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы и предложены критерии проведения эрадикационной терапии у пациентов с железодефицитной анемией на основании уровня антител к НР;

внедрен метод прогнозирования тяжести железодефицитной анемии и дефицита железа при хеликобактериозе;

разработан и предложен алгоритм ведения пациентов с железодефицитной анемией, ассоциированной хеликобактериозом.

Достоверность результатов исследования обосновывается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных исследований, достаточным объемом выборки больных с железодефицитной анемией и хеликобактериозом, применением современных статистических методов клинических и биохимических методов исследования, формализованных опросников и шкал, а также сопоставлением полученных результатов с результатами зарубежных и отечественных исследователей.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что результаты исследования позволяют более детально изучить и понять роль инфекции НР в патогенезе дефицита железа и железодефицитной анемии, а также научно обосновать необходимость проведения эрадикационной терапии у пациентов данной группы.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что внедрение разработанных критериев прогнозирования тяжести железодефицитной анемии и проведения эрадикационной терапии на основании результатов оценки уровня антител к НР позволит повысить эффективность коррекции анемии у пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов научного исследования по повышению эффективности ферротерапии у больных с хеликобактериозом с железодефицитной анемией:

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Методы оценки эффективности ферротерапии при железодефицитной анемии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-р/66 от 25.01.2022 г.). Настоящие методические рекомендации послужили оптимизацией эффективности терапии железодефицитной анемии препаратами железа различных групп у пациентов при наличии НР. Внедрение методических рекомендаций в практику позволило оценить эффективность препаратов железа в аспекте коррекции дефицита железа в условиях инфицирования НР;

на основании научных исследований у больных хеликобактериозом с железодефицитной анемией разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Способ прогнозирования тяжести железодефицитных состояний при инфицировании *Helicobacter pylori*» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-р/65 от 25.01.2022 г.). Целью данных методических рекомендаций является изучение корреляционной связи между уровнем антител к НР и показателями обмена железа в организме пациентов с железодефицитной анемией. На основании полученных результатов по оценке корреляционной связи можно сделать вывод о том, что по уровню антител к НР можно косвенно судить о наличии и выраженности дефицита железа в организме при отсутствии данных об уровне ферритина, сывороточного железа и других показателей;

полученные результаты научного исследования внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в деятельность амбулаторных учреждений (семейных поликлиник №3, 4 и 6 Бухарской области (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/111 от 28.02.2022 г.). Внедрение полученных результатов в практику дало возможность повысить эффективность лечения больных с железодефицитной анемией, ассоциированной с хеликобактериозом.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 1 международном и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов. По теме диссертационной работы опубликовано всего 17 научных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, списка литературы. Объем диссертации составляет 113 страниц текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность результатов, раскрывается их научная и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практическую деятельность, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Клинико-патогенетические аспекты железодефицитной анемии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*»** отражен обзор литературы, состоящий из трех подглав, в которых приводятся сведения о современном состоянии проблемы железодефицитной анемии, ассоциированной с хеликобактериозом. Дана развернутая картина анализа литературных источников, посвященных вопросам распространенности НР среди населения, роли данной инфекции в развитии железодефицитных состояний, теорий патогенеза. В главе подробно изложены результаты современных научных исследований отечественных и зарубежных ученых в аспектах лечения и профилактики железодефицитной анемии и хеликобактериоза. Подробно освещены литературные данные по новым результатам исследований, посвященных эффективности эрадикационной терапии при железодефицитной анемии.

Во второй главе **«Материал и методы исследования»** диссертации описаны общая характеристика клинического материала, и использованные методы исследования. В исследование включались мужчины в возрасте 40 лет и старше, и женщины в возрасте от 50 лет, находящиеся в менопаузе, инфицированные НР с клинико-лабораторными симптомами дефицита железа.

Критериями включения были:

- инфицирование НР, подтвержденное двумя методами диагностики – 13С-уреазным дыхательным тестом и наличием антител к НР в крови по результатам ИФА;
- наличие клинических и лабораторных признаков железодефицитной анемии;
- отсутствие клинических, лабораторных и инструментальных данных за острую или хроническую кровопотерю;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Исследование включало:

- основную группу - 56 пациентов с железодефицитной анемией и подтверждением инфицирования НР;
- контрольную группу - 24 пациентов с железодефицитной анемией без НР.

Организация исследования включала следующие этапы:

Этап 1: сравнительный анализ клинических особенностей железодефицитной анемии, морфологических признаков эритроцитов и показателей обмена железа в основной и контрольной группах.

Этап 2: изучение корреляционных связей между уровнем антител к НР и показателями обмена железа (ферритин, трансферрин, сывороточное железо и общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)).

Этап 3: изучение эффективности ферротерапии у пациентов с хеликобактериозом в зависимости от используемых групп препаратов железа. На этом этапе пациенты были разделены на 2 однородные группы, по 28 пациентов в каждой.

Этап 4: изучение эффективности ферротерапии в исследуемых группах после назначения эрадикационной терапии.

Этап 5: изучение эффективности эрадикации НР у пациентов с хеликобактериозом и с генетически детерминированным высоким эффлюксом железа в кишечнике.

В работе использованы клинические, лабораторные (биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ), молекулярно-генетическое исследование, применение формализованных опросников и шкал для оценки выраженности субъективных и объективных симптомов железодефицитной анемии, а также метод статистического исследования.

В третьей главе диссертации «Клинико-лабораторные особенности железодефицитной анемии при хеликобактериозе» приводятся результаты исследований по сравнительному анализу клинических и лабораторных особенностей железодефицитной анемии у пациентов в основной и контрольной группах.

В таблице 1 представлены результаты изучения морфологических свойств эритроцитов у пациентов в исследуемых группах.

Таблица 1

Морфологическая характеристика эритроцитов ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=24)
Гемоглобин	96,76 \pm 9,23	93,31 \pm 7,72
Эритроциты	4,18 \pm 0,32	4,4 \pm 0,28
Средний объем эритроцита (MCV)	83,32 \pm 1,52*	79,4 \pm 1,11
Количество больных со сниженным MCV	29 (51,8%)	18 (75%)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – пкг	32,8 \pm 1,5	32,2 \pm 1,1
Количество больных со сниженным MCH	44 (78,6%)	17 (70,8%)
Средняя концентрация	37,4 \pm 1,12	35,1 \pm 1,4

гемоглобина в эритроците (МСНС) –г/дл		
Количество больных со сниженным МСНС	30 (53,5%)	14 (58,3%)
Фактор микроцитарной анемии (МАН)	9,8±1,1	11,3±0,8
Количество больных со сниженным показателем МАН	34 (60,7%)	19 (79,2%)

**-различия в сравнении с показателями контрольной группы статистически достоверны при $p<0,05$;*

Результаты изучения морфологических характеристик эритроцитов в исследуемых группах показали, что в средних показателях гемоглобина и эритроцитов статистически значимых различий выявлено не было ($p<0,05$). Данные таблицы показывают, что между средними показателями среднего объема эритроцита (МСВ) были выявлены статистически значимые ($p<0,05$) различия с более высокими показателями в основной группе.

Результаты сравнения количества пациентов в группе со сниженным МСВ показали, что в основной группе их доля составила 51,8%, тогда как в контрольной она была равна 75%. Между средними показателями среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) также не было обнаружено статистически значимых различий ($p<0,05$). Доля больных со сниженным МСН также оказалась приблизительно равной и составила 78,6% в основной и 70,8% в контрольной группах. Между средними показателями средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено ($p<0,05$). Доля больных со сниженным МСНС также оказалась приблизительно равной и составила 53,5% в основной и 58,3% в контрольной группе. Вместе с тем были выявлены некоторые значимые различия в доле пациентов со сниженными показателями фактора микроцитарной анемии (МАН). Таким образом, сравнение морфологических показателей эритроцитов в исследуемых группах не выявило значительных различий за исключением показателей среднего объема, которые можно объяснить, тем что персистенция НР в основной группе помимо дефицита железа в организме также может приводить к некоторой степени дефицита витамина В12, что влечет за собой указанные изменения. Данный аспект хеликобактериоза также недостаточно изучен по данным литературы, однако его дальнейшее и более глубокое изучение не входило в задачи текущей работы.

В таблице 2 представлены результаты изучения показателей обмена железа в исследуемых группах.

Таблица 2

Показатели обмена железа в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=24)
Сывороточное железо (мкмоль/л)	7,82±1,12*	9,42±0,42
ОЖСС (мкмоль/л)	67,1±2,7	68,1±1,5
Трансферрин (г/л)	4,1±0,7	4,7±1,1
Ферритин (мкг/мл)	120,43±10,2*	134,34±9,5

*-различия в сравнении с показателями контрольной группы статистически достоверны при $p<0,05$;

На рисунке 1 представлено распределение пациентов по уровню ферритина.

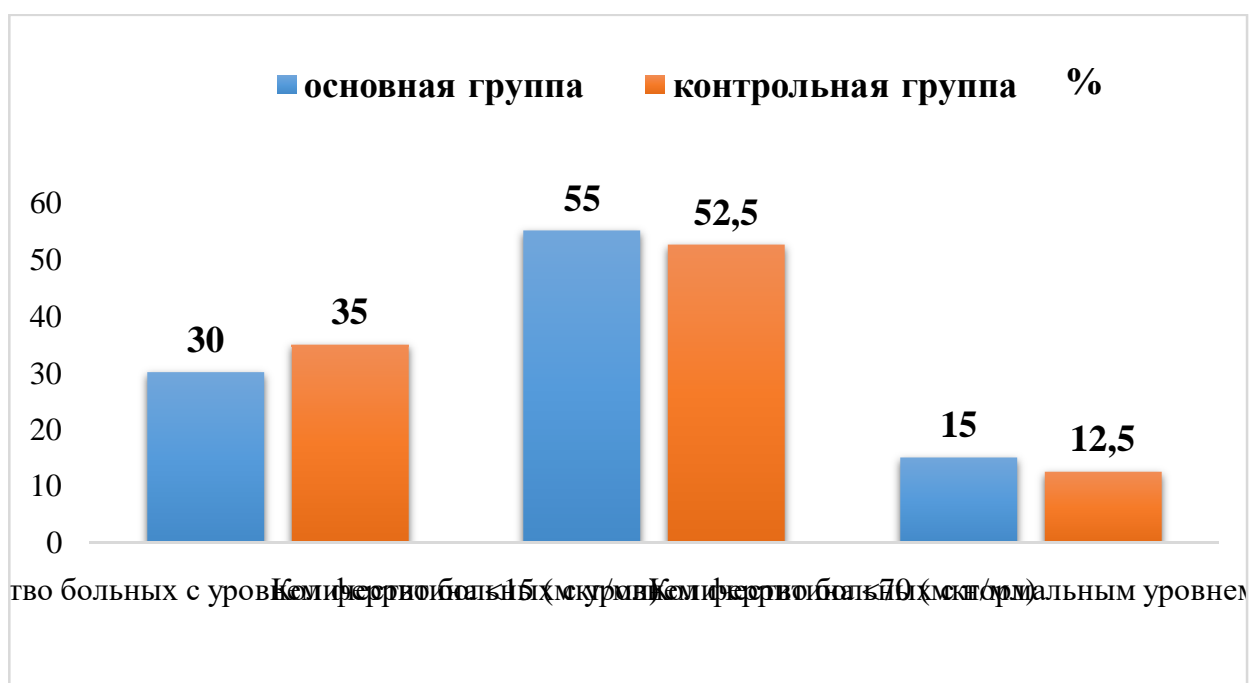


Рисунок 1. Распределение пациентов по уровню ферритина

Для уточнения взаимосвязи показателей обмена железа у больных с инфекцией НР был проведен корреляционный анализ. Данные, отражающие корреляционные взаимоотношения, представлены на рисунке 2.

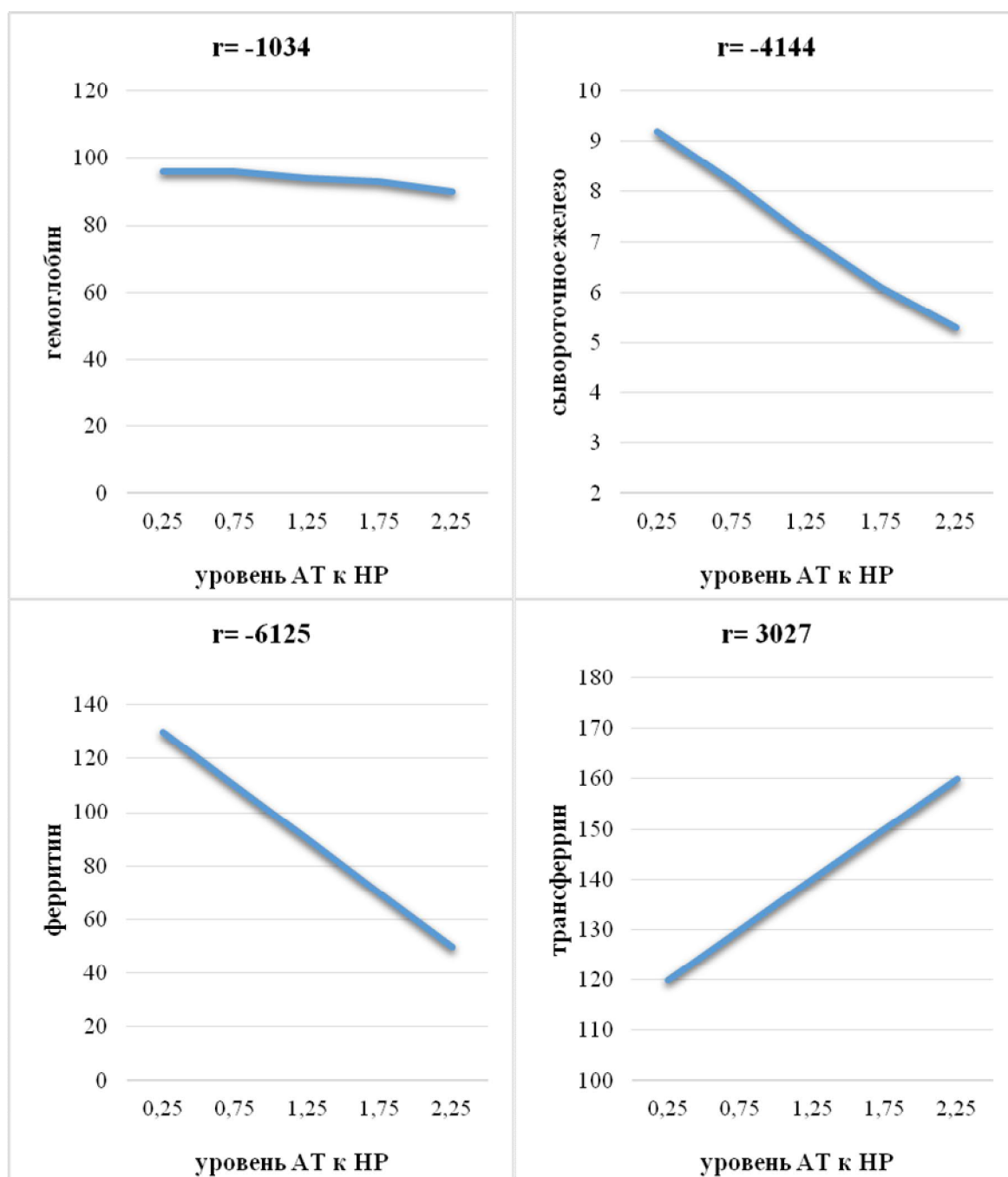


Рисунок 2. Результаты анализа корреляционной связи между показателями обмена железа в организме и уровнем антител к *H. Pylori*

Были обнаружены достоверные корреляционные взаимоотношения между показателями метаболизма железа – железом в сыворотке крови и ферритином, а также уровнем антител к *H. pylori*. Установленная корреляционная взаимосвязь являлась подтверждением достоверности результатов полученных исследований.

В четвертой главе «Оценка комбинированной терапии железодефицитной анемии при хеликобактериозе» приводятся результаты изучения эффективности терапии железодефицитной анемии препаратами

железа в группах у пациентов с НР. Исследование состояло из 2 последовательных этапов (рис. 3).

На первом этапе пациенты были разделены на 2 однородные группы, основную и сравнительную по 28 пациентов в каждой. На первом этапе пациенты получали ферротерапию в течении 1 месяца без сопутствующей эрадикационной терапии. Пациенты основной группы принимали препараты трехвалентного железа в виде таблеток по 100 мг 1 раз в сутки. Пациенты сравнительной группы принимали препараты двухвалентного железа в виде препаратов железа сульфата по 100 мг 1 раз в сутки.



Рисунок 3. Дизайн исследования по оценки эффективности комбинированной терапии

На втором этапе исследования все пациенты наряду с ферротерапией получали эрадикационную терапию, включающую амоксицилин (1000 мг 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день) и омепразол (20 мг 2 раза в день) продолжительностью 10 дней (согласно рекомендациям Маастрихт-4).

Оценка эффективности терапии железодефицитной анемии проводилась на основании мониторингирования показателей гемоглобина (Hb), ферритина и уровня сывороточного железа.

Результаты мониторинга лабораторных показателей эффективности ферротерапии на первом этапе исследования представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что исходные значения средних показателей уровней гемоглобина, ферритина и сывороточного железа не имели статистических различий в исследуемых группах.

Анализ данных к концу первого месяца лечения показал, что в обеих исследуемых группах наблюдалось повышение уровня гемоглобина. При этом статистически различия в сравнении с показателями до лечения были не достоверны вследствие достаточно широкого разброса показателей в самой выборке. В целом можно констатировать, что в основной группе

определялось повышение среднего уровня гемоглобина на 10,7%, тогда как в сравнительной группе показатель увеличился на 13,8%. Следует отметить, что повышение среднего уровня гемоглобина на 10 г/л в течение 4 недель, которое считается согласно общепринятым стандартам критерием успешности ферротерапии было достигнуто только в группе сравнения.

Динамика уровня прироста ферритина показала, что после месячного курса ферротерапии в обеих группах был зафиксирован показатель ниже 30 мкг/л, считающегося критерием эффективности ферротерапии. При этом, в сравнительной группе средний прирост также оказался выше, чем в основной. Схожая тенденция наблюдалась в отношении уровня сывороточного железа (таб. 3).

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у пациентов в исследуемых группах на первом этапе исследования

Показатель	Основная группа (n=28)		Сравнительная группа (n=28)	
	до	Конец 1 месяца	До	Конец 1 месяца
Гемоглобин (г/л)	75,45±3,76	83,3±2,4	74,32±2,71	85,68±4,2
Ферритин (мкг/л)	123,3±6,54	136,54±3,45	122,7±5,12	142,13±4,14
Сывороточное железо (мг/л)	1,1±0,12	1,21±0,12	1,12±0,09	1,28±0,11

*-различия в сравнении с показателями до лечения статистически достоверны при $p < 0,05$;

^ - различия в сравнении с показателями сравнительной группы статистически достоверны при $p < 0,05$;

На втором этапе исследования все пациенты наряду с ферротерапией получали курс эрадикационной терапии. Анализ данных к концу второго месяца лечения показал, что в обеих исследуемых группах наблюдалось статистически достоверное повышение уровня гемоглобина ($p < 0,05$). При этом статистически достоверных различий в показателях к концу 2 месяца лечения у основной и сравнительной группах выявлено не было. Следует отметить, что в обеих группах после проведения эрадикационной терапии удалось достигнуть уровня прироста гемоглобина более 10 г/л в течение 4 недель, которое считается согласно общепринятым стандартам критерием успешности ферротерапии (таб. 4).

Динамика уровня прироста ферритина на втором этапе исследования показала, что после месячного курса ферротерапии с эрадикационной терапией в обеих группах был зафиксирован показатель выше 30 мкг/л, считающегося критерием эффективности ферротерапии. При этом в 2 исследуемых группах статистически достоверных различий в показателях

выявлено не было. Схожая тенденция наблюдалась в отношении уровня сывороточного железа.

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей у пациентов в исследуемых группах на втором этапе исследования

Показатель	Основная группа (n=28)		Сравнительная группа (n=28)	
	исходно	Конец 2 месяца	исходно	Конец 2 месяца
Гемоглобин (г/л)	83,3±2,4	98,62±2,3*	85,68±4,2	99,28±3,34*
Ферритин (мкг/л)	136,54±3,45	168,25±3,11*	142,13±4,14	159,23±4,12*
Сывороточное железо (мг/л)	1,21±0,12	1,45±0,08	1,28±0,11	1,48±0,14

*-различия в сравнении с показателями до лечения статистически достоверны при $p < 0,05$;

^ - различия в сравнении с показателями сравнительной группы статистически достоверны при $p < 0,05$;

Результаты данного исследования позволяют констатировать, что наличие НР оказало более выраженный эффект на степень всасывания препаратов железа у пациентов, получавших препараты трехвалентного железа. При этом установлено, что после проведения эрадикационной терапии у пациентов, принимавших препараты Fe (III) наблюдалось более выраженное усиление терапевтического эффекта, выражавшееся в более значимом и достоверном повышении основных лабораторных показателей в виде уровня гемоглобина и ферритина.

Результаты данного исследования согласуются с результатами зарубежных исследований, показавших, что бактерия *H. Pylori* способна секретировать особые хелатные комплексы, которые имеют сродство к трехвалентному железу, что помогает им поглощать железо для своей жизнедеятельности. Известно, что данный микроорганизм синтезирует белки, которые содержат трехвалентное железо, то есть они непосредственно нуждаются в нем.

Таким образом, исследование показало, что инфицирование НР является значимым фактором, влияющим на терапевтическую эффективность препаратов трехвалентного железа. Данный факт необходимо учитывать при назначении данной группы препаратов при ферротерапии и при подтверждении наличия НР целесообразно проводить сопутствующую эрадикационную терапию.

На этапе изучения эффективности эрадикации НР у пациентов с хеликобактериозом и с генетически детерминированным высоким

эффлюксом железа в кишечнике нами было взято 24 пациентов, у которых, по результатам исследования Жарылкасыновой Г.Ж. (2021), было установлено носительство генотипа ТТ гена C3435TMDR1, при котором детерминирована низкая активность транспортера лекарственных средств в кишечнике гликопротена Р.

По результатам исследования Жарылкасыновой Г.Ж. (2021), у пациентов с носительством данного генотипа был выявлен относительно низкий уровень прироста гемоглобина и ферритина в сравнении с носительством других генотипов.

В результате оценки персистенции НР методом ИФА было установлено, что 14 пациентов инфицированы данной бактерией. В дальнейшем пациентам группы с НР проводилась комбинированная терапия, включающая эрадикацию НР.

Таблица 5

Динамика лабораторных показателей у пациентов с генотипом ТТ гена C3435TMDR1 в группах с положительными и отрицательными результатами на НР

Показатель	Группа 1 (НР(+)) (n=14)		Группа 2 (НР(-)) (n=10)	
	исходно	Конец 1 месяца	Исходно	Конец 1 месяца
Гемоглобин (г/л)	80,36±8,4	98,32±6,3*	83,68±4,2	93,28±5,64*
Ферритин (мкг/л)	112,12±14,52	138,8±7,4*^	114,3±6,1	124,7±8,22*
Сывороточное железо (мг/л)	1,01±0,14	1,65±0,8	1,12±0,61	1,44±0,14

**-различия в сравнении с показателями до лечения статистически достоверны при $p<0,05$;*

^ - различия в сравнении с показателями сравнительной группы статистически достоверны при $p<0,05$;

Результаты комбинированного лечения в группе 1 с положительными результатами на НР продемонстрировали достоверно более высокий показатель прироста уровня ферритина в крови через 1 месяц терапии препаратами трехвалентного железа. Таким образом, результаты исследования показали, что при генетически детерминированной низкой активности гликопротеина Р в организме для повышения эффективности ферротерапии возможно воздействие на фактор, который снижает общий объем железа, поступающего в просвет тонкого кишечника в виде НР. Данные мониторинга основных индикаторов эффективности ферротерапии показывают, что персистенция в слизистой оболочке НР является значимым фактором, влияющим на всасываемость препаратов железа. При этом данный фактор можно считать управляемым благодаря существованию

эффективного метода его эрадикации в отличие от генетически детерминированной низкой активности гликопротеина Р в кишечнике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертационной работе доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Пути повышения эффективности ферротерапии при железодефицитной анемии с учетом наличия хеликобактериоза и генов транспортеров лекарств» могут быть сделаны следующие выводы:

1. На основании изучения клинико-лабораторных особенностей заболевания установлено, что для железодефицитной анемии, ассоциированной с хеликобактериозом характерны более выраженные проявления сидеропенических симптомов и более грубые нарушения показателей обмена железа в виде уровня сывороточного железа, ферритина и ОЖСС в среднем на 12%.

2. На основании корреляционного анализа установлено существование значимой корреляционной связи между титром антител к НР и показателями ферритина и сывороточного железа у пациентов с железодефицитной анемией, ассоциированной с хеликобактериозом.

3. Наличие НР оказывает выраженный эффект на степень всасывания железа у пациентов, получавших препараты трехвалентного железа, что объясняется тем, что бактерия НР способна секретировать особые хелатные комплексы, имеющие сродство к трехвалентному железу, что помогает им поглощать его для своей жизнедеятельности.

4. Установлено, что после проведения эрадикационной терапии у пациентов, принимавших препараты Fe (III) наблюдалось более выраженное усиление терапевтического эффекта, выражавшееся в более значимом и достоверном повышении основных лабораторных показателей в виде уровня гемоглобина, ферритина и сывороточного железа на фоне кратного снижения титра антител к НР.

5. Доказано, что эрадикация НР является эффективным методом, дополняющим стандартную ферротерапию препаратами трехвалентного железа у пациентов с генетически детерминированной низкой активностью гликопротеина Р и подтвержденным хеликобактериозом, что выражалось в более высоком приросте ферритина (в среднем на 13%).

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 ON AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT THE URGENCH BRANCH OF THE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

YULDASHOVA RANO URINBAYEVNA

**WAYS TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF FERROTHERAPY
IN IRON DEFICIENCY ANEMIA, TAKING INTO ACCOUNT THE
PRESENCE OF HELICOBACTERIOSIS AND DRUG TRANSPORTER
GENES**

14.00.05 - Internal diseases

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

Urgench – 2022

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for No. №B2022.1.PhD/Tib2406

The dissertation was performed at the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino.

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

Scientific supervisor:

Jarylkasynova Gaukhar Januzakovna
doctor of Medical Sciences, associate Professor

Official opponents:

Jabbarov Ozimbay Otakhanovich
doctor of Medical Sciences, associate Professor

Zakhidova Mashkhura Ziyomatovna
doctor of Medical Sciences, professor

Lead organization:

St. Petersburg State Pediatric Medical University

Khorezm region, Urgench, Al-Khorezmiy Street, house -28. Tel./fax: (+998622248484).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Urgensk branch of the Tashkent Medical Academy (registered as no. ____). Address: 28 Al-Khorezmiy Street, Urgench, Khorezm region. Tel./fax: (+998622248484).

The abstract of the dissertation has been sent out "____" _____2022
(Mailing protocol no. ____ from "____" _____2022)

R.Yu. Ruzibaev

Chairman of the Scientific Council for Awarding
Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences

Z.F.Dzhumaniyazova

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding
Academic Degrees, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

R.B. Abdullayev

Chairman of the scientific seminar at the Scientific
Council for awarding Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

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

The aim of the study was to study the features of iron deficiency anemia in patients with helicobacteriosis and to develop a differentiated approach to combined ferrotherapy, taking into account the severity of infection and the carrier genotypes of drug transporters.

The object of the study was 60 patients with iron deficiency anemia and helicobacteriosis, who were examined on the territory of 3 outpatient institutions of the Bukhara region.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the existence of a significant correlation between the level of ferritin and serum iron and the level of antibodies to HP in patients with iron deficiency anemia was established;

it has been proved that a high level of antibodies to HP is associated with a reduced effectiveness of therapy with trivalent iron preparations;

it is proved that conducting a course of eradication therapy significantly increases the increase in the main laboratory indicators of the effectiveness of ferrotherapy when using trivalent iron preparations;

It has been established for the first time that conducting a course of eradication therapy increases the effectiveness of therapy with trivalent iron preparations in patients with genetically determined low activity of transporter proteins.

Implementation of the research results.

Based on the results of scientific studies on the effectiveness of ferrotherapy in patients with *Helicobacter pylori* infection, iron deficiency anemia: developed and introduced into medical practice guidelines "Methods of assessing the effectiveness of ferrotherapy with iron deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori*" (Conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan 8H-p/66 from 25.01.2022 g). These guidelines served as the optimization of the effectiveness of treatment of iron deficiency anemia with iron preparations of different groups of patients in the presence of HP. The introduction of methodological recommendations into practice made it possible to evaluate the effectiveness of iron preparations in the aspect of iron deficiency correction in conditions of HP infection;

based on scientific research in patients with helicobacteriosis with iron deficiency anemia, methodological recommendations "A method for predicting the severity of iron deficiency conditions during infection with *Helicobacter pylori*" have been developed and implemented in healthcare practice (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8H-p/65 of 25.01.2022). The purpose of these methodological recommendations is to study the correlation between the level of HP antibodies and indicators of iron metabolism in patients with iron deficiency anemia. Based on the results obtained by assessing the correlation, it can be concluded that the level of antibodies to HP can indirectly

judge the presence and severity of iron deficiency in the body in the absence of data on the level of ferritin, serum iron and other indicators;

the obtained results of the scientific research have been implemented in practical healthcare, including in the activities of outpatient institutions (family polyclinics No. 3, 4 and 6 of the Bukhara region (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-3/111 dated 28.02.2022). The introduction of the results into practice made it possible to increase the effectiveness of treatment of patients with iron deficiency anemia associated with helicobacteriosis.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions, conclusions, and a list of references. The volume of the dissertation is 115 pages of text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Юлдашова Р.У. Эпидемиологическая характеристика железодефицитной анемии у детей и подростков в Республике Узбекистан за 2007-2019 года // Тиббиётда янги кун. – 2020. – №4 (32). – С.742-747.(14.00.00;№22)
2. Юлдашова Р.У., Жарылкасынова Г.Ж. Эффективность терапии железодефицитной анемии у пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*// Тиббиётда янги кун. – 2021. – №2 (34). – С.173-177. (14.00.00;№22)
- 3.Юлдашова Р.У. Анализ эффективности терапии железодефицитной анемии у пациентов инфицированных *Helicobacter Pylori* //Проблемы биологии и медицины – 2021. – №.6 (132) – С. 149-153.(14.00.00;№19)
4. Юлдашова Р.У., Жарылкасынова Г.Ж. Роль *Helicobacter pylori* в развитии железодефицитной анемии // Тиббиётда янги кун. – 2021. – №.4 (36). – С.82-85. (14.00.00;№22)
5. Юлдашова Р.У., Жарылкасынова Г.Ж. Анализ эффективности препаратов двухвалентного и трехвалентного железа среди больных железодефицитной анемии в Узбекистане //Central asian journal of medical and natural sciences – 2021.- ISSN: 2660-4159. С. 437-441.
6. Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У. Pharmacoeconomic efficacy of ferrous and ferric iron supplements in the territory of the Republic of Uzbekistan //Central asian journal of medical and natural sciences – 2021.- ISSN: 2660-4159. С. 442-446.
- 7.Jarilkasinova G.J., Yuldashova R.U. Method for assessing the pharmacoeconomic efficiency of iron preparations//World medicine journal.– 1 (1) 2021, pp. 311-319

II бўлим (II часть, II part)

8. Юлдашова Р.У., Жунаидов А.Х. Динамика уровня гемоглобина при терапии железодефицитной анемии у пациентов инфицированных *Helicobacterpylori*. //Сборник республиканской научно-практической конференции «Современная медицина и современное образование». Сборник тезисов. – Дангара, Таджикистан, 2021, 24 декабря. – С.79-80
9. Юлдашова Р.У., Жарылкасынова Г.Ж., Жунаидов А.Х. Оценка уровня гемоглобина при терапии железодефицитной анемии у пациентов инфицированных *Helicobacter pylori*. //Материалы республиканской научно - практической конференции «Актуальные проблемы фармакологии и фармакотерапии». Сборник тезисов. – Урганч, Узбекистан, 2021, 17 ноябрь. – С.364-365

10. Юлдашова Р.У., Жунаидов А.Х. Клиническая характеристика морфологии эритроцитов и показателей обмена железа у пациентов с хеликобактериозом. // Материалы международной научно - практической конференции «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины». Сборник материалов. – Самарканд, Узбекистан, 2022, 22 апреля. – С.348-353
11. Юлдашова Р.У., Жарылкасынова Г.Ж. Динамическая оценка уровня гемоглобина при терапии железодефицитной анемии у пациентов инфицированных *H. Pylori*. //Сборник статей и тезисов научно – практической и учебно – методической конференции с международным участием «Современная медицина и информационные технологии в процессе обучения в период пандемии COVID – 19». Бухара, Узбекистан, 2022, 22 января. – С.127-128
12. Yuldashova R.U., Djunaidov A.H. Dynamic assessment of hemoglobin levels in the treatment of iron deficiency anemia in patients infected with *H. Pylori*. //Сборник статей и тезисов научно – практической и учебно – методической конференции с международным участием «Современная медицина и информационные технологии в процессе обучения в период пандемии COVID – 19». Бухара, Узбекистан, 2022, 22 января. – С.128-129
13. Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У., Қосимов У.У. Бронхиал астма касаллигида беморларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини яхшилаш. //Сборник тезисов научно – практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы социально – значимых заболеваний”. Бухара, Узбекистан, 2019, 19 сентября. – С.47-48
14. Юлдашова Р.У. Кўп тармоқли марказий поликлиника шароитида артериал гипертензия скрининги сифатини ошириш. //Сборник тезисов научно – практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы социально – значимых заболеваний”. Бухара, Узбекистан, 2019, 19 сентября. – С.165-166
15. Юлдашова Р.У. Халилова Ф.А. Поликлиникада 112 – рақамли боланинг ривожланиш тарихи картасини олиб бориш сифатини ошириш. //Сборник тезисов научно – практической конференции с международным участием “Актуальные вопросы социально – значимых заболеваний”. Бухара, Узбекистан, 2019, 19 сентября. – С.166-167
16. Юлдашова Р.У., Жарылкасынова Г.Ж. Методы оценки эффективности ферротерапии при железодефицитной анемии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*// Методические рекомендации. - Бухара, 2022. -15 с.
17. Юлдашова Р.У., Жарылкасынова Г.Ж. Способ прогнозирования тяжести железодефицитных состояний при инфицировании *Helicobacter pylori*