

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЖУРАЕВА НОДИРА ТУХТАПУЛАТОВНА

**ЎЗБЕКИСТОН RESPУБЛИКАСИДА КАМ УЧРАЙДИГАН
КОАГУЛОПАТИЯЛАР БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА
КАСАЛЛИКНИНГ УЧРАШ СОНИ ВА ЛАБОРАТОР АҲАМИЯТИ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Жураева Нодира Тухтапулатовна

Ўзбекистон Республикасида кам учрайдиган коагулопатиялар
билан оғриган беморларда касалликнинг учраш
частотаси ва лаборатор аҳамияти..... 3

Жураева Нодира Тухтапулатовна

Частота встречаемости и лабораторные особенности
редких коагулопатий у больных в Республике Узбекистан..... 25

Juraeva Nodira Tukhtapulatovna

Frequency of occurrence and laboratory characteristics of
rare coagulopathies in patients in the Republic of Uzbekistan..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЖУРАЕВА НОДИРА ТУХТАПУЛАТОВНА

**ЎЗБЕКИСТОН RESPУБЛИКАСИДА КАМ УЧРАЙДИГАН
КОАГУЛОПАТИЯЛАР БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА
КАСАЛЛИКНИНГ УЧРАШ СОНИ ВА ЛАБОРАТОР АҲАМИЯТИ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Tib1767 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Махмудова Азиза Джумановна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Сулейманова Дилора Нагаловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Маматов Сагинали Мурзаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги Илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел.: +998-78 150-78-14.

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

Ш.А. Бабаджанова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ирсий кам учрайдиган коагулопатиялар сифат ёки миқдорий омиллар етишмовчилигининг гетероген гуруҳига мансуб бўлиб, улар орасида фибриноген, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII омиллар, Виллебранд омилли, FV+FVIII комбинацияланган омиллар ва К витаминига боғлиқ омиллар комбинацияси етишмовчилиги мавжуд. Энг кўп учрайдиган коагулопатиялар VIII, IX ва Виллебранд касаллигидир. Нисбатан кам учрайдиган коагулопатиялар (КУК), I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII етишмовчиликлари, шунингдек, комбинацияланган етишмовчилигини ўз ичига олиб, тахминан 3-5% ни ташкил қилади. Ҳозирги вақтда қон тизимининг ирсий, айниқса моноген касалликлари нафақат тиббий, балки ижтимоий муаммо бўлиб, болалар ва катталарнинг касалланиши, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичининг ошишига сабаб бўлмоқда.

Жаҳонда энг кенг тарқалган геморрагик касалликлар Гемофилия ва Виллебранд касаллиги бўлиб, улар учун узок вақт давомида профилактика ва терапия, периператив ва перинатал ёрдам кўрсатиш мезонлари ишлаб чиқиш бўйича қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Ҳозирги вақтда АҚШ ва Европа мамлакатларида ушбу коагулопатияларни даволашнинг янги замонавий усули "Ген терапияси" қўлланилмоқда. Клиник тадқиқотлар қон кетишини камайтириш ҳамда инфузиядан кейин камида беш-саккиз йил давомида гемостатик даволанишни қўлламасликни ва ген терапиясининг самарадорлигини аниқлади. Бироқ нисбатан кам учрайдиган (I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII) коагулопатияларни эрта ташҳиси ва профилактикаси бутун дунё бўйича долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Уларни ривожланишини олдини олишга қаратилган комплекс текшириш усуллари ҳамда даволаш чораларини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда тиббиёт соҳасини ривожлантириш ва аҳолини ижтимоий муҳофаза қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан турли касалликларни эрта ташҳислаш, даволаш ва олдини олишга йўналтирилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясини етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, жумладан «... бирламчи тиббий ёрдам хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»¹, каби вазифалар белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда кам учрайдиган коагулопатияларни аҳамиятини ва эрта ташҳислашни баҳолаш, ташҳислаш усуллари такомиллаштириш, ҳамда олдини олиш борасида илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Мазкур диссертация тадқиқот иши маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28-январидagi “2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантиришнинг стратегияси тўғрисида” ги ПФ №60-сонли Фармони, 2021 йил 25 майдаги Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Соғлиқни сақлашни мажмуавий ривожлантириш бўйича кўшимча чора -тадбирлар тўғрисида” ги ПҚ-5124 сонли, 2020 йил 12 ноябридаги “Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини келгусида ошириш йўли билан жамоат саломатлигини таъминлаш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ги ПҚ-4891 сонли қарорлари, шунингдек ушбу соҳага мос келувчи бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда кўзда тутилган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устивор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устивор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кам учрайдиган коагулопатияларнинг наشر этилган тавсифлари тарихан яқин вақтгача вазиятни назорат қилиш тадқиқотлари ёки кичик когорт тадқиқотларидан иборат эди. Бироқ, сўнгги 10 йил ичида кам учрайдиган коагулопатияларнинг бир нечта махсус регистрлари пайдо бўлди (Европадаги кам учрайдиган коагулопатиялар касалликлари тармоғи, Пейванди ва бошқалар, 2018; Шимолий Американинг кам учрайдиган коагулопатиялар регистри, Acharya ва бошқалар, кам учрайдиган коагулопатияларнинг клинко-диагностик мезонлари, 2019; кам учрайдиган коагулопатиялар -регистрлари, Herrmann ва бошқалар, «II, VII, X омиллар етишмовчилиги» услубий қўлланмаси, 2017, 2020; Ivaskevicius ва бошқалар, XIII омил етишмовчилиги профилактикаси, 2017; Бернарди ва бошқалар, 2018; V омил етишмовчилиги профилактикаси, Яковлева 2019;), бу изланишлар бизга кам учрайдиган коагулопатиялар ҳақида тушунчаларимизни мукаммаллаштиришга имкон берди. Халқаро маълумотлар базасини яратиш 2016 йилда Халқаро Тромбоз ва Гемостаз Жамияти (ISTH) ҳомийлигида ишлаб чиқилган кўпчилик кам учрайдиган коагулопатиялар оғирлигининг монанд лаборатория мезонларини аниқлашга ёрдам берди. Ушбу патологиянинг кам учраганлиги сабабли, бутун дунё бўйлаб рандомизацияланган назорат остида клиник тадқиқотлар ўтказилмаган.

Республикада нисбатан кам учрайдиган коагулопатиялар (I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII)нинг тарқалганлиги, хусусиятлари ва турлари ўрганилмаган. Ўзбекистонда А.Д. Махмудова раҳбарлигида асосан гемофилияларнинг ташҳиси, даволаш тадбирлари, профилактикаси, диспансеризация дастури ишлаб чиқилган. А.Д. Махмудова «Ўзбекистонда гемофилияга чалинган беморларга ихтисослаштирилган тиббий ёрдамнинг ягона дастурини ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш» мавзусида докторлик диссертациясини ҳимоя қилган. Ушбу диссертацияда гемофилияга чалинган беморларга замонавий ташҳис қўйиш, даволаш ва уларга ихтисослаштирилган амбулатор ва стационар ёрдамни ташкил этиш тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Қ.Т.Бобоев томонидан «Ўзбекистон Республикасида Гемофилия А ва В нинг молекуляр-генетик таҳлили» мавзусида номзодлик диссертацияси химоя қилинган. Қ.Т.Бобоев Гемофилия А ва В нинг молекуляр-генетик таҳлилини кенг қамровда ўрганиб, ушбу нозологияларни аҳолининг қайси популяцияларида кўпроқ учраши ва бунинг сабабларини генетик жиҳатдан тарифлаб берган.

Шу муносабат билан, Гемофилия А ва В дан (VIII ва IX омиллар етишмовчилиги) ташқари, нисбатан кам учрайдиган коагулопатиялар - I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII омиллар етишмовчилигини бугунги кунда тўлиқ ўрганилмаган патологиялар деб ҳисоблаш мумкин ва ушбу нозологияларни ривожланиши механизмларини чуқурроқ ўрганишга, диагностика ва даволашнинг янги, замонавий усулларини излашга, мавжуд усулларни такомиллаштиришга эътибор қаратилиши муҳимдир.

Юқоридагилар асосида шундай хулоса қилиш мумкинки, ҳозирги кунда кам учрайдиган коагулопатияларнинг турларини аниқлаш, табиатини ўрганишга имкон берувчи, юқори технологик усуллардан кенг фойдаланиш уларни эрта ташхислашга ва асоратларини олдини олишда энг муҳим ҳамда истиқболли ёндошув тўғри бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқот ишини у бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий ишлари режаси билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт марказида “Ирсий геморрагик диатезлар билан оғриган беморларда касалликнинг асорати-бириктирувчи тўқима дисплазияси профилактикаси ва даволаш самарадорлиги ва мажмуавий ташхислаш дастурини ишлаб чиқиш” № АДСС-15.14.3 мавзусидаги амалий гранти доирасида бажарилган (2016-2020 йиллар).

Тадқиқотнинг мақсади ирсий коагулопатия ва қон ивиш тизимининг кам учрайдиган касалликлари ривожланишида коагуляцион омилларнинг таъсирини ўрганиш асосида уларни эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш, ҳамда кечишини башорат қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кам учрайдиган коагулопатияларнинг асосий турлари ва уларнинг ривожланиш хавфи бўлган шахсларни аниқлаш учун сўровнома ишлаб чиқиш;

Ўзбекистонда кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморлар кўламини аниқлаш;

кам учрайдиган коагулопатия билан оғриган беморларда қон ивиши омилларини етишмовчилигининг турига қараб анамнестик хусусиятлар ва клиник кўринишларнинг оғирлигини таҳлил қилиш;

лаборатория текширувлари ва анкеталарни қайта ишлаш натижалари асосида кам учрайдиган коагулопатиялар турини текшириш учун лаборатория скрининг технологиясини ишлаб чиқиш. Касалликнинг ташхислаш усулларини такомиллаштириш, даволаш ва прогностик мезонларини аниқлаш;

Тадқиқот объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида диспансер назоратида турган ирсий коагулопатиялар ва қон тизимининг моноген патологиялари билан оғриган 107 бемор (асосий гуруҳ) ва марказга мурожаат қилган геморрагик синдром мавжуд бўлган, лекин гемостаз тизими ва қон ивиш омилларида ўзгариш бўлмаган 20 нафар амалий соғлом шахслар (назорат гуруҳи) танлаб олинган.

Тадқиқот предмети сифатида кам учрайдиган коагулопатия билан оғриган беморларни эрта ташхислаш ва даволашда умумий, коагулологик скрининг тадқиқотлар ва дефицит омилларни (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, комбинациялашган омиллар етишмовчилиги, V+VIII), ҳамда орттирилган коагулопатияларни аниқлаш учун веноз қон зардоблари намуналаридан олинган.

Текшириш усуллари. Тадқиқот вазифаларини амалга ошириш учун умумий клиник, гемостазиологик, биокимёвий, ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистон Республикасида биринчи марта кам учрайдиган коагулопатиялар: I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII омиллар етишмовчилигида ушбу тоифадаги беморларни эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилиши касалликларни асоратларини олдини олиши ва ўлим кўрсаткичларининг камайтиришига асосланган;

кенг қамровли гемостазиологик таҳлиллар кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларда қон ивишини таъминловчи омиллар етишмовчилигининг тури ва оғирлигига қараб (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, комбинациялашган омиллар етишмовчилиги, парагемофилия, витамин К га алоқадор омиллар етишмовчилиги) касалликнинг тарқалиши асосланган;

кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларда қон ивишини таъминловчи омилларнинг сифатий ёки миқдорий етишмовчилиги ва коагулопатия ривожланиши ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик аниқланган;

кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларда клиник, лаборатор ва гемостазиологик кўрсаткичларни таҳлили асосида касалликларнинг ривожланиши ва кечишининг ташхисий ҳамда прогностик мезонларига асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

анамнезида геморрагик ҳолатлар кузатилган беморлар учун сўровнома ишлаб чиқилган. Сўровнома натижаларидан қатъий назар, когулограммасида ўзгаришлар бор беморларнинг қон ивиш омиллари ингибитори ёки волчанка антикоагулянтини текшириш орттирилган коагулопатияларни истисно қилиш учун ўта муҳим эканлиги исботланган;

гемостаз тизимида бузилишлар бўлган беморларни клиник кўриқдан ўтказиш ҳамда наслий коагулопатияларни диспансер назоратига олишда тиббий ҳужжатларни тизимлаштириш ва поликлиника ҳамда шифохона ўртасидаги узлуксиз боғлиқликни таъминлаш, соғлиқни сақлаш тизими

амалиётига кам учрайдиган ирсий коагулопатиялар ҳақидаги маълумотлар автоматлаштирилган регистрдан фойдаланиш зарур эканлиги исботланган;

беморларнинг ёши, касалликнинг оғирлигига қараб учраш сонини башорат қилиш учун “Башорат шкаласи” ишлаб чиқилган, бу эса ушбу беморларни клиник текширилиши сифатини ошириши исботланган;

беморда гемостаз тизимида бузилишлар бўлмаган ҳолда, гематомалар бўлиши, киндик тизимчасидан қон кетиши ёки бош мияга массив, спонтан қон қуюлиши мавжудлиги ҳолатларида, XIII омил етишмовчилигини истисно қилиш мақсадида, уни текшириш талаб қилиниши исботланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги

ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, лаборатор, биокимёвий, коагулологик ва статистик статистик таҳлил усуллар ёрдамида кам учрайдиган коагулопатиялар билан хасталанган беморларнинг клиник-лаборатор ва коагулологик жиҳатларини башоратлашнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Клиник амалиётда тадқиқот натижаларини тадбиқ қилиниши кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларда ташҳислаш чораларини ва касалликнинг асоратларини олдини олиш самарадорлигини сезиларли даражада ошишига олиб келади. Бу эса касалликни ўз вақтида аниқланиб, беморларни рўйхатга олиниши ва барвақт даво чоралари қўлланилиши натижасида беморлар орасида ўлим ва ногиронлик кўрсаткичининг камайиши, ҳамда уларнинг турмуш тарзини яхшиланишига олиб келиши билан изоҳланади.

Соғлиқни сақлаш тизими учун амалиётда кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларни эрта аниқлаш, асосий турларини верификация қилиш учун скрининг диагностикаси ишлаб чиқилди. Скрининг диагностика тизимидан фойдаланиш гемостаз бузилишларини ўз вақтида текшириш ва даволаш, асоратларни камайтириш, ногиронлик ва эрта ўлимни камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш давлат учун лаборатория ва дори воситалари ҳажмини режалаштириш имконини бериши билан изоҳланади.

Диссертация иши натижаларини Республика тиббиёт муассасалари клиник амалиётига жорий этилиши ушбу тоифадаги беморларни ўз вақтида аниқлаш, диспансер назоратига олиш, эрта ташҳис қўйиш, комплекс текшириш, босқичма-босқич даволаш ва асоратларни олдини олиш жараёнларини сезиларли даражада мувофиқлаштириш билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларини жорий этилиши. Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази Эксперт Кенгашининг 2023 йил 30 мартдаги 3/1-сон хулосасига кўра:

Ўзбекистонда гематологик беморларда турли ташхислаш ва дифференциал терапия усулларини қўллашнинг илмий натижалари Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказида ҳамда Тошкент вилояти Бўка тумани кўп тармоқли марказий шифохонаси ва Сирдарё вилояти Гулистон тумани тиббиёт кластерида амалиётга жорий этилди. «Гемофилиянинг оғир тури билан оғриган беморларда VIII омил етишмовчилиги даражасини қон ивиш омиллари ўринбосар терапияси билан коррекция қилиш усуллари» номли услубий қўлланма (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 8 ноябридаги 8н-з/597-сонли хулосаси) амалиётга тадбиқ этилди. Кам учрайдиган коагулопатияларни ўз вақтида ташхислаш ва даволаш асоратларни олдини олишга имкон беради, бу касалликнинг фенотипини назорат қилиш, артропатия ривожланишининг олдини олиш ва беморнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. Прогноз ва даволашга индивидуал ёндашиш бўйича ишлаб чиқилган услубий қўлланмалар ушбу беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, ўлим ва ногиронлик даражасини пасайтириш, шунингдек, шифохонада қолиш муддатини қисқартириш ва даволаниш харажатларини камайтиришга ёрдам беради. Бунда йилига кам учрайдиган коагулопатиялар беморларнинг умумий сонидан давлат бюджети маблағлари ҳисобидан 64,4 фоизга иқтисодий самара беради.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланилиши: Жураева Нодира Тухтапулатовнанинг «Гемофилиянинг оғир тури билан оғриган беморларда VIII омил етишмовчилиги даражасини қон ивиш омиллари ўринбосар терапияси билан коррекция қилиш усуллари» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2022 йил 30 октябрдаги 01-4/660-сонли хати юборилган.

Тадқиқот натижаларини апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 4 халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини нашр этилиши. Диссертация мавзуси бўйича Олий Аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этириш учун тавсия этган журналларда 36 илмий иш, шундан: 30 та илмий мақола (15 та хорижий, 15 та маҳаллий) ва 6 та тезис (3 та хорижий, 3 та маҳаллий) нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, материаллар, тадқиқот усулларининг хусусиятлари ва натижалари, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Унинг ҳажми 122 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, мазкур

тадқиқотнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган. Олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, унинг илмий натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Ирсий қон ивиш патологиялари ҳақида замонавий тушунчалар»**, деб номланган биринчи боби тўртта бўлимдан иборат бўлиб, биринчи бобида адабиётлар кўриб чиқилган. Кам учрайдиган коагулопатиялар этиологияси, эпидемиологияси, ривожланиш механизмлари, касалликнинг патогенезида коагуляцион омилларнинг ўрни, ҳамда замонавий ташҳис ва даволаш усуллари ёритилган. Шу билан бирга хулосада кам учрайдиган коагулопатияларни ташҳислашдаги ҳал этилмаган ёки ҳал этишни талаб этувчи масалаларни чуқурроқ ўрганиш муаммоларининг томонлари алоҳида келтириб ўтилган. Бобнинг қисқача мазмуни ушбу соҳадаги ҳал этилмаган муаммолар таҳлилини ўз ичига олади, бу эса олиб борилаётган илмий тадқиқотнинг долзарблигини асослайди.

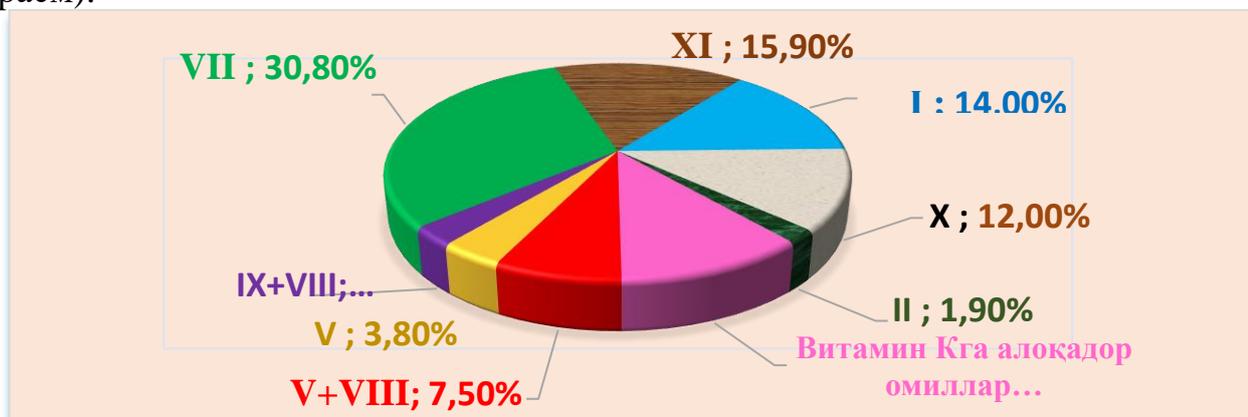
Диссертациянинг **«Туғма қон ивиши патологияси билан оғриган беморларнинг клиник хусусиятлари ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи боби фойдаланилган материаллар, олиб борилган тадқиқотларнинг босқичлари ва фойдаланилган усулларига бағишланган. Ушбу диссертация гемостаз тизимини коагулологик таҳлил қилиш ва қон ивиш омилларини ўрганиш орқали, унинг ҳолатини таҳлили ҳамда клиник-лаборатор тадқиқотни ўтказиш орқали кам учрайдиган коагулопатиялар турини аниқлашга асосланган.

Клиник тадқиқот Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт марказига 2016 йилдан 2023 йил августгача бўлган даврда мурожат қилган ва диспансер назоратида турган кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморлар орасида ўтказилган. Беморлар коагулограммадаги ўзгаришлар, яъни АПТВнинг узайиши, ПТИнинг пасайиши, ТВнинг узайиши, фибриноген миқдорининг камайиши, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, фон Виллебранд омилларининг турли даражада камайиши, шунингдек турли даражадаги қон кетиши мавжуд бўлган беморлар танлаб олинган. Асосий гуруҳда 107 нафар беморлар нисбатан кам учрайдиган КУИК бўлиб, 87 нафари (78,5%) моноген, 12 нафари (11,2%) витамин Кга алоқадор омиллар етишмовчилиги, 8 нафари парагемофилия (V+VIII-7,5%), 3 нафари (VIII+IX -2,8%) комбинациялашган етишмовчилиги аниқланган. 0-55 ёшгача бўлган 107 нафар беморларнинг ўртача ёши $25,3 \pm 2,1$ йилни ташкил қилган. Шунингдек РИГИАТМга бурун қонаши ва бошқа геморрагик ҳолатлар мавжуд бўлган, лекин гемостазда патологик ўзгаришлар бўлмаган 20 та амалий соғлом шахслар назорат гуруҳига танлаб олинган. Назорат гуруҳидаги беморларни ўртача ёши $35,5 \pm 2,7$ йилни ташкил қилган.

Гемостазиологик текширувлар Sysmex-CA 660 (Япония) турдаги дастурлаштирилган коагулометр, ҳамда Siemens (Германия) реагентлари ёрдамида амалга оширилган. Ушбу анализатор фибрин лахтаси шаклланиши вақтини қайд этиш асосида ишлайди. Қурилма қон ивиш тизимининг 30 та параметрларини аниқлаш хусусиятига эга бўлган.

Тадқиқот даври якунлангандан кейин олинган маълумотлар статистик қайта ишлашни ўтказиш учун Excel (Statistica 5.0 for Windows) муҳаррирлик жадвалига киритилган. Ҳар бир параметрни статистик таҳлил қилишда қуйидаги асосий тавсифлар ҳисобланган: ўртача, ўртача квадратик оғиш, ўртача статистик ишончлилик. Гуруҳлар ўртасидаги натижалар ишончилигини баҳолашда Стъюдент мезонлари қўлланилган. Натижалар $p < 0,05$ бўлганда ишончли деб ҳисобланган.

Диссертациянинг «Ўзбекистонда кам учрайдиган коагулопатия билан оғриган беморларни клиник-лаборатор текширувлари» деб номланган учинчи бобида кам учрайдиган коагулопатияларни ривожланишини шаклланишида коагуляция омилларининг умумий таҳлили кўрсаткичлари аҳамиятини объектив баҳолаш таҳлил қилинган. Тадқиқотимизнинг босқичларидан бири Ўзбекистонда кам учрайдиган коагулопатияларнинг кечишининг клиник хусусиятларини ўрганиш бўлган. Ушбу босқични амалга ошириш учун 2018-2023 йиллар давомида касаллик аниқланган 107 нафар беморнинг клиник текшируви ўтказилган. Кенг қамровли текширув натижаларига кўра ушбу беморларда кам учрайдиган коагулопатия аниқланиб тасдиқланган. Шундан касалликнинг тури бўйича: 33 (30,8%) VII омил етишмовчилиги, 17 (15,9%) XI омил етишмовчилиги, 15 (14%) I омил етишмовчилиги, 13 (12%) X омил етишмовчилиги, 12 (11,2%) витамин Кга алоқадор омиллари етишмовчилиги, 8 (7,5%) V+VIII комбинациялашган омиллари етишмовчилиги, 4 (3,7%) беморда V омил етишмовчилиги, шунингдек, 2 (1,9%) II омил етишмовчилиги ва 3 (2,8%) IX + VIII комбинациялашган омиллари етишмовчилиги 3 (2,8%) аниқланган (1-расм).



1-расм. Ўзбекистон республикасида кам учрайдиган ирсий коагулопатияларнинг турлар бўйича аниқланганлиги (%).

Ўзбекистон Республикасида кам учрайдиган ирсий коагулопатияларнинг қайд этилиш сони ўрганилган. Ҳозирги кунда республикада кам

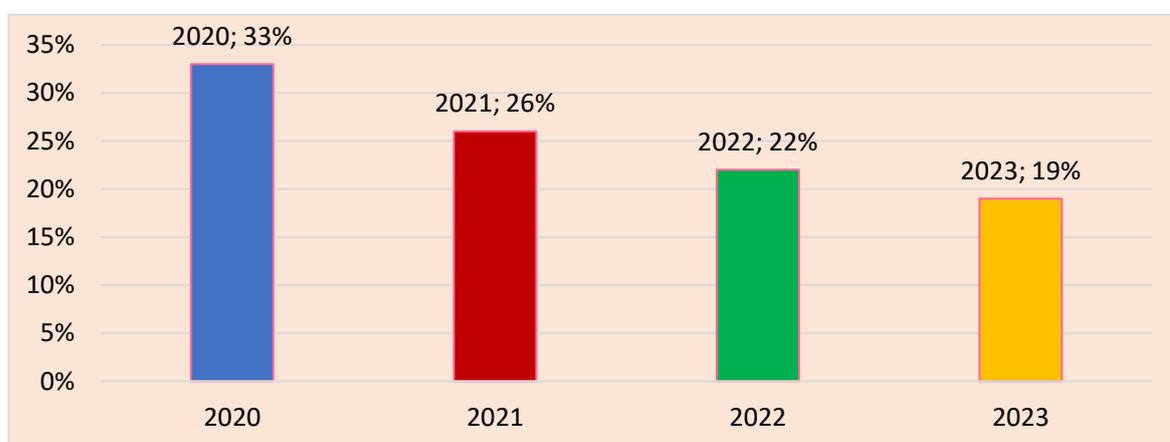
учрайдиган коагулопатиялар билан оғриганларнинг умумий сони 2302 та беморни ташкил қилган. Шундан гемофилия А-1661, фон Виллебранд касаллиги -328, гемофилия В -205, гипопроконвертинемия-33, гемофилия С-17, Стюарт-Прауэр касаллиги - 13, витамин Кга алоқадор омиллар етишмовчилиги -12, афибриногенемия - 10, гипофибриногенемия - 5, парагемофилия-8, гипопроакцелиринемия-4, комбинациялашган VIII+IX-3, гипопротромбинемия-2 (1-жадвал) ҳолларда аниқ.

1-жадвал

Ўзбекистон Республикасида кам учрайдиган ирсий коагулопатияларнинг йиллар бўйича аниқланиши(n=2302)

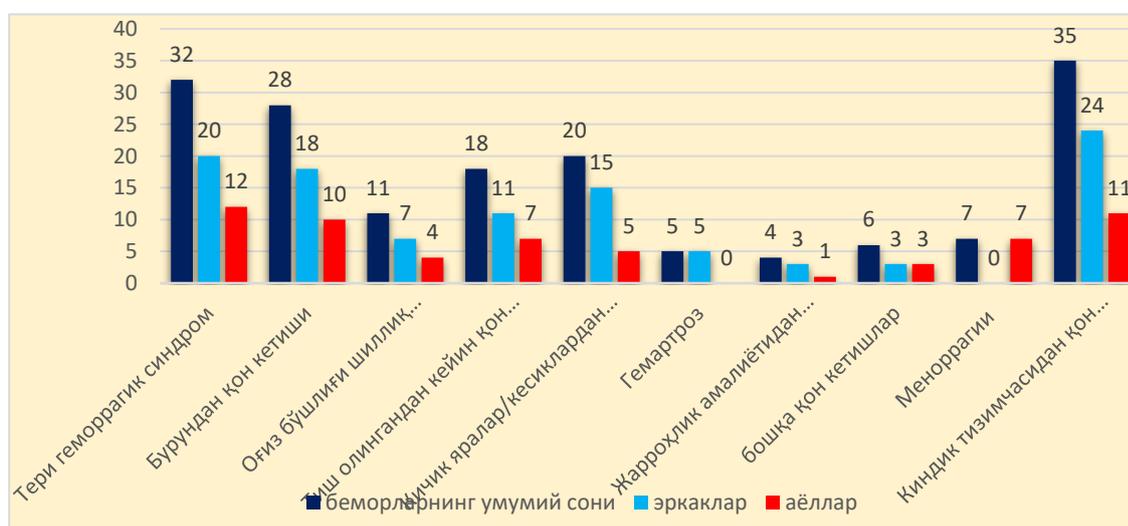
Кам учрайдиган коагулопатиялар	2019	2020	2021	2022	2023
I	5	8	11	13	15
II	2	2	2	2	2
V	3	4	4	4	4
VII	19	21	25	28	33
VIII	1450	1566	1580	1637	1661
VIII+ V	4	1	2	1	8
VIII+ IX	1	2	3	3	3
IX	157	181	187	189	205
X	2	3	9	12	13
XI	13	14	14	14	17
VII+ II	2	2	2	2	2
V+ II	1	1	1	1	1
V+X, VII + X	1	1	1	1	2
IX+X, IX+II	1	1	1	1	2
IX+VII	1	3	3	3	3
IX+VII+II	1	1	1	1	1
IX +X+ II	1	1	1	1	1
FvW	156	167	257	297	328
Жами	1819	1978(159)	2101(123)	2208(107)	2302(92)

Кам учрайдиган ирсий коагулопатияларни ўрганиш ва таҳлил қилишда йиллар бўйича аниқланиши (2020-2023) куйидагини ташкил қилган: 2020 йил 33%, 2021 йил 26%, 2022 йил 22%, 2023йил 19% (2-расм).



2-расм. Кам учрайдиган ирсий коагулопатияларнинг йиллар бўйича аниқланиши (%).

Кам учрайдиган ирсий коагулопатияларда геморрагик синдромнинг жойлашиши (n=107) ўрганилган. Бизнинг тадқиқотимизда кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган 107 нафар беморлар умумий коагулопатиянинг 5,52%ни ташкил қилди. Унинг асосий қисмини эркаклар 68% (73нафар)ни, аёллар эса 32% (34нафар)ни ташкил этди. Эркаклар ва аёллар нисбати 1:2,1., адабиётлар маълумотларига кўра ушбу касаллик эркаклар орасида кўпроқ тарқалган. Симптомларнинг пайдо бўлиш вақти беморлар ҳаётининг биринчи йилидан бошлаб 55 ёшгача аниқланган. Дефицит омилнинг фаоллиги минимал 1%дан кам, энг юқори фаоллик даражаси 48%ни ташкил этди. Беморларда тери геморрагик синдром 32 (25,2%), бурундан қон кетиши 28 (22,0%), оғиз шиллик қаватларидан қон кетиши 11 (8,7%), тиш олингандан кейинги қон кетишлар 18 (14,2%), кичик яра ва кесикларидан қон кетиши 20 (15,7%), гемартроз 5 (3,9%), жарроҳлик амалиётидан кейинги қон кетишлар 4 (3,2%), бошқа қон кетишлар 6 (4,7%), меноррагия эса 3 (2,4%)ни ташкил қилди (3-расм).



3-расм. Геморрагик синдромнинг намоён бўлиши, (n=107)

Кам учрайдиган ирсий коагулопатияларнинг ёшлар бўйича ўрганилганда 0 дан 4 ёшгача 23 нафар бемор - 21,5%, 5-13 ёшгача 39 нафар бемор - (36,4%), 14-18 ёшгача 16 нафар бемор-15%, 19-44 ёшгача 20 нафар бемор- 18% ҳамда 45-60 ёшгача 9 нафар бемор - 8,4% ни ташкил этди (2-жадвал).

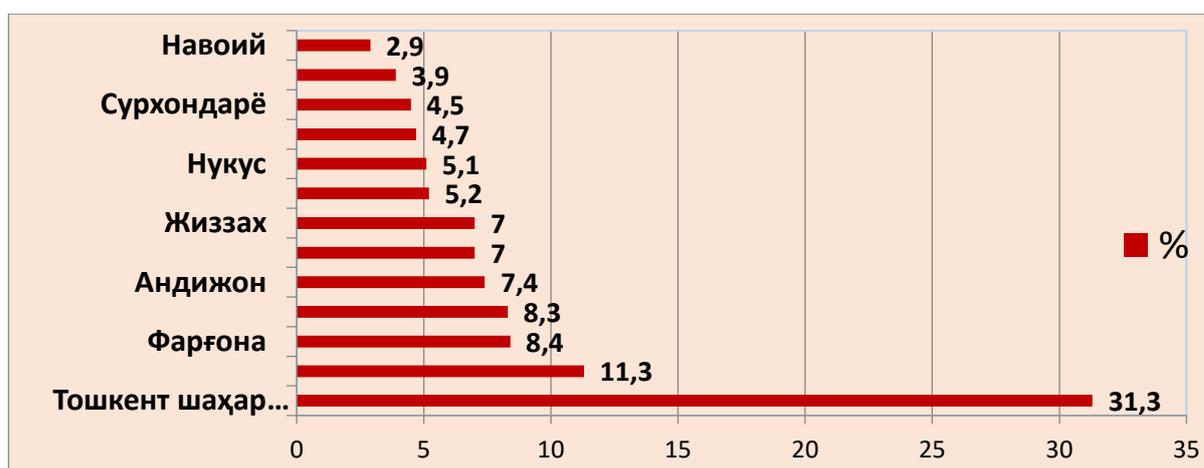
2-жадвал

Кам учрайдиган коагулопатияларнинг ёшлар бўйича аниқланиши (n=107)

Кам учрайдиган коагулопатиялар ёшлар бўйича тақсимланиши	0-4	5-13	14-18	19-44	45-60
I	5(21,7%)	5(12,8%)	3(18,8%)	1(4,8%)	1(11,1%)
II	0	2(4,9%)	0	0	0
V	0	2(4,9%)	2(12,5%)	0	0
VII	4(17,5%)	11(29,3%)	6(37,4%)	8(38,1%)	0

VIII+ V	2(8,7%)	3(7,3%)	1(6,3%)	2(9,5%)	0
X	5(21,7%)	4(9,8%)	1(6,3%)	6(28,6%)	1(11,1%)
XI	3(13,0%)	3(7,3%)	1(6,3%)	3(14,3%)	7(77,8%)
VIII+IX	1(4,4%)	2(4,9%)	0	0	0
K витаминга алоқадор	3(13,0%)	6(14,5%)	2(12,5%)	1(4,8%)	0
Жами 107	23(21,5%)	39(36,4%)	16(15,0%)	20(18,7%)	9(8,4%)

Кам учрайдиган ирсий коагулопатияларнинг ҳудудлар бўйича аниқланганда уларнинг умумий сонининг 31,3 %ини Тошкент шаҳри ва Тошкент тумани аҳолиси, қолган 68,7 % ни Республиканинг бошқа вилоятлари аҳолиси ташкил қилди. Шундан Самарқанд вилояти -11,3 %, Фарғона вилояти – 8,4 %, Қашқадарё вилояти – 8,3%, Андижон вилояти - 7,4%, Наманган ва Жиззах вилоятлари - 7,0% дан, Бухоро вилояти -5,2%, Қорақалпоғистон (Нукус) - 5,1%, Хоразм - 4,7%, Сурхондарё – 4,5%, Сирдарё – 3,9%, Навоий – 2,9% га тўғри келди (4-расм).



4-расм. Кам учрайдиган коагулопатияларнинг ҳудудлар бўйича аниқланиши

Кам учрайдиган ирсий коагулопатияларнинг оғирлик даражасига кўра тақсимланиши ўрганилди ва улар қуйидагича тақсимланди: 15 нафар фибриноген етишмовчилиги билан оғриган беморларнинг 3 нафарида энгил, 2 нафарида ўрта оғир ва 10 нафарида оғир тури аниқланди. Протромбин етишмовчилиги билан оғриган 2 нафар беморнинг 1 нафари ўртача оғир, 1 нафари касалликнинг оғир тури билан оғриган. Проконвертин етишмовчилиги билан оғриган 33 нафар беморнинг 8 нафари энгил, 12 нафари ўртача оғир, 13 нафари оғир турини ташкил қилган. 1661 Гемофилия А билан оғриган беморларнинг 563 нафари энгил, 399 нафари ўрта оғир, 699 нафари оғир тури аниқланди. 205 нафар Гемофилия В билан оғриган беморларнинг 87 нафари энгил, 64 нафари ўрта оғир, 54 нафари оғир турини ташкил қилди. 13 нафар X омил етишмовчилигининг 5 нафари энгил, 3 нафари ўрта оғир ва 5 нафарида оғир шакли ташхисланди. 17 нафар Гемофилия С билан оғриганларнинг 3 нафари энгил, 5 нафари ўрта оғир, 9

нафари оғир турини ташкил қилди. Виллебранд касаллиги билан оғриган 328 нафар беморнинг 94 нафари энгил, 106 нафарида ўрта оғир, 128 оғир шакли аниқланди. Комбинациялашган омиллар етишмовчилиги билан оғриган 15 нафар беморларнинг 5 нафари энгил, 6 нафари ўрта оғир, 4 нафари оғир тури, ҳамда 8 нафар парагемофилия билан оғриганларнинг 1 нафари энгил, 5 нафари ўрта оғир, 2 нафари оғир турини ташкил қилди (3-жадвал). 2302 нафар беморларнинг 925 нафарини касалликнинг оғир тури, 760 нафари унинг энгил ҳамда 616 нафари ўрта оғир туридан иборат бўлди.

3-жадвал

Кам учрайдиган коагулопатияларнинг оғирлик даражасига кўра тақсимланиши

Кам учрайдиган коагулопатиялар оғирлик даражасига қараб тақсимланиши	Энгил даражаси	Ўрта оғир даражаси	Оғир даражаси
I	3	2	10
II	0	1	1
V	1	1	2
VII	8	12	13
VIII	553	389	697
VIII+ V	1	5	2
IX	87	64	54
X	5	3	5
XI	3	5	9
Комбинацияланган омиллар етишмовчилиги	5	6	4
FvW	94	106	128
Жами	760	616	925

Кам учрайдиган ирсий коагулопатиялар ривожланишида коагуляцион хавф омиллари аниқланган ва беморлардаги гемастазиологик кўрсаткичлар ҳамда қон ивиш омиллари миқдори (I, II, V, VII, X, XI), (n=107), ҳамда назорат гуруҳи (n=20), 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

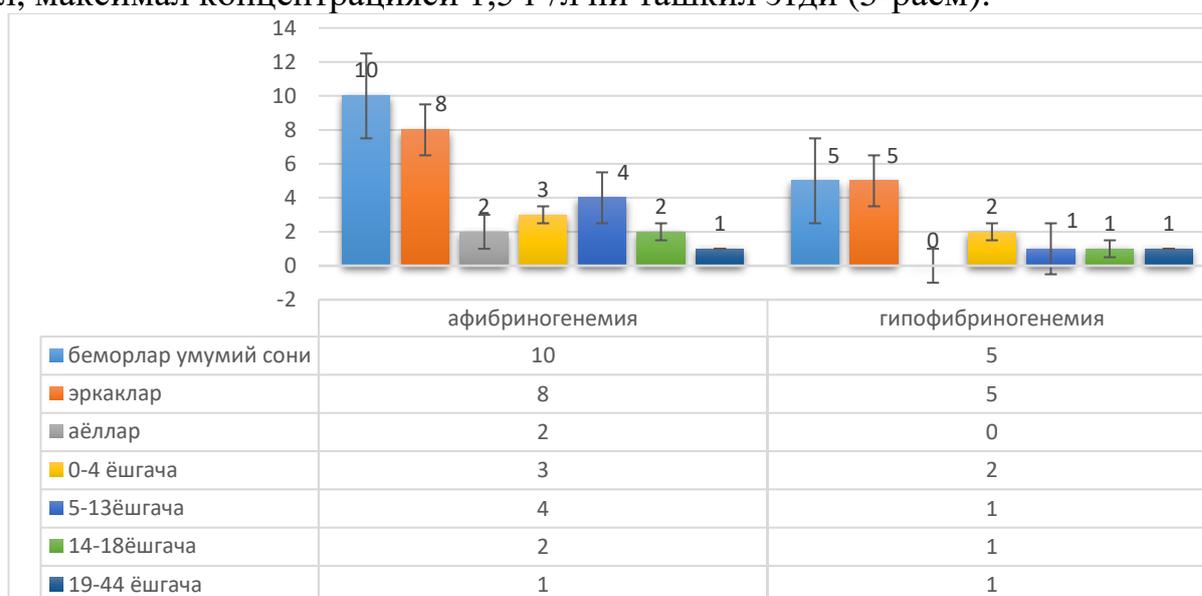
Кам учрайдиган ирсий коагулопатиялар ва назорат гуруҳидаги беморларда гемостаз кўрсаткичларининг ўртача қиймати (M±m)

Коагулограмма кўрсаткичлари	Кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморлар (n=107)							
	Афириноген емия	Гипофирино генемия	II омил етишмаслиги	V омил етишмаслиги	VII омил етишмаслиги	X омил етишмаслиги	XI омил етишмаслиги	Назорат гуруҳи (n=20)
Фаоллашган қисман тромбопластин вақти	Коагуляция йўқ*	54,32±3,8*	32,78±3,16	47,12±2,45*	28,67±3,10	33,05±5,91	93,05±10,34*	26,78±3,16

Протромбин индекси, %	Коагуляция йўқ*	46,82±4,91*	23,89±1,40*	38,56±1,42*	24,98±1,54*	11,62±1,74*	104,98±1,74	114,55±1,98	
Тромбин вақти, с	Коагуляция йўқ*	33,89±6,74*	16,6±0,28	14,8±0,23	15,9±0,32	16,7±0,47	14,7±0,41	13,7±0,57	
Фибриноген	Коагуляция йўқ*	0,91±1,33*	2,89±0,30	3,56±0,16	2,76±0,34	4,38±0,59	3,56±0,16	3,56±0,16	
II - омил, %		107,15±2,87	101,25±3,13	12,08±0,78%*	125,76±2,56%	114,47±3,96%	117,15±2,57%	103,15±1,56%	122,15±2,66%
V - омил, %		102,48±1,88%	114,5±1,67	108±6,48%	15,2±3,32%*	118,12±4,46%*	125,12±6,48%	107,15±3,32%	111,45±3,55%
VII-омил, %		115,42±1,41%	97,15±2,33	102±1,42%	115,32±2,56%	11,12±2,69%*	97,55±3,52%	116,15±2,17%	132,15±2,55%
X - омил, %		106,13±3,89%	134,15±2,53	128±2,28%	105,3±0,56%	148,1±4,46%	9,55±2,84%*	112,5±2,57%	121,15±1,52%
XI-омил, %		107,22±2,33%	123,15±2,74	95,32±0,55%	135,5±2,6%	126,2±0,78%	87,15±2,57%	7,28±0,56%*	107,15±2,87

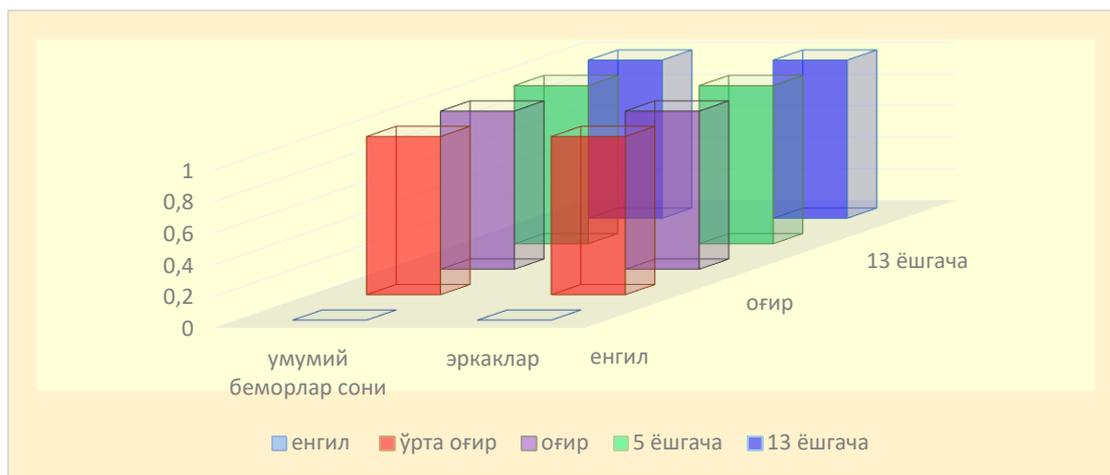
Изоҳ: *-p<0,01; * -p<0,001-коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари орасидаги ишонччилик

15 нафар фибриноген етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилганда уларнинг 10 тасида афибриногенемия (8 нафар эркак, 2 нафар аёл), 5 нафарида гипофибриногенемия (барчаси эркак) аниқланди. Симптомларнинг пайдо бўлиши беморлар ҳаётининг биринчи йилидан бошлаб 47 ёшигача лаборатор кўрсаткичлари ўзгаришлари аниқланмагунча ўзгарди. Танқислик омилининг минимал концентрацияси 0 г /л, максимал концентрацияси 1,5 г /л ни ташкил этди (5-расм).



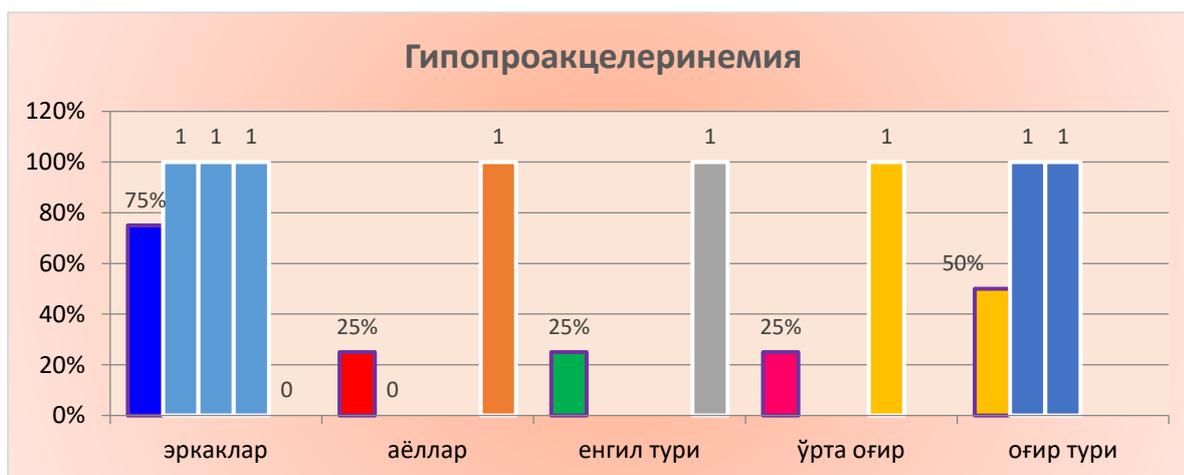
5-расм. Фибриноген етишмовчилигининг ёш, жинс ва оғирлик даражаси бўйича тақсимланиши (n=15)

II-омил етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилди. Гипопротромбинемия 2 нафар беморда аниқланди, бу кам учрайдиган коагулопатиянинг умумий сонининг 1,9% ни ташкил қилди. Тадқиқотлар натижасида гипопротромбинемия фақат эркакларда аниқланди. Симптомларнинг пайдо бўлиши беморлар ҳаётининг бешинчи йилидан бошлаб 13 ёшгача лаборатор кўрсаткичлари ўзгаришлари аниқланмагунча ўзгарди. Дефицит омилнинг минимал концентрацияси 1%, максимал концентрацияси 18% ни ташкил этди (6-расм).



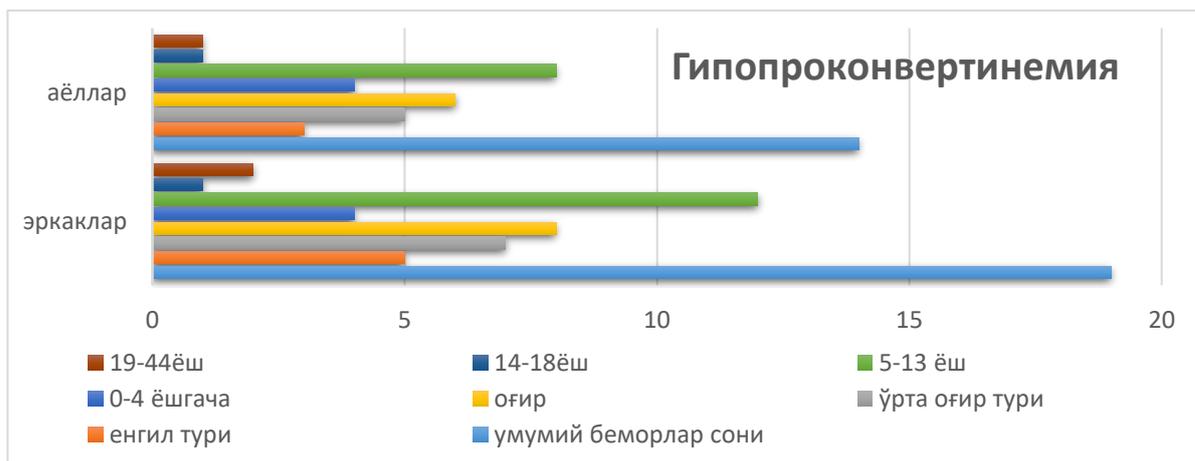
6-расм. Протромбин етишмовчилигининг ёш, жинс ва оғирлик даражаси бўйича тақсимланиши

V-омил етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилганда гипопроакцелеринемия 4 нафар беморда аниқланди ва бу кам учрайдиган коагулопатиянинг умумий сонининг 3,8%ни ташкил қилди. Тадқиқотлар натижасида гипопроакцелеринемия 3 (75,0%) нафар эркакда ва 1 (25,0%) нафар аёлда аниқланди. Симптомларнинг пайдо бўлиши беморлар ҳаётининг биринчи йилидан бошлаб 32 ёшигача лаборатор кўрсаткичлари ўзгаришлари аниқланмагунча ўзгарди. Дефицит омилнинг минимал концентрацияси 2%, максимал концентрацияси 12% ни ташкил этди (7-расм).



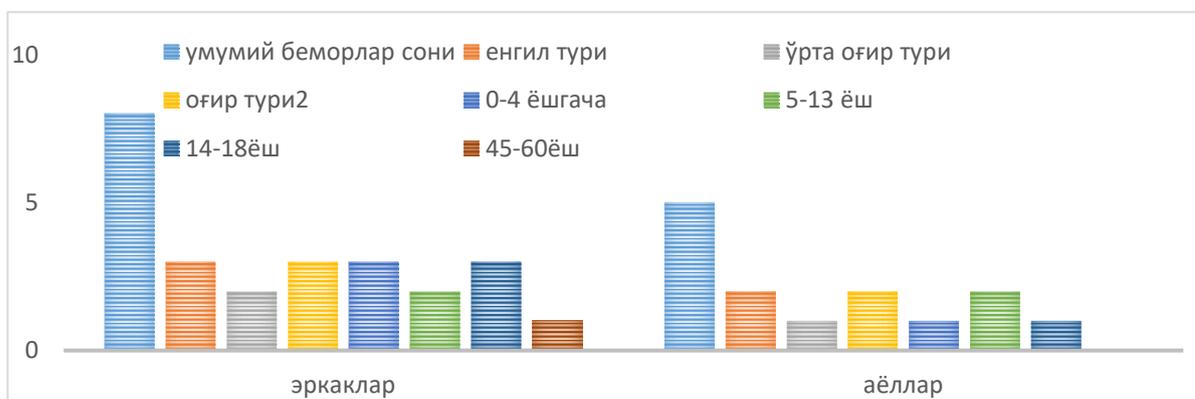
7-расм. Проакцелерин етишмовчилигининг ёш, жинс ва оғирлик даражаси бўйича тақсимланиши

VII-омил етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилганда гипопроконвертинемия 33 нафар беморда тасдиқланди, бу умумий коагулопатиянинг 30,8%ини ташкил қилди. Гипопроконвертинемиянинг 19 нафарини эркаклар (57,8%) ва 14 нафарини (42,2%) аёллар ташкил қилди. Проконвертин етишмовчилигининг ёш ва оғирлик даражаси бўйича тақсимлаганимизда улардан 8 нафари 0-4 ёшгача (24,2%), 20 нафари - 5-13 ёшгача (60,6), 2 нафари 14-18 ёшгача (6,1), 3 нафари 19-44 ёшгача (9,1%) эканлиги тасдиқланди (8-расм).



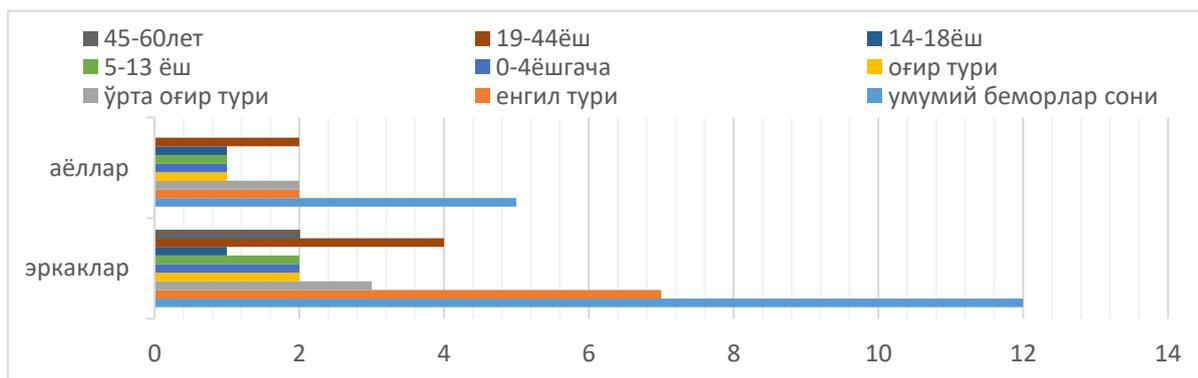
8-расм. Проконвертин етишмовчилигининг ёш, жинс ва оғирлик даражаси бўйича тақсимланиши

X-омил етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилганда Стюарт-Прауэр касаллиги 13 нафар беморда аниқланиб, умумий коагулопатиянинг 12,0%ни ташкил қилди. Ушбу беморларнинг 8 нафари (61,5%) эркаклардан, 5 нафари (38,5%) аёллардан иборат бўлиб, симптомларнинг пайдо бўлиши беморлар ҳаётининг биринчи йилидан бошлаб 45 ёшигача лаборатор кўрсаткичлари ўзгаришлари аниқланмагунча давом этди. Дефицит омилнинг минимал концентрацияси 3%, максимал концентрацияси 28% ни ташкил қилди. X-омил етишмовчилиги бўлган беморларни ёш ва оғирлик даражаси бўйича тақсимлаганимизда улардан 4 (30,8%) нафари 0-4 ёшгача, 4 (30,8%) нафари - 5-13 ёшгача, 4 (30,8%) нафари 14-18 ёшгача, 1 (7,6%) нафари 45-60 ёшгача эканлиги аниқланди (9-расм).



9-расм. X омил етишмовчилигининг ёш, жинс ва оғирлик даражаси бўйича тақсимланиши

XI-омил етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилганда гемофилия C 17 нафар беморда аниқланиб, умумий коагулопатиянинг 15,9% ини ташкил қилиб, унинг 12 (76%) нафари эркаклардан, ҳамда 5 (24%) нафари аёллардан иборат. Симптомларнинг пайдо бўлиши беморлар ҳаётининг биринчи йилидан бошлаб 45 ёшигача лаборатор кўрсаткичлари ўзгаришлари аниқланмагунча кузатилди. Дефицит омилнинг минимал концентрацияси <1%, максимал концентрацияси 32% ни ташкил этди. XI-омил етишмовчилиги бўлган беморларни ёш ва оғирлик даражаси бўйича тақсимлаганимизда улардан 4 (26,2%) нафари 0-4 ёшгача, 6 (40,0%) нафари - 5-13 ёшгача, 4 (26,2%) нафари 14-18 ёшгача, 2 (26,2%) 19-44 ёшгача, 1 (7,6%) нафари 45-60 ёшгачани бўлганлар ташкил қилди (10-расм).



10-расм. XI омил етишмовчилигининг ёш, жинс ва оғирлик даражаси бўйича тақсимланиши

V+VIII комбинациялашган омиллар етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилди. Парагемофилия 8 нафар беморда аниқланиб, умумий коагулопатиянинг 7,5% ини ташкил қилди ва уларнинг 6 (75%) нафари эркаклардан, ҳамда 2 (25%) нафари аёллардан иборат. Симптомларнинг пайдо бўлиши беморлар ҳаётининг биринчи йилидан бошлаб 45 ёшигача лаборатор кўрсаткичлари ўзгаришлари аниқланмагунча қайд этилди. Дефицит омилнинг минимал концентрацияси <1%, максимал концентрацияси 32% ни ташкил этди. XI-омил етишмовчилиги бўлган беморларни ёш ва оғирлик даражаси бўйича тақсимлаганимизда улардан 5 (62,5%) нафари - 5-13 ёшгача, 1 (12,5%) нафари 14-18 ёшгача, 2 (25,0%) 19-44 ёшгача эканлиги аниқланди (11-расм).



11-расм. V+VIII комбинациялашган омиллар етишмовчилигининг ёш, жинс ва оғирлик даражаси бўйича тақсимланиши

Витамин К га алоқадор омиллар етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилди. Биз аниқлаганлар орасида энг кам учрайдиган коагулопатиялардан бири витамин К га алоқадор омиллар етишмовчилиги 12 нафар беморда кузатилиб, умумий коагулопатиянинг 7,5% ини ташкил қилди. Улардан 1нафар бемор (8,3%) –0-4 ёшгача, 5 (42%) нафари 5-13 ёшгача, 6 (49,7%)нафари 19-44 ёшгачани ташкил бўлиб, 7 (58,3%) эркаклардан ва 5 (41,7%) нафари аёллардан иборат. Симптомларнинг пайдо бўлиши беморлар ҳаётининг биринчи йилидан бошлаб 44 ёшигача лаборатор кўрсаткичлари ўзгаришлари аниқланмагунча кузатилди (12-расм).



12-расм. Витамин К га алоқадор омиллар етишмовчилигининг ёш, жинс ва оғирлик даражаси бўйича тақсимланиши

Коагулопатияларнинг қиёсий ташҳисоти мақсадида кузатувимиздаги комбинациялашган омиллар етишмовчилиги билан оғриган беморларнинг коагулограммаси солиштириб ўрганилди. Комбинациялашган омиллар етишмовчилигида коагулограмма кўрсаткичлари фаоллашган протромбин вақти ва протромбин вақтининг узайганлигини кўрсатди. Бироқ витамин Кга алоқадор омиллар етишмаслигида парагемофилияга қараганда фаоллашган протромбин вақти ва протромбин вақтининг кескин узайганлиги кузатилди. Назорат гуруҳидаги беморларнинг гемостаз кўрсаткичлари меъёрда эди (5-жадвал).

5-жадвал

Комбинациялашган кам учрайдиган ирсий коагулопатиялар ва назорат гуруҳи беморлари гемостаз кўрсаткичларининг ўртача қиёсий қиймати

Гемостаз кўрсаткичлари	Витамин К-га алоқадор омиллар етишмовчилиги (n=12)	Парагемофилия V+VIII	Назорат гуруҳи (n=20)
Фаоллашган қисман тромбопластин вақти (28-32сек.)	76,85± 3,91**	63,05± 5,91**	26,78± 3,16*
Протромбин индекси, (75-120%)	28,62±1,74**	51,62±1,74**	114, 55±1,98*
Тромбин вақти, (12-19 сек.)	12,7±0,47*	16,7±0,47*	13,7±0,57*

Фибриноген, (2,0-4,0г/л)	2,55±1,59*	3,38±0,59*	3,56±0,16*
II-омил, (75-140%)	12,15±2,57%**	127,15±2,57%*	122,15±2,66%*
V-омил, (75-140%)	37,3±6,48%**	17,3±6,48%**	111,45±3,55%*
VII-омил, (75-140%)	24,55±3,52%**	117,55±3,52%*	132,15±4,85%*
VIII-омил, (50-150%)	102,4±3,52%*	12,4±3,52%**	132,15±2,55%*
IX-омил, (50-150%)	22,4±3,52%**	134±5,58%*	150,15±2,75%*
X-омил, (75-140%)	10,91±2,84%**	109,55±2,84%*	121,15±1,52%*
XI-омил, (65-150%)	117,15±2,57%*	125,65±2,57%*	107,15±2,87*

Изох: * -p<0,01; ** -p<0,001-коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари орасидаги ишончлилик

IX +VIII комбинациялашган омиллар етишмовчилиги бўлган беморларнинг хусусиятлари ўрганилганда IX +VIII омил етишмовчилиги 3 нафар беморда аниқланиб, умумий коагулопатиянинг 2,8% ни ташкил қилди ва уларнинг барчаси эркак жинсидаги беморлардан иборат бўлди. Комбинациялашган IX +VIII омил етишмовчилиги мавжуд беморларни ёш ва оғирлик даражаси бўйича тақсимлаганимизда улардан 2 (66,6%) нафари - 5-13 ёшгача, 1 (33,4%) 19-44 ёшгача бўлганлар ташкил қилди (13-Расм). Шу омилларни етишмовчилиги оғирлик даражасига кўра ўрганилди: оғир даражаси - 1 (33,3%), ўрта оғир - 1 (33,3%), енгил даражаси - 1 (33,4%)ни ташкил қилди.



13-расм. Беморларни ёши, жинси, оғирлик даражасига кўра тақсимланиши.

6-жадвалда келтирилганидек кўриниб турибдики, комбинациялашган IX+VIII омиллар етишмовчилигида фаоллашган протромбин вақтининг кескин узайиши, ҳамда бир вақтнинг ўзида VIII, IX омилнинг кескин камайганлиги ва фибриногенни меъёрга нисбатан бироз ошганлиги аниқланди. Гемофилия А ва В да фаоллашган протромбин вақтининг кескин узайиши, фибриногеннинг меъёрга нисбатан сезиларли ошиши кузатилди ва бу ҳолат бўғимларда яллиғланиш ҳисобига бўлган. VIII ва IX омилларга нисбатан ингибиторлар барча гуруҳ беморларида аниқланмади.

Комбинациялашган IX+VIII омиллар етишмовчилиги, Гемофилия А ва Гемофилия В беморларида гемостаз кўрсаткичларининг ўртача қиймати, (M±m)

Гемостаз кўрсаткичлари	Комбинациялашган IX+VIII омиллар	Гемофилия А (оғир тури)	Гемофилия В (оғир тури)
Фаоллашган протромбин вақти (28-32сек.)	83,05± 1,66**	102,85± 3,91**	96,05± 5,91**
Протромбин индекси, (75-120%)	111,43±1,91	118,62±2,64	120,33±3,32
Тромбин вақти, (12-19 сек.)	16,7±2,57	12,7±1,43	16,7±3,21
Фибриноген, (2,0-4,0г/л)	4,38±0,55*	6,55±1,59**	5,42±1,33**
VIII-омил, (50-150%)	2,4±0,52%**	1,8±0,55%**	134±5,58%*
IX-омил, (50-150%)	24,3±1,58%**	122,4±3,52%*	2,9±0,92%**
FW омил, (50-150%)	109,55±1,33%	101,91±2,84%	135,55±3,24%
XI - омил, (65-150%)	125,65±2,57%	117,15±1,67%	115,71±3,53%
Ингибитор (ОБЕ)	ОБЕ	ОБЕ	ОБЕ

Изох: *-p<0,01;** -p<0,001-коагуляцияцион гемостаз кўрсаткичлари орасидаги ишонччилик

Наслий коагулопатияларни лаборатор ташҳислаш алгоритми ишлаб чиқилди. Коагулограмма таҳлилида ҳар бир коагулопатияга хос махсус ўзгаришлар кузатилганлиги сабабли, уларни аниқлаш мақсадида тузилди. Баъзи бир коагулопатияларда (XIII-омил етишмовчилигида) коагулограммада умуман ўзгаришлар аниқланмайди, лекин беморда геморрагик симптомлар кузатилади ва шифокор буни эътиборсиз қолдирмаслиги лозим (14-расм).



14-расм. Наслий коагулопатияларни лаборатор ташҳислаш алгоритми

Республикамизда кам учрайдиган коагулопатияларни аҳоли сонига нисбатан учраш частотасини ўрганишда, куйидаги маълумотлар олинди: фибриноген етишмовчилиги-1:2333000, II омил етишмовчилиги - 1: 17500 000, V омил етишмовчилиги - 1: 8750 000, VII омил етишмовчилиги - 1: 1060 000, X омил етишмовчилиги – 1:2692 000, XI омил етишмовчилиги – 1:2588 000ни ташкил қилди.

Олинган натижалар асосида хулоса чиқариш мумкинки, маълумотларнинг ҳар томонлама таҳлили ва клиник амалиётда тадқиқот натижаларини тадбиқ қилиниши, кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларда ташхислаш чораларини ҳамда касалликнинг асоратларини олдини олиш самарадорлигини сезиларли даражада ошишига олиб келади. Бу эса касалликни ўз вақтида аниқланиб, беморларни рўйхатга олиниши ва даво чоралари қўлланилиши натижасида ўлим ва ногиронлик кўрсаткичининг камайиши, ҳамда уларнинг турмуш тарзини яхшиланишига олиб келади.

ХУЛОСАЛАР

«Ўзбекистон Республикасида кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларда касалликнинг учраш сони ва лаборатор аҳамияти» мавзусидаги фалсафа доктори диссертацияси (PhD) бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида куйидаги хулосалар шакллантирилди.

1. Кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларни қон кетишнинг эрта босқичида аниқлаш мақсадида анкета-сўровномаси тузилди. Сўровномага кўра беморларнинг асосий қисмини эркаклар 68% (73нафар) ни, аёллар эса 32% (34нафар) ни ташкил этди. Эркаклар ва аёллар нисбати 2.1:1, адабиётлар маълумотларига кўра ушбу касаллик эркаклар орасида кўпроқ тарқалган;

2. Кам учрайдиган ирсий коагулопатияларнинг нисбатан кўп тарқалган турлари аниқланди: гипопроконвертинемия (30,8%), гемофилия С (15,9%), Фибриноген етишмаслиги (14%), Стюарт-Прауэр касаллиги (12,1%), Витамин К-га алоқадор омиллар етишмаслиги (11,2%); унинг камроқ тарқалган турлари - парагемофилия (7,5%), гипопроакцелеринемия (3,7%), комбинациялашган XI+VIII омиллар етишмаслиги (2,8%), ҳамда гипопротромбинемия (1,9%)ни ташкил қилди;

3. Кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган беморларда геморрагик синдромнинг энг кўп учраган турлари: киндик тизимчасидан қон кетиши (34,6%), тери геморрагик синдроми (30%), бурундан қон кетиши (26,2%), кичик яра/кесиклардан қон кетиши (18,7%), тиш олингандан кейин қон кетиши (16,8%), жарроҳлик амалиётидан кейинги қон кетишлар (13,1%) ва оғиз шиллик қаватларидан қон кетиши (10,3%)ни ташкил қилди. Бош мияга қон қуйилиши 5,6%, гемартроз 4,7%, меноррагия 2,8% беморларда кузатилди;

4. Кам учрайдиган коагулопатияларни аниқлашнинг клиник ва лаборатор мезонлари, ҳамда ушбу беморлар учун касалликнинг кечишини башорат қилиш мақсадида “Башорат шкаласи”, шунингдек “Диагностик алгоритм” ишлаб чиқилди. Кам учрайдиган коагулопатиялар билан оғриган 68% беморларда ҳаёт учун хавф туғдирадиган оғир даражадаги қон кетишлари кузатилиб, 32 % беморларда енгил турдаги қон кетишлар аниқланди. Улар орасида оғир даражадаги қон кетишлар гипопроконвертинемия, афибриногенемия, X омил

етишмовчилигида, гипопроакцелеринемия, парагемофилия, ҳамда витамин К–га алоқадор омиллар етишмаслигида аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

ЖУРАЕВА НОДИРА ТУХТАПУЛАТОВНА

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
РЕДКИХ КОАГУЛОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ В РЕСПУБЛИКЕ
УЗБЕКИСТАН**

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib1767.

Диссертация выполнена в Республиканском Специализированном Научно Практическом Медицинском Центре Гематологии МЗ РУз.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Махмудова Азиза Джумановна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Сулейманова Дилора Нагаловна**
доктор медицинских наук, профессор

Маматов Сагинали Мурзаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, дом 2. Тел/факс: 998-78 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, дом 2. Тел/факс: 998-78 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 года).

А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Ш.А. Бабаджанова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Наследственные редкие коагулопатии представляют собой гетерогенную группу качественных или количественных дефицитов факторов, включающую дефициты фибриногена, факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, фактор фон Виллебранда, комбинированный дефицит FV+FVIII и наследственный комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Редкие коагулопатии, как правило, диагностируются у пациентов при рождении, травмах, оперативных вмешательствах и других ситуациях, сопровождающихся потерей крови. Клинические проявления этих заболеваний значительно снижают качество жизни пациентов и часто могут быть опасными для жизни и развития осложнений, которые могут привести к ранней инвалидности пациентов. Причинами развития РНСК является, как правило, рецессивное наследование уникальных или редких нуклеотидных изменений в генах, или в белках кодирующих коагуляционные факторы, необходимые для посттрансляционных модификаций данных факторов. РНСК наиболее распространены в этнических группах, в которых приняты близкородственные браки, вследствие большей вероятности гомозиготного носительства дефектного гена.

Наиболее часто встречаются дефициты VIII, IX факторов, а также фактора Виллебранда. Остальные дефициты факторов, которые включают в себя дефицит I, II, V, VII, X, XI, XII, а также комбинированные дефициты встречаются гораздо реже, именуется группой редких коагулопатий и составляют около 3-5% от всех коагулопатий, в основном имеют аутосомно-рецессивное наследование, частота их распространения варьирует от 1 на 500 000 для дефицита VII фактора до 1 на 2 000 000 для дефицита протромбина и фактора XIII. В настоящее время общепризнано, что наследственные заболевания системы крови, особенно моногенные заболевания вносят существенный вклад в заболеваемость, инвалидность и смертность как детского, так и взрослого населения, являясь не только медицинской, но и социальной проблемой.

На сегодняшний день ведется большая работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая раннюю диагностику, лечение и профилактику различных заболеваний. В связи с этим, в соответствии с приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в целях поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичном медико-санитарном обслуживании...»¹. Исходя из этих задач, обоснованным являются исследования, направленные на раннюю диагностику и прогнозирование течения РНСК.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения», 2020 № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Опубликованные описания РНСК до недавнего времени исторически состояли из исследований случай-контроль или малочисленных когортных исследований. Однако, в течение последних 10 лет появилось несколько специфических регистров (European Network of Rare Bleeding Disorders, Peyvandi et al, 2012; the North American Rare Bleeding Registry, Acharya et al, 2014; RCD-Registries: Herrmann et al, 2009, 2013; Ivaskevicius et al, 2007; Bernardi et al, 2013), позволивших улучшить понимание РНСК. Создание международной базы РНСК способствовало определению четких лабораторных критериев тяжести большинства РНСК, которые были разработаны под эгидой Международного Общества по Тромбозу и Гемостазу (ISTH) в 2012 году.

Ввиду редкости патологии РНСК, во всем мире не проводилось ни одного рандомизированного контролируемого клинического исследования.

В нашей Республике практически до конца не изучено распространенность и виды РНСК. За последние 30 лет под руководством А.Д.Махмудовой была разработана программа диагностики, лечения, профилактики, диспансеризации гемофилии. Бобоев К.Т. изучал молекулярно-генетический анализ гемофилии А и В в Республике Узбекистан. Также, по данным литературных источников зарубежных стран в последние десять лет было опубликовано достаточно много информации по вопросам этиопатогенеза и диагностики РНСК.

Нужно отметить, что в понимании процесса становления наследственных коагулопатии произошел значительный прогресс, но актуальным и не решенным остается вопрос об общепризнанной и единой теории ранней диагностики, лечения и патогенеза заболевания.

В связи с этим, можно считать, что РНСК до настоящего времени является до конца не изученной патологией и всё больше исследований направлены на изучение как механизмов развития, так и поиска новых методов и усовершенствования существующих методов диагностики и лечения.

Внедрение в клиническую практику результатов исследования у больных с коагулопатиями будет способствовать значительному улучшению эффективности диагностических мероприятий и профилактики осложнений у

этой категории больных. Для практического здравоохранения будет разработан скрининг раннего выявления больных основными видами коагулопатиями. Использование скрининговой системы диагностики позволит своевременно верифицировать и лечить нарушения гемостаза, снизить осложнения, сократить инвалидизацию и раннюю летальность, улучшить качество жизни больных и планировать объем лабораторных и лекарственных средств для государства.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии в рамках прикладного гранта № АДСС-15.14.3 «Разработка комплексной программы диагностики, лечения и профилактики осложнений у больных с наследственными геморрагическими диатезами ассоциированными с дисплазиями соединительной ткани» (2016-2020гг.).

Целью исследования является совершенствование способов диагностики, лечения и прогноза течения заболевания на основе изучения роли коагуляционных факторов в развитии наследственных коагулопатии и редких нарушений системы крови.

Задачи исследования:

разработка анкеты-опросника для выявления лиц с основными видами РНСК с риском их развития;

определение частоты встречаемости редких наследственных нарушений системы крови в Узбекистане;

анализ анамнестических особенностей и тяжести клинических проявлений у пациентов с редкими коагулопатиями в зависимости от вида дефицита фактора;

разработка технологии лабораторного скрининга для верификации вида РНСК по результатам лабораторных исследований и обработки анкет-опросников. Усовершенствование методов диагностики, лечения и определение прогностических критериев течения заболевания.

Объектом исследования явились 107 больных с наследственными коагулопатиями и моногенными патологиями системы крови и 20 условно больных лиц с геморрагическим синдромом обратившихся в поликлинику РСНПМЦГ. По результатам клинико-лабораторных исследований в основную группу было включено 107 больных в возрасте от 1 до 55 лет, находящихся на учете в РСНПМЦГ РУз.

Предметом исследования являлись: были взяты образцы сыворотки венозной крови.

Методы исследования: В диссертации использованы общеклинические, гемостазиологические, клинические методы, характер и полнота которых регламентируется необходимостью получения научной-аналитической информации с целью решения поставленных в исследовании задач.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые в Республике Узбекистан разработана критериев ранней диагностики больных данной категории с дефицитом факторов I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII

основана на профилактике осложнений заболевания и снижения уровня смертности;

проведены комплексные гемостазиологические исследования у больных с редкими коагулопатиями в зависимости от типа и тяжести дефицита факторов свертывания крови (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, комбинированный дефицит факторов свертывания крови, парагемофилия, дефицит витамина К) на которых основано распространение заболевания; у больных с редкими коагулопатиями определялась ассоциативная связь между качественным или количественным дефицитом факторов свертывания крови и развитием коагулопатии;

обоснованы диагностические и прогностические критерии развития и прогрессирования заболеваний, основанных на анализе клинико-лабораторных и гемостазиологических показателей у больных с редкими коагулопатиями

Практические результаты исследования заключается в следующем:

определены виды и распространенности редких коагулопатий, прогностическая значимость факторов свертывания крови у пациентов РНСК в формировании тяжести течения заболевания;

совершенствованы и оптимизированы способы диагностики, лечения и прогноза течения данной патологии на основе анализа коагулологического статуса;

разработаны и внедрены клинико-лабораторные критерии верификации наследственных коагулопатий - алгоритм диагностики и шкала прогноза течения редких коагулопатий на основании анализа гемостаза и факторов свертывания крови.

Достоверность результатов исследования подтверждена адекватными клиническими и коагулологическими методами исследованиями, современными методами статистического анализа и обоснована достаточным числом обследованных пациентов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Внедрение в клиническую практику результатов исследования у больных с коагулопатиями способствовали значительному улучшению эффективности диагностических мероприятий и профилактики осложнений у этой категории больных. Это позволит снижению смертности, улучшению качества жизни и сокращению инвалидизации у больных с коагулопатиями.

Для практического здравоохранения разработаны скрининг раннего выявления больных основными видами коагулопатий. Использование скрининговой системы диагностики позволило своевременно верифицировать и лечить нарушения гемостаза, снизило осложнения, сократило инвалидизацию и раннюю летальность, улучшило качество жизни больных и дала возможность планировать объем лабораторных и лекарственных средств для государства.

Внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений Республики значительно оптимизирует процесс своевременного выявления, учет, раннюю

диагностику, комплексное обследование, этапное лечение и профилактику осложнений у этой категории больных.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению экспертного совета № 3/1 от 30 марта 2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии:

Научные результаты применения различных методов диагностики и дифференцированных методов терапии у гематологических больных в Узбекистане внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в практическую деятельность клиники РСНПМЦГ МЗРУз на основании:

Методических рекомендаций «Способ коррекции уровня дефицитного фактора VIII у больных с тяжелой формой гемофилии А». Своевременная диагностика РНСК позволяет провести коррекцию лечения пациента, что способствует контролю фенотипа заболевания, предотвращению развития артропатий и улучшению качества жизни пациента. Разработанные методические рекомендации для индивидуального подхода к прогнозированию и лечению способствуют улучшению качества жизни, снижению смертности и инвалидности, а также сокращению сроков пребывания в стационаре и снижению стоимости лечения, с экономической выгодой государственных бюджетных средств на 64,4% от общего количества больных РНСК за год.

Полученные результаты исследований по совершенствованию диагностики, лечению и установлению прогноза течения редких коагулопатии в Узбекистане внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в практическую деятельность клиники Республиканского Специализированного Научно Практического Медицинского Центра Гематологии МЗ РУз (РСНПМЦГ), и РМО Букинского района Ташкентской области и в Гулистанский Медицинский Кластер Сирдарьинский области. (Заключение № 8н-з/597 от 08.11.2022 года Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан). Внедрение результатов исследования позволило улучшить качество диагностики и повысить эффективность лечебных мероприятий у пациентов с РНСК. Расширенное использование научных инноваций: Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром гематологии направлено письмо № 01-4/660 от 30 октября 2022 года в Министерство здравоохранения Республики Узбекистан о внедрении научных инноваций Жураевой Нодиры Тухтапулатовны "Способ коррекции уровня дефицитного фактора VIII у больных с тяжелой формой гемофилии А " в практику медицинских учреждений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования.

По теме диссертации опубликованы 36 научных работ, из них: 30 журнальных статей (15-зарубежные, 15-местные) и 6 тезисов (3-зарубежные, 3-местные). Результаты работы также включены в методические рекомендации для врачей.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 122 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о врожденных нарушениях свертываемости крови»** состоящей из 4 подглав, приведен обзор литературы, изложены этиология, эпидемиология и механизмы развития РНСК, освещена роль коагуляционного звена системы гемостаза в патогенезе редких коагулопатии, современные методы диагностики и принципы лечения. Определены вопросы требующие детального изучения. Завершает главу резюме с обоснованием необходимости проведения настоящего исследования.

Во второй главе **«Клиническая характеристика больных с врожденными нарушениями свертываемости крови и методы исследования»**, в диссертации дана общая характеристика обследованных больных и описаны специальные методы исследования. В основу данной диссертационной работы положен анализ изучения коагуляционного статуса путем коагулологического анализа системы гемостаза и изучение факторов свёртывания крови, дифференцировки РНСК путем проведения клинико-лабораторного исследования.

Клиническое обследование больных включало: подробный специализированный сбор анамнеза с детализацией жалоб, наличием подобных жалоб и наследственных коагулопатий в анамнезе у близких родственников. Общий клинический осмотр пациента: общее состояние пациента, осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек на предмет геморрагического синдрома, наличие гемартрозов в суставах, пальпацию периферических лимфатических узлов, пальпация печени. Для проведения клинического исследования методом случайной выборки проведен подбор больных с коагулопатиями обратившихся в клинику Республиканского Специализированного Научно Практического Медицинского Центра Гематологии министерства здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦГ МЗ РУз) в период с 2016 по 2023 гг. Отобраны больные с жалобами на изменения в коагулограмме, а именно, удлинение АЧТВ, удлинение ПВ, уменьшение ПТИ, удлинение ТВ и снижение фибриногена, снижение активности XI, X, VII, V, VIII, IX, II факторов и фактор фон Виллебранда, а также пациенты с различной степенью выраженности симптомов кровоточивости. В основную группу

вошли 107 больных (из них женщины составили 34 (32%) и мужчины 73 (68%)), из них 84 (78,5%)- моногенные, 12 (11,2%)- витамин К-зависимые, 8 - парагемофилии (дефицит факторов V+VIII-7,5%), 3(2,8%) – сочетанные дефициты факторов VIII+IX. 107 пациентов в возрасте от 1 до 55 лет (средний возраст больных $25,3 \pm 2,1$ года) и контрольная группа из 20 человек, практически здоровые лица обратившиеся в поликлинику РСНПМЦГ для обследования, с носовыми кровотечениями, но у которых не было изменений в коагулограмме (средний возраст больных $35,5 \pm 2,7$ года).

Гемастазиологические исследования проводили с использованием программного коагулометра типа Sysmex-CA 660 (Япония) и реактивов Siemens (Германия). Этот анализатор работает на основе регистрации времени образования сгустка фибрина. Прибор имеет 30 запрограммированных методик определения параметров свертывающей системы крови.

После окончания периода исследования полученные данные заносились в таблицы редактора Excel (Statistica 5.0 for Windows) для проведения статистической обработки. При статическом анализе каждого параметра были вычислены основные характеристики: среднее, среднее квадратическое отклонение, средняя статистическая достоверность. Для оценки между группами достоверности результатов применялся критерий Стьюдента. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

В третьей главы диссертации **«Клинико-лабораторные особенности редких нарушений свертывания крови в Узбекистане»** проанализирована объективная оценка значимости показателей гемостаза и уровень факторов свертывание. Одним из этапов нашего исследования явилось изучение клинических особенностей течения редких нарушений свертывания крови (РНСК) в Узбекистане. Для реализации этого этапа проведено клиническое обследование 107 больных РНСК за период 2018-2023 г.г. По результатам комплексного обследования у 107 человек выявлена и подтверждена редкая коагулопатия. Распределение по заболеваниям было следующим: 33 (30,8%) пациентов с дефицитом VII фактора, 17 (15,9%), пациентов с дефицитом XI фактора, 15 (14%) пациентов с дефицитом фибриногена, 13(12%) пациентов с дефицитом X фактора, 12 (11,2%) пациентов с комбинированным дефицитом витамин К–зависимых факторов, 8 (7,5%) пациентов с сочетанным дефицитом фактора V+VIII, 4 (3,7%) пациентов с дефицитом V фактора, а также 2 (1,9%) пациента с дефицитом II фактора и 3 (2,8%) пациента с сочетанным дефицитом фактора IX+VIII (рисунок 1).

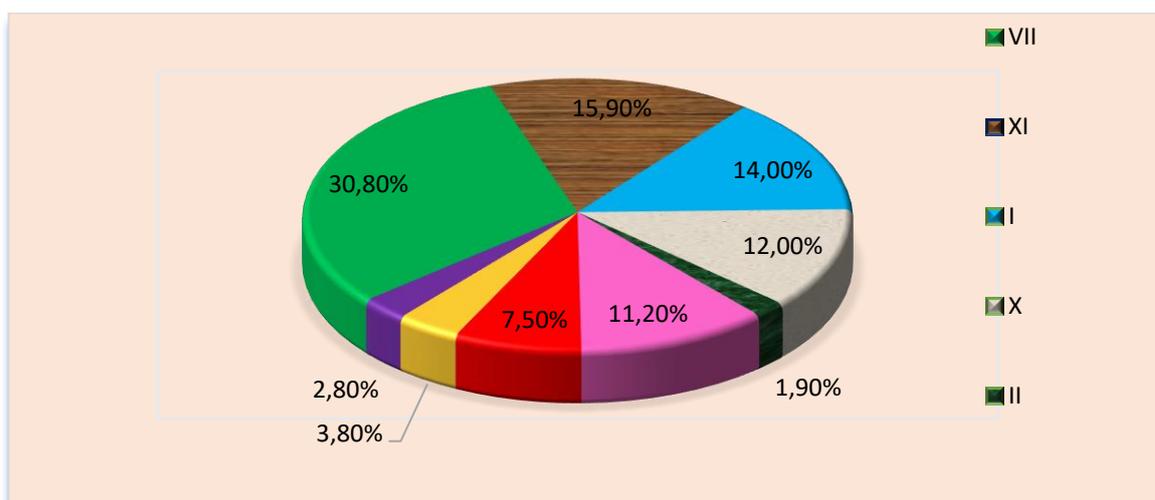


Рисунок 1. Распределение по заболеваниям (%) больных в группе редких наследственных коагулопатий в Республике Узбекистан.

Определение частоты встречаемости редких наследственных нарушений системы крови в Узбекистане.

Всего наследственных коагулопатий - 2300, из них: гемофилия А - 1661, гемофилия В - 205, болезнь Виллебранда - 328, гемофилия С - 17, гипопроконвертинемия - 33, афибриногенемия - 10, гипофибриногенемия - 5, болезнь Стюарта-Пауэра - 13. , парагемофилия -8, гипопроакцелиринемия-4, гипопротромбинемия-2, витамин К-зависимый дефицит факторов свертывания крови-12, комбинированный дефицит факторов свертывания крови-3, (табл. 1).

Таблица 1
Определение наследственных коагулопатий по годам в Республике Узбекистан, (M±m)

РНСК	2019	2020	2021	2022	2023
I	5	8	11	13	15
II	2	2	2	2	2
V	3	4	4	4	4
VII	19	21	25	28	33
VIII	1450	1566	1580	1637	1661
VIII+ V	4	1	2	1	8
VIII+ IX	1	2	3	3	3
IX	157	181	187	189	205
X	2	3	9	12	13
XI	13	14	14	14	17
VII+ II	2	2	2	2	2
V+ II	1	1	1	1	1
V+X, VII + X	1	1	1	1	2
IX+X, IX+II	1	1	1	1	2
IX+VII	1	3	3	3	3
IX+VII+II	1	1	1	1	1
IX +X+ II	1	1	1	1	1

FvW	156	167	257	297	328
Всего	1819	1978(159)	2101(123)	2208(107)	2300(92)

При изучении и анализе редких коагулопатий установлена выявляемость по годам (2020-2023 гг.): 2020 г. 33%, 2021 г. 26%, 2022 г. 22%, 2023 г. 19%. Выявление редких наследственных коагулопатий в Республике Узбекистан по годам представлено на рисунке 2.



Рисунок 2. Выявление наследственной редкой коагулопатии по годам (%).

Локализация кровотечений у пациентов с редкими коагулопатиями.

РНСК была диагностирована у 107 чел., что составило 5,52% от общего числа пациентов с геморрагическим заболеваниями. Из них преобладали мужчины – 73 чел., женщин выявлено 34 чел. Время дебюта симптоматики варьировало от первого года жизни до выявленных изменений в 55 лет. Активность дефицитного фактора минимально была менее 1%, самая высокая активность – 48%. Геморрагический синдром Количество пациентов и % видов кровотечений: Кожный геморрагический синдром 32 (25,2%), носовые кровотечения 28 (22,0%), кровотечения из слизистых ротовой полости 11 (8,7%), кровотечения после удаления зубов 18 (14,2%), кровотечения из мелких ран/порезов 20 (15,7%), гемартроз 5 (3,9%), послеоперационные кровотечения 4 (3,2%), другие кровотечения 6 (4,7%), меноррагии 3 (2,4%).

Основные локализации проявлений геморрагического синдрома, распределение пациентов по активности фактора дефицита и выраженности геморрагических проявлений представлены в рисунке 3., соответственно.

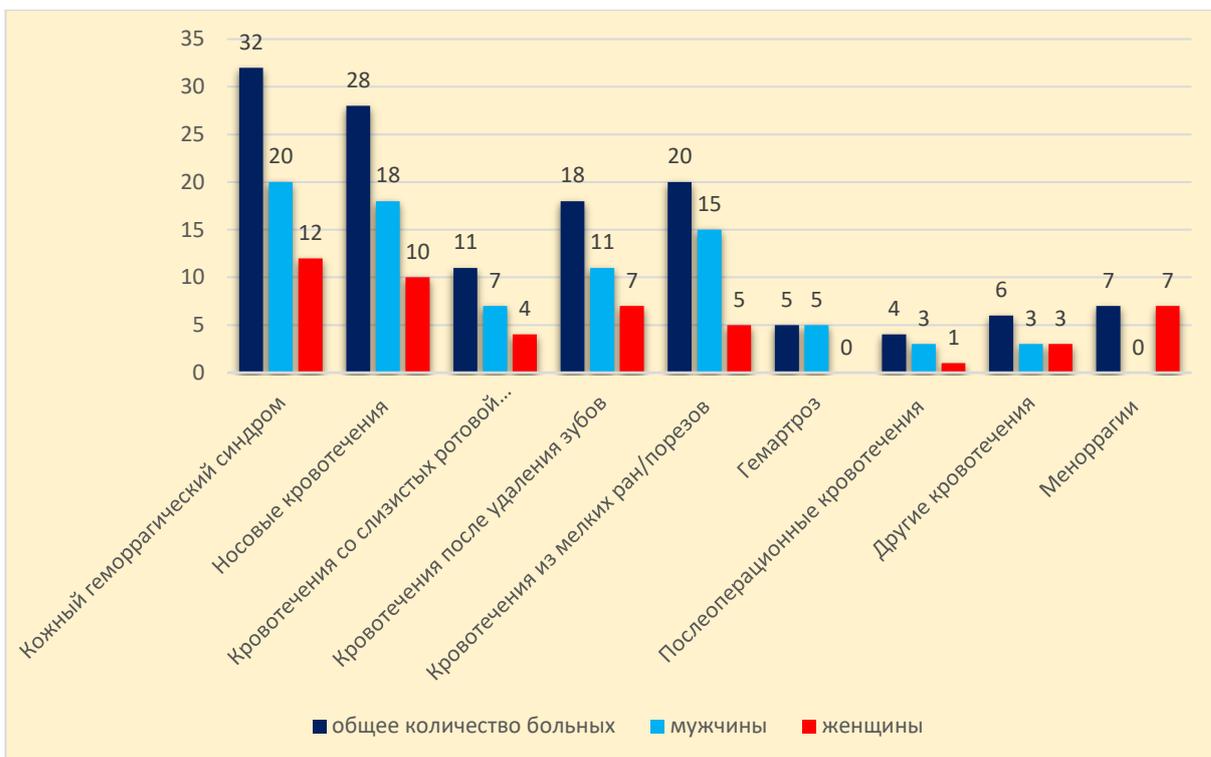


Рисунок 3. Геморрагический синдром, количество пациентов (n=107)

РНСК при изучении по возрастным группам. Возраст больных находился в диапазоне от 0 года до 55 лет. Возрастная характеристика РНСК у лиц мужского и женского пола отображена в таблице 3.

Согласно данным табл. 3, в раннем детском возрасте (от 0 до 4 лет) 23 больных - 21,5%, (5-13 лет) 39 больных - (36,4%), (14-18 лет) 16 больных- 15%, 20 больных - (19-44 лет)- 18% и 9 больных - (45-60 лет)- 8,4%.

**Таблица 3
Встречаемость РНСК в различных возрастных группах**

РНСК по возрастам	0-4	5-13	14-18	19-44	45-60
I	5(21,7%)	5(12,8%)	3(18,8%)	1(4,8%)	1(11,1%)
II	0	2(4,9%)	0	0	0
V	0	2(4,9%)	2(12,5%)	0	0
VII	4(17,5%)	11(29,3%)	6(37,4%)	8(38,1%)	0
VIII+ V	2(8,7%)	3(7,3%)	1(6,3%)	2(9,5%)	0
X	5(21,7%)	4(9,8%)	1(6,3%)	6(28,6%)	1(11,1%)
XI	3(13,0%)	3(7,3%)	1(6,3%)	3(14,3%)	7(77,8%)
VIII+IX	1(4,4%)	2(4,9%)	0	0	0
К витамин зависимый	3(13,0%)	6(14,5%)	2(12,5%)	1(4,8%)	0
Всего 107	23(21,5%)	39(36,4%)	16(15,0%)	20(18,7%)	9(8,4%)

Распределение РНСК по регионам Республики Узбекистан.

Из общего числа обследованных 31,3% были жителями г. Ташкента и Ташкентской области, остальные 68,7% - являлись представителями других регионов Республики (рисунок 4): Самаркандская область -11,3%, Ферганская область – 8,4%, Кашкадарьинская обл.–8,3%, Андижанская обл. - 7,4%, Наманганская и Джизакская область –по 7,0%, Бухарская область - 5,2%, Каракалпакстан (Нукус) – 5,1%, Хорезмская – 4,7%, Сурхандарьинская обл. – 4,5%, Сырдарьинская–3,9%, Навоийская область–2,9%.

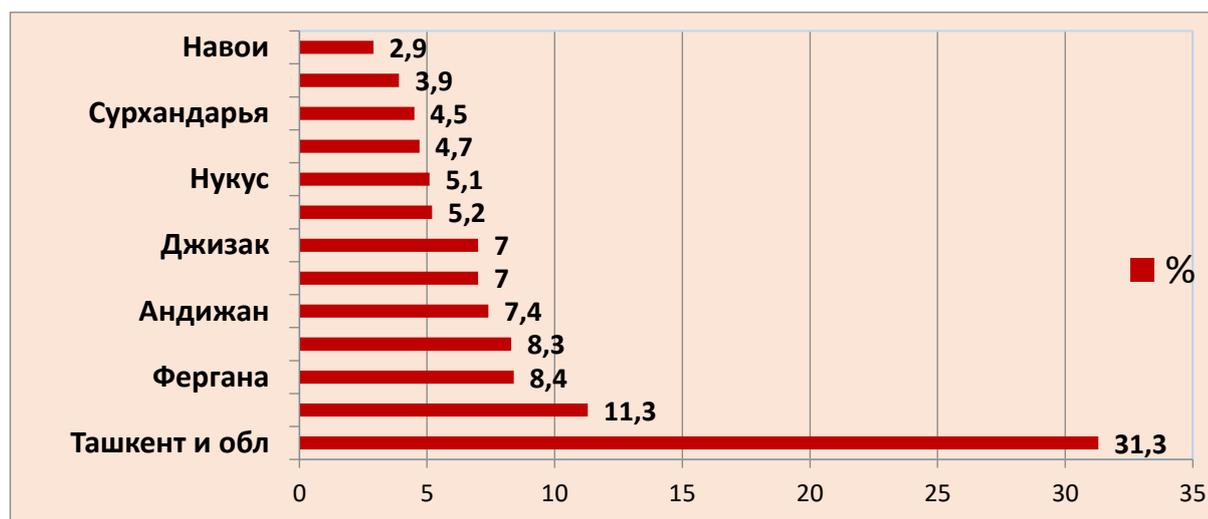


Рисунок 4. Распределение больных наследственной коагулопатией по регионам Республики Узбекистан.

Распределение больных РНСК по тяжести. Исследуемая РНСК по степени тяжести заболевания распределена следующим образом: дефицит фибриногена у 15 пациентов, из них у 3 — легкий, у 2 — умеренный, у 10 — тяжелый; дефицит фактора II у 2 пациентов: 1 умеренной и 1 тяжелой степени; дефицит фактора V у 4 пациентов: 1 легкий, 1 умеренный, 2 тяжелых; дефицит фактора VII у 33 пациентов: у 8 легких, у 12 умеренных, у 13 тяжелых; дефицит фактора VIII у 1661 пациентов: у 563 легких, у 399 среднетяжелый, у 699 тяжелый; дефицит фактора IX у 205 пациентов: у 87 легкий, у 64 среднетяжелый, у 54 тяжелый; дефицит фактора X у 13 пациентов: у 5 легких, у 3 среднетяжелый, у 5 тяжелых; дефицит фактора XI у 17 пациентов: у 3 легких, у 5 среднетяжелый, у 9 тяжелый; дефицит фактора FvW у 328 пациентов: у 94 легких, у 106 среднетяжелый, у 128 тяжелый; сочетанный дефицит факторов свертывания крови 15 пациентов, из них 5 легкой степени, 6 среднетяжелой, 4 тяжелой; парагемофилия у 8 пациентов, у 1 легкий, у 5 среднетяжелый, у 2 тяжелый (таблица 4).

Таблица 4

Распределение больных с наследственной коагулопатией по степени тяжести в Республике Узбекистан

РНСК по тяжести	лёгкая степень	среднетяжёлая степень	тяжёлая степень

I	3	2	10
II	0	1	1
V	1	1	2
VII	8	12	13
VIII	553	389	697
VIII+ V	1	5	2
IX	87	64	54
X	5	3	5
XI	3	5	9
Сочетанный деф.факторов	5	6	4
FvW	94	106	128

В нашем центре проведено исследование – диагностика и лечение среди 107 больных РНСК, из них 73 (68,2%) мужчины и 34 (31,8%) женщины. Они степени заболевания были разделены на тяжелую, среднетяжелую и легкую степень. У 26 (40,2%) из обследованных больных была легкая, у 38 (35,5%) - среднетяжелая и у 43 (24,3%) - тяжелая степени. Исследуемая РНСК по нозологиям распределилась следующим образом: Гипопротромбинемия-33, Гемофилия С-17, Гипофибриногенимия-15, болезнь Стюарта-Прауера-13, Парагемофилия-8, гипопротромбинемия-4, гипопротромбинемия-2, витамин К зависимый дефицит факторов свертывание крови-12, сочетанный дефицит факторов(VIII+ IX) свертывание крови-3.

Определение коагуляционных факторов риска в развитии наследственных коагулопатии. Гемастазиологические показатели и уровни факторов свертывания крови (I, II, V, VII, X, XI) у больных редкой коагулопатией, n=107 и контрольной группы, n=20, таблица 5.

Таблица 5

Среднее значение показателей коагуляционного звена гемостаза у больных РНСК и контрольной группы (M±m)

Показатели коагулограммы	Больные РНСК (n=107)							
	Афибриногенемия	Гипофибриногемия	Дефицит II фактора	Дефицит V фактора	Дефицит VII фактора	Дефицит X фактора	Дефицит XI фактора	Контрольная группа(n=20)
АПТВ	Нет* сверт.	54,32± 3,8*	32,78± 3,16	47,12± 2,45*	28,67± 3,10	33,05± 5,91	93,05± 10,34*	26,78± 3,16
ПТИ,%	Нет* сверт.	46,82±4, 91*	23,89± 1,40*	38,56 ±1,42*	24,98± 1,54*	11,62± 1,74*	104, 98±1,7 4	114, 55±1,98

ТВ, с	Нет* сверт.	33,89±6, 74*	16,6±0, 28	14,8±0, 23	15,9±0, 32	16,7±0, 47	14,7±0, 41	13,7±0, 57
Фибриноген	Нет* сверт.	0,91±1,3 3*	2,89±0, 30	3,56±0, 16	2,76±0, 34	4,38±0, 59	3,56±0, 16	3,56±0, 16
Ф. II, %		107,15±2,8 7	101,25± 3,13	12,08± 0,78%*	125,76 ±2,56%	114,47 ±3,96%	117,15 ±2,57%	103,15 ±1,56%
Ф. V, %		102,48±1,8 8%	114,5±1, 67	108±6, 48%	15,2±3, 32%*	118,12 ±4,46% *	125,12 ±6,48%	107,15 ±3,32%
Ф. VII, %		115,42±1,4 1%	97,15±2, 33	102±1, 42%	115,32 ±2,56%	11,12± 2,69%*	97,55± 3,52%	116,15 ±2,17%
Ф. X, %		106,13±3,8 9%	134,15± 2,53	128±2, 28%	105,3± 0,56%	148,1± 4,46%	9,55±2, 84%*	112,5± 2,57%
Ф. XI, %		107,22±2,3 3%	123,15± 2,74	95,32± 0,55%	135,5± 2,6%	126,2± 0,78%	87,15± 2,57%	7,28±0, 56%*

Примечание: *-p<0,01; * -p<0,001-достоверность между показателями коагуляционного звена гемостаза

Характеристики пациентов с дефицитом фибриногена. Общее количество больных с дефицитом фибриногена 15 человек, что составляет 14% от общего числа пациентов РНСК. Из них афибриногенемия 10 (8 мужчин, 2 женщины), гипофибриногенемия 5 все мужского пола. Время дебюта симптоматики варьировало от первого года жизни до выявленных лабораторных изменений в 47 лет. Концентрация дефицитного фактора минимально была 0 г/л, самая высокая концентрация – 1,5 г/л. (Рисунок 5).



Рисунок 5. Распределение дефицита фибриногена по возрасту, полу и степени тяжести (n=15)

Характеристики пациентов с дефицитом II фактора-Гипопротромбинемия. Гипопротромбинемия диагностирована у 2 человек, что составило 1,9% от общего числа больных с редкими коагулопатиями. В результате исследований

гипопротромбинемия отмечалась только у мужчин. Время появления симптомов варьировало от 5-го года жизни до выявленных изменений в возрасте 13 лет. Активность фактора дефицита составляла минимально менее 1%, максимальная активность составляла 18% (рисунок 6).



Рисунок 6. Распределение дефицита протромбина по возрасту, полу и степени тяжести

Характеристики пациентов с дефицитом V-фактора-Гипопротромбинемия. Гипопротромбинемия диагностирована у 4 человек, что составило 3,8% от общего числа больных с редкими коагулопатиями. В результате исследований гипопротромбинемия отмечена у мужчин у 3 (75,0%), у женщин - у 1 (25,0%).

Время дебюта симптоматики варьировало от первого года жизни до выявленных изменений в 32 года. Активность дефицитного фактора минимально была менее 2%, самая высокая активность – 12%. Кожно-геморрагический синдром – у 3 больных, носовые кровотечения - 2 больных, кровотечения из слизистых оболочек полости рта - 4 больных, кровотечения после удаления зуба - 1 больных, кровотечения из небольших ран/порезов - 2 больных, меноррагия - 1 больных, послеоперационный кровотечение - 1 больных.

Распределение гипопротромбинемии по возрасту, полу и степени тяжести. Из 4 больных с гипопротромбинемией 75% составляли мужчины, 25% — женщины. Из них 2 пациента были в возрасте 5-13 лет (50%), 1 пациент – 16 лет (14-18 лет) (25%), 1 пациент – 32 года (19-44 года) (25,0%) (рисунок 7).



Рисунок 7. Распределение больных по полу и степени тяжести

Характеристики пациентов с дефицитом VII-фактора-Гипопротромбинемия. Гипопротромбинемия диагностирована у 33 человек, что составило 30,8% от общего числа больных с редкими коагулопатиями. В результате исследований гипопротромбинемия отмечена у мужчин у 19 (57,8%), у женщин - у 14 (42,2%).

Время дебюта симптоматики варьировало от первого года жизни до выявленных изменений в 40 лет. Активность дефицитного фактора минимально была менее 1%, самая высокая активность – 38%. У всех пациентов имелся геморрагический синдром. Кожно-геморрагический синдром - 10 больных, носовые кровотечения - 6 больных, кровотечения из слизистых оболочек полости рта - 12 больных, кровотечения после удаления зуба - 7 больных, кровотечения из небольших ран/порезов - 6 больных, меноррагия - 4 больных, послеоперационный кровотечение - 2 больных.

Распределение гипопротромбинемии по возрасту, полу и степени тяжести. Из 33 пациентов с гипопротромбинемией составляли 58%-мужчины, 42% — женщины. Из них составили 8 больных - (0-4 года) (24,2), 20 больных - 5-13 лет (60,6), 2 больных - дети 14-18 лет (6,1), 3 больных - 19-44 лет (9,1%) (рисунок 8).

Характеристики пациентов с дефицитом X-фактора. Болезнь Стюарта-Прауэра диагностирована у 13 человек, что составило 12,0% от общего числа больных с редкими коагулопатиями. В результате исследований дефицит X-фактора отмечен у мужчин - у 8 (61,5%) пациентов, у женщин - у 5 (38,5%).

Время дебюта симптоматики варьировало от первого года жизни до выявленных изменений в 45 лет. Активность дефицитного фактора минимально была менее 3%, самая высокая активность – 28%.



Рисунок 8. Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести

С дефицитом X фактора свертывания крови было 13 больных, с тяжелой формой заболевания - 5 (38,5%), со среднетяжелой - 3 (23,0%), с легкой формам заболевания - 5 (38,5%). Из них 4 (30,8%) были детьми до 0-4 лет, 4 (30,8%) до 5-13 лет, 4 (30,8%) до 14-18 лет, 1 (возраст?) (7,6%) до 45-60 лет (рисунок 9).



Рисунок 9. Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести

Характеристики пациентов с дефицитом фактора XI - Гемофилия С. У 17 человек был выявлен дефицит фактора XI, что составило 15,9% от общего числа пациентов РНСК. Из них преобладали мальчики – 12 (76%) чел., девочек было выявлено 5 (24%) чел. Возраст дебюта симптоматики варьировал от первого года жизни до выявленных лабораторных изменений в 45 лет. Активность дефицитного фактора минимально была <1%, самая высокая активность – 32%. Распределение пациентов Гемофилия С по степени тяжести заболевания. С дефицитом XI фактора свертывания крови было 17 больных, с тяжелой формой заболевания - 5 (38,5%), со среднетяжелой - 3 (23,0%), с легкой формой заболевания - 5 (38,5%). Из них 4 (26,2%) были детьми до 0-4 лет, 6 (40,0%) до 5-13 лет, 4 (26,2%) до 14-18 лет, 2 (26,2%) до 19-44 лет 1 -37лет , а также (7,6%) до 45-60 лет (рисунок 10).

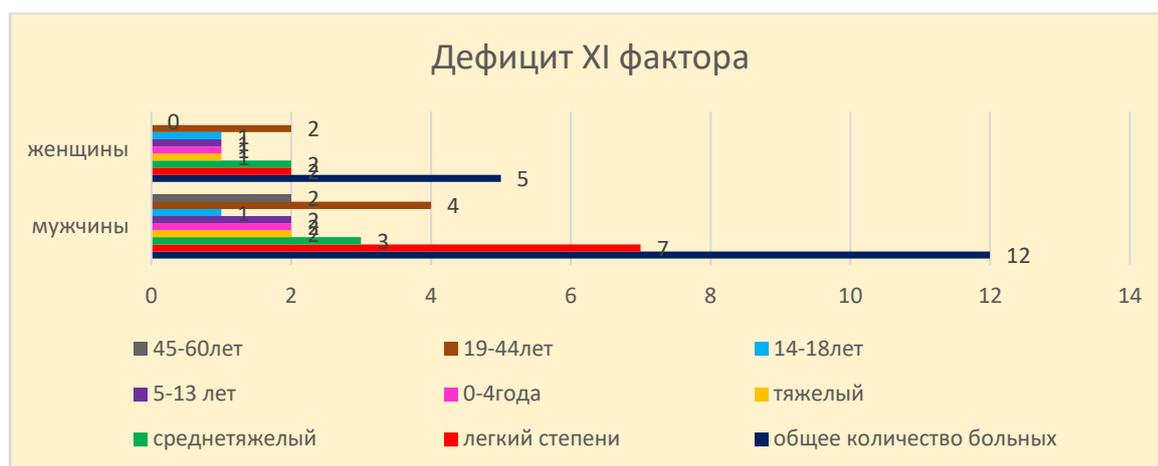


Рисунок 10. Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести

Характеристики пациентов с сочетанным дефицитом факторов V+VIII. Парагемофилия была выявлена также у 8 пациентов (6 мужчин-75% и 2 женщины-25%) с сочетанным дефицитом факторов V+VIII, что составило 7,5% от общего числа пациентов с редкими коагулопатиями. Больные со степенями тяжести: тяжелые формы заболевания - 3 (38,5%), среднетяжелые формы заболевания - 3 (23,0%), легкие формы заболевания - 2 (38,5%). Больных с парагемофилией было всего 8: из них 5 (62,5%) - дети до 5-13 лет, 1 ребенок 16 лет (12,5%-до 14-18 лет), 2 (25,0%) - до 19-44 лет. Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести (рисунок 11).



Рисунок 11. Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести

Характеристики пациентов с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов. В нашей когорте у 12 пациентов был обнаружен один из самых редких дефицитов (витамин К зависимые факторы), что составляет 11,2% всех других дефицитов факторов. Из них 1-2 года(8,3%) – ребенок до 0-4 лет, 5 (42%) - дети до 5-13 лет, 6 (49,7%) - до 19-44 лет. Распределение по полу было следующим: 7 (58,3%) мужчин и 5 (41,7%) женщин. Время возникновения геморрагического синдрома – от первого года жизни до 44 лет. Распределение больных с витамин К-зависимыми факторами по возрасту и полу показано на рисунке 12.



Рисунок 12. Распределение пациентов по возрасту и полу

У наших пациентов показатели коагулограммы АЧТВ и ПТИ были резко снижены в обеих группах. Однако при витамин К-зависимом дефиците факторов свертывания крови АЧТВ было более продолжительным, а ПТИ было ниже, чем при парагемофилии. Остальные параметры скрининга были в норме (таблица 6).

Таблица 6

Сравнительное среднее значение показателей коагуляционного гемостаза у больных витамин К-зависимыми факторами и парагемофилией и контрольной группы (M±m)

Показатели коагулограммы	Витамин К-зависимый фактор свертывания крови (n=12)	Комбинированный дефицит факторов V+VIII	Контрольная группа (n=20)
АПТВ (28-32сек.)	76,85± 3,91**	63,05± 5,91**	26,78± 3,16*
ПТИ, (75-120%)	28,62±1,74**	51,62±1,74**	114, 55±1,98*
ТВ, (12-19 сек.)	12,7±0,47*	16,7±0,47*	13,7±0,57*
Фибриноген,(2,0-4,0г/л)	2,55±1,59*	3,38±0,59*	3,56±0,16*
Ф. II, (75-140%)	12,15±2,57%**	127,15±2,57%*	122,15±2,66%*
Ф. V, (75-140%)	37,3±6,48%**	17,3±6,48%**	111,45±3,55%*
Ф. VII, (75-140%)	24,55±3,52%**	117,55±3,52%*	132,15±4,85%*
Ф. VIII, (50-150%)	102,4±3,52%*	12,4±3,52%**	132,15±2,55%*
Ф. IX, (50-150%)	22,4±3,52%**	134±5,58%*	150,15±2,75%*
Ф. X, (75-140%)	10,91±2,84%**	109,55±2,84%*	121,15±1,52%*
Ф. XI, (65-150%)	117,15±2,57%*	125,65±2,57%*	107,15±2,87*

Примечание: *-p<0,01;** -p<0,001- достоверность между показателями коагуляционного звена гемостаза.

Характеристики пациентов с сочетанным дефицитом факторов IX+VIII. Сочетанный дефицит факторов свертывания крови IX +VIII было выявлено у 3 пациентов, все мужского пола, что составило 2,8% от общего числа пациентов с редкими коагулопатиями. Больные со степенями тяжести:

тяжелые формы заболевания - 1 (33,3%), среднетяжелые формы заболевания - 1 (33,3%), легкие формы заболевания - 1 (33,4%). Из них 2 (66,6%) - дети 5-13 лет, 1-22 года (33,4%- 19-44 лет). Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести (рисунок 13).



Рисунок 13. Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести

В таблице 7 показано, как при сочетанном дефиците свертывания крови IX+VIII наблюдалось резкое удлинение времени АЧТВ, а также одновременное снижение факторов свертывания крови IX+VIII. Фибриноген незначительно повышен по сравнению с нормой. При Гемофилии А и В наблюдалось резкое удлинение времени АЧТВ, фибриноген был значительно повышен по сравнению с нормой из-за воспалительного процесса в суставах (хр.синовит). Ингибитор к фактору свертывания крови не определялся во всех группах. Остальные показатели были в норме во всех группах (таблица 7.).

Таблица 7

Среднее значение коагуляционного гемостаза у больных с сочетанным дефицитом факторов свертывания крови IX+VIII и Гемофилией А и В (M±m)

Показатели коагулограммы	Комбинированный дефицит факторов IX+VIII	Гемофилия А (тяжёлая форма n=10)	Гемофилия В (тяжёлая форма n=10)
АПТВ (28-32сек.)	83,05± 1,66**	102,85± 3,91**	96,05± 5,91**
ПТИ, (75-120%)	111,43±1,91	118,62±2,64	120,33±3,32
ТВ, (12-19 сек.)	16,7±2,57	12,7±1,43	16,7±3,21
Фибриноген, (2,0-4,0г/л)	4,38±0,55*	6,55±1,59**	5,42±1,33**
Ф. VIII, (50-150%)	2,4±0,52%**	1,8±0,55%**	134±5,58%*
Ф. IX, (50-150%)	24,3±1,58%**	122,4±3,52%*	2,9±0,92%**
Ф. FW, (50-150%)	109,55±1,33%	101,91±2,84%	135,55±3,24%
Ф. XI, (65-150%)	125,65±2,57%	117,15±1,67%	115,71±3,53%
Ингибитор к фактору (ОБЕ)	ОБЕ	ОБЕ	ОБЕ

Примечание: *-p<0,01;**-p<0,001-достоверность между показателями коагуляционного звена гемостаза.

Разработана алгоритм лабораторной диагностики наследственных редких нарушений свертывания крови. В коагулограмме каждой коагулопатии были обнаружены специфические изменения и создан алгоритм их выявления. При некоторых коагулопатиях (дефицит фактора XIII) коагулограмма вообще не изменяется, но у больного появляются геморрагические симптомы, которые врач не должен игнорировать. В таких случаях следует исследовать дефицит фактора XIII. Это приводит к раннему выявлению заболевания, снижению осложнений и смертности, инвалидизации, улучшению качества жизни пациентов, Рисунок 14.

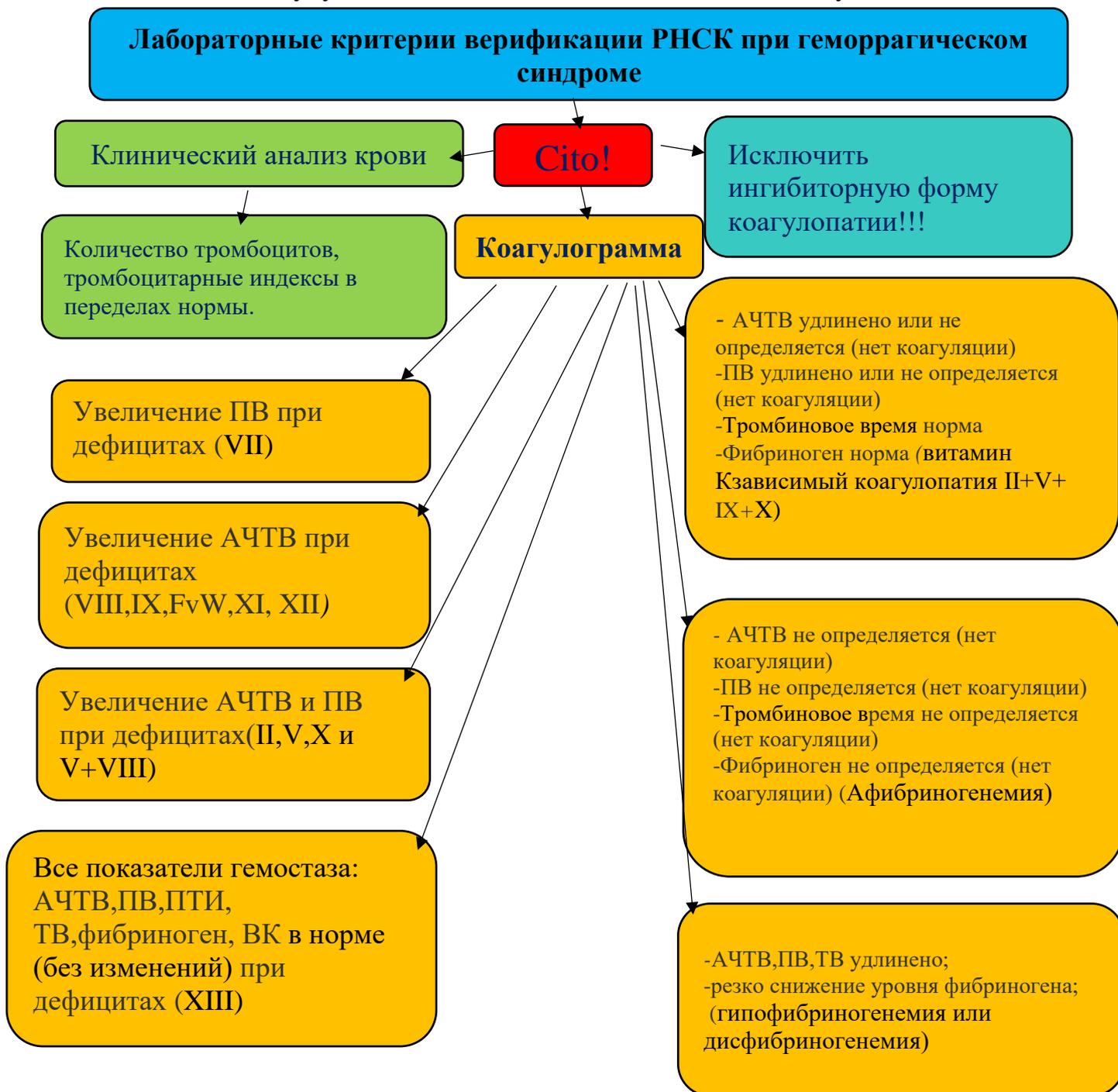


Рисунок 14. Алгоритм лабораторной диагностики наследственных редких нарушений свертывания крови

По расчетам распространенности РНСК нашей республики были получены следующие данные: дефицит фибриногена – 1:2333 000, дефицит II фактора – 1:17500 000, дефицит V фактора – 1:8750 000, дефицит VII фактора – 1:1060 000, дефицит X фактора – 1:2692 000, дефицит XI фактора – 1:2588 000.

Завершая дискуссию, можно сделать вывод, что комплексный анализ полученных данных, применение результатов исследования в клинической практике позволит существенно повысить эффективность диагностических мероприятий и профилактику осложнений заболевания у больных РНСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Частота встречаемости и лабораторные особенности редких коагулопатий у больных в республике Узбекистан» представлены следующие выводы:

1. Разработана анкета-опросник для выявления пациентов различными дефицитами факторов свертывания крови, который позволяет на начальных этапах выйти на синдромальный уровень диагностики типа кровоточивости.

2. Выявлено, что в структуре пациентов с установленным диагнозом редкой коагулопатии наиболее распространенным явились дефициты факторов VII (30,8%), XI (15,9%), фибриногена (14%), дефицит фактора X (12,1%), сочетанный витамин К-зависимых факторов (11,2%), реже - комбинированный дефицит факторов V+VIII (7,5%). Остальные виды РНСК встречались крайне редко: дефицит фактора V (3,7%), дефицит фактора II (1,9%), а также сочетанный дефицит фактора XI+VIII (2,8%).

3. Установлено, что наиболее частыми проявлениями геморрагического синдрома у больных РНСК были: кровотечение из пуповины (34,6%), кожный геморрагический синдром (30%), носовые кровотечения (26,2%), кровотечения из небольших ран/порезов (18,7%), кровотечения после удаление зубов (16,8%), послеоперационные кровотечения (13,1%) и кровотечения из слизистой оболочки полости рта (10,3%). Кровотечения ЦНС, внутрисуставные кровотечения и меноррагии встречались реже (5,6%, 4,7% и 2,8% соответственно).

4. Разработаны клинико-лабораторные критерии верификации наследственных коагулопатии и шкала прогноза для этих категорий больных, а также алгоритм диагностики. Выявлено что, тяжелые проявления кровоточивости наблюдались в 27% случаев у пациентов с РНСК, среди которых у 68% имели место жизнеугрожающие кровотечения. Среди всех пациентов с РНСК, наиболее часто выраженная кровоточивость была выявлена у пациентов с дефицитом фактора VII, дефицитом фибриногена, дефицитом фактора X, дефицитом фактора V, сочетанным дефицитом фактора V+VIII, комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов и дефицитом фактора XI.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF HEMATOLOGY**

JURAEVA NODIRA TUKHTAPULATOVNA

**FREQUENCY AND LABORATORY FEATURES OF RARE
COAGULOPATHIES IN PATIENTS IN THE REPUBLIC OF
UZBEKISTAN**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

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

TASHKENT - 2024

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under number B2021.1.PhD/Tib1767.

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tma.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Makhmudova Aziza Djumanovna**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Suleymanova Dilora Djumanovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Mamatov Saginali Murzayevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Lead organization: **Center for the development of professional qualifications of medical workers**

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2024 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. _____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2024 year.
(mailing report №. _____ on «_____» _____ 2024 year).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding of Scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

Sh.A. Babadjanova
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRUDUCTION (abstract of the doctoral (PhD) dissertation)

The purpose of the study is to improve methods of diagnosis, treatment and prognosis of the disease by studying the role of coagulation factors in the development of hereditary coagulopathy and rare disorders of the blood system.

The object of the study were 107 patients with hereditary coagulopathies and monogenic pathologies of the blood system and 20 conditionally ill persons with hemorrhagic syndrome who applied to the clinic of the RSSMPC of Hematology. Based on the results of clinical and laboratory studies, the main group included 107 patients aged from 1 to 55 years, registered with the Republican specialized scientific and medical center of Hematology of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research consists of the followings:

For the first time in the Republic of Uzbekistan, the development of criteria for early diagnosis of patients of this category with deficiency of factors I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII is based on the prevention of disease complications and reduction of mortality rates;

complex hemostasiological studies in patients with rare coagulopathies, depending on the type and severity of coagulation factor deficiency (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, combined coagulation factor deficiency, parahemophilia, vitamin K deficiency) on which the spread of the disease is based;

in patients with rare coagulopathies, an associative relationship was determined between qualitative or quantitative deficiency of blood coagulation factors and the development of coagulopathy;

based on the analysis of clinical, laboratory and hemostasiological indicators in patients with rare coagulopathies, the diagnostic and prognostic criteria of the development and course of the disease are based.

Implementation of research results. According to the conclusion of the expert council No. 3/1 dated March 30, 2023 of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology:

Scientific results of the application of various diagnostic methods and differentiated methods of therapy in hematological patients in Uzbekistan have been introduced into the practical healthcare of the republic, including the practical activities of the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan based on:

Methodological recommendations "Method for correcting the level of deficient factor VIII in patients with severe hemophilia A". Timely diagnosis of RNSC allows for the correction of the patient's treatment, which helps control the phenotype of the disease, prevent the development of arthropathies and improve the patient's quality of life. The developed methodological recommendations for an individual approach to prognosis and treatment help improve the quality of life, reduce mortality and disability, as well as reduce the length of hospital stay and reduce the cost of treatment, with an economic benefit of state budget funds by 64.4% of the total number of patients with RBCD per year. The obtained research

results on improving diagnostics, treatment and establishing the prognosis of the course of rare coagulopathy in Uzbekistan have been introduced into practical healthcare of the republic, including into the practical activities of the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (RSSPMCH), and the RMO of Buka district of Tashkent region and the Gulistan Medical Cluster of Sirdarya region. (Conclusion No. 8n-z / 597 dated November 8, 2022 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan). The implementation of the research results has improved the quality of diagnostics and increased the effectiveness of treatment measures in patients with RBCD. Expanded use of scientific innovations: The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology sent letter No. 01-4/660 dated October 30, 2022 to the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on the introduction of scientific innovations of Nodira Tukhtapulatovna Juraeva "Method for correcting the level of deficient factor VIII in patients with severe hemophilia A" into the practice of medical institutions.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations, a list of references, and supplement. The volume of the dissertation is 122 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Ашурова Л.В., Рахматуллаева М.А. Факторы риска развития ингибиторной формы гемофилии А и В // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2020. – № 5. – С. 67-70. (14.00.00; №3)

2. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д. Коррекции уровня дефицитного фактора VIII при заместительной терапии у больных с тяжелой формой гемофилии А // Образование наука и инновационные идеи в мире. – Бухара, 2022. - №2(40). – С.358-369. (14.00.00; №)

3. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Мадашева А.Г., Исмоилова З.А. Частота встречаемости и лабораторные особенности и лечение редких коагулопатий у больных в республике Узбекистан // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2022. – № 5. – С. 62-67. (14.00.00; №3)

4. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Мадашева А.Г., Исмоилова З.А. Болезнь Виллебранда // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2022. – № 5. – С. 59-62. (14.00.00; №3)

5. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Мадашева А.Г., Исмоилова З.А., Иргашева Д.Н., Маматкулова Д.Ф. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии в республике Узбекистан // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2023. – № 1. – С. 105-109. (14.00.00; №3)

6. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Исматова Г.Н., Иргашева Д.Н. Изучение гемостатической эффективности Алпроликса при тяжелых формах Гемофилии В // «Zamonaviy dunyoda ilm-fan va texnologiya»nomli ilmiy-amaliy konferensiya, 2023, – С.79-85.

7. Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Исмоилова З.А., Мадашова А.Г. Наследственный дефицит фактора XIII – фактор лаки-лоранда // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – № 5 (11), – Vol. 1. – С.39-45. (14.00.00;)

8. Махмудова А.Д., Ашурова Л.В., Жураева Н.Т., Бергер И.В. Приобретенная гемофилии А(обзор латуратуры) // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2020. – № 1. – С. 37-41. (14.00.00; №3)

9. Махмудова А.Д., Жураева Н.Т., Ашурова Л.В., Мадашова А.Г., Ходжаева Н.Н. Изучение гемостатической эффективности препарата Биоклот А у пациентов гемофилией А // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2021. – № 1. – С. 92-94. (14.00.00; №3)

10. Махмудова А.Д., Жураева Н.Т., Ашурова Л.В., Бергер И.В., Ходжаева Н.Н. Уровень фактора VIII у больных гемофилией при заместительной терапии факторов свертывания крови // Журнал

теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2021. – №1. – С. 105-107. (14.00.00; №3)

11. Махмудова А.Д., Жураева Н.Т., Мадашева А.Г. Наследственный дефицит фактора свертывания крови X - болезнь Стюарта-Прауэра // Научный журнал по теоретическим и практическим проблемам биологии и медицины основан в 1996 году Самаркандским отделением Академии наук Республики Узбекистан. – 2022. – №4. – С.117-121.

12. Махмудова А.Д., Набиева М.И., Жураева Н.Т. Значение уровня фактора VIII у больных гемофилией при заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови нового поколения // Биология и интегративная медицина. – 2017. – №9. – С. 4-11.

13. Махмудова А.Д., Набиева М.И., Жураева Н.Т. Изучение гемостатической эффективности факторов VIII Октанат, Коэйт-ДВИ и криопреципитата у больных гемофилией // Биология и интегративная медицина. – 2017. – №1. – С. 205-213.

14. Махмудова А.Д., Набиева М.И., Жураева Н.Т. Сравнительная характеристика использования препаратов нового поколения - "Октаната" и "Элоктата" у больных гемофилией // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №2. – С. 67-73.

15. Juraeva N.T., Mahmudova A.D., Madashova A.G. Hereditary deficiency of blood coagulation factor X, clinical observations. // Published by Institute for Scientific Research and Publication & Research and Publishing Center virtualconferences.press Issued monthly DOI prefix: 10.5281/zenodo.5889885 Hausarztzentrum AachenForstTrierer Str. 67, 52078 Aachener, Germany.

16. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Ismoilova Z.A. Hereditary deficiency of blood coagulation factor V- hypoproaccelerinemia, clinical observations // France, Scientific Approach to the modern education system. –Part 6, 31July, 2022, – P.262-268.

17. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Ismoilova Z.A. Hereditary deficiency of blood coagulation factor I - afibrinogenemia, clinical observation. // Texas Journal of multidisciplinary studies, <https://zienjournals.com/ISSN N0:2770-2936>, 30-07-2022.

18. Juraeva N.T., Radjabova M.O., Ismoilova Z.A. Incidence and laboratory features of rare coagulopathy in patients in the Republic of Uzbekistan // International online, scientific art journal Young Akademik. – Dehli, India-2022, – volume 4, August 2022. – P. 17-21.

19. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Davlatova G.N., Ismoilova Z.A. «Treatment and incidence of von Willebrand's disease in the Republic of Uzbekistan» // Texas Journal of medical science <https://zienjournals.com/index.php/tjms/article/view/2196>

20. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Madashova A.G. Deficiency Of Blood Coagulation Factor VII – Hypoproconvertinamia «Journal of Community PharmacyPractice»,<http://journal.hmjournals.com/index.php/JCPP/article/view/403>

21. Juraeva N. T., Frequency of occurrence and laboratory features of rare coagulopathies. // Journal of Prevention, Diagnosis and Management of Human Diseases, ISSN:2799-1202: Vol:02, №01, – Dec 2021-Jan 2022. – P.1-5.

22. Makhmudova A.D., Juraeva N.T., Davlatova G.N. The importance of the level of factor VIII in patients with hemophilia under the dependent therapy by the preparations of the new generation blood factors // European Journal of Molecular medicine Berlin, Germany. Volume 2, No.1, January 2022, <https://ejournals.id/index.php/EJMM/article/view/357/335> Published by ejournals PVT LTDDOI prefix: 10.52325Issued Bimonthly.

23. Makhmudova A.D., Juraeva N.T., Madashova A.G. Hereditary deficiency of blood coagulation factor X, clinical observations // European journal of science archives conferences series / Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive <https://doi.org/10.5281/zenodo.5889885>, Institute for Scientific Research and Publication & Research and Publishing Center virtualconferences.press.

24. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Davlatova G.N., Irgashova D.N., Incidence, laboratory features and treatment of Hemophilia C in the Republic of Uzbekistan // Studies in economics and education in the modern world. Canada-Vol. 1 – No. 7 (2022), – P.105-114.

25. Juraeva N.T., Mahmudova A.D., Ismatova G.N., Mamatkulova D.F. Modern Aspects of the Study and Treatment of Hemophilia B in the Republic of Uzbekistan // Spain, Proceedings of the International Congress on "Medical Improvement and Natural Sciences" | 2022, Procedia of Engineering and Medical Sciences. <https://procedia.online/index.php/engineering/article/view/325>

26. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Ismoilova Z.A. Treatment and Diagnostics of the Inhibitor Form of Hemophilia in the Republic of Uzbekistan // WEB OF SYNERGY: International Interdisciplinary Research Journal Volume 2 Issue 4, Year 2023

27. Juraeva N.T., Makhmudova A.D., Ismoilova Z.A., Irgashova D.N. Hereditary deficiency of blood coagulation factor I- hypofibrinogenemia, clinical observation // Международный научный журнал "Новости образования исследование в XXI веке". – №3(100), часть 1, сентябрь, 2022. – С.502-507.

28. Juraeva N.T., Mahmudova A.D. Combined deficiency of vitamin K dependent factors, clinical case. // Journal of Healthcare and Life-Science Research Vol. 2. – No. 12. – 2023. – P.306-310.

29. Juraeva N.T., Mahmudova A.D., Radjabova M.O. Hereditary coagulation factor II deficiency – Hypothrombinemia // Copyright © 2022 By Primedia E-launch LLC All rights reserved. Available at virtualconferences.press Published Primedia E-launch LLC. Shawnee, USA ISBN 978-1-64945-234-4 DOI:10.5281/zenodo.5091677 Primedia E-launch LLC, 5518 Flint St, Shawnee, 66203,USA,<https://orcid.org/0000-00019154-6049> instituteforscientificresearch@gmail.com.

30. Juraeva N.T., Makhmudova A.D. Diagnosis and treatment combined deficiency of blood coagulation factors V and VIII in the Republic of Uzbekistan, // Models and methods for increasing the efficiency of innovative research: a

collection scientific works of the International scientific conference (11 January 2024) - Berlin: 2024. Part 30 – P.72-78.

II бўлим (II часть; II part)

31. Махмудова А.Д., Жураева Н.Т. Проблемы социально-трудовой реабилитации больных гемофилией, Москва, 2016. – С.24 <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-sotsialno-trudovoy-reabilitatsii-bolnyhgemofiliey>.

32. Жураева Н.Т. Изучение эффективности заместительной терапии при тяжелых формах гемофилии А. // «Роль инновационных технологий в медицинском образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины» международной научно-практической конференции (Самарканд, 6 мая 2021 г.) – С.52.

33. Махмудова А.Д., Жураева Н.Т. Оценка гемостатической эффективности препарата Биоклот А у больных гемофилией // «Роль инновационных технологий в медицинском образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины» международной научно-практической конференции (Самарканд, 6 мая 2021 г.) – С.101.

34. Махмудова А.Д., Жураева Н.Т. Гемостатическая терапия геморрагических осложнений у больных с гемофилией // АДТИ «Ички касалликлар долзарб муаммолари» мавзусидаги ёш олимлар ва иктидорли талабалар республика илмий амалий видеоконференцияси. – Андижон-2017. – 170-171бетлар.

35. Juraeva N.T. Studying of the hemostatic effectiveness of factor VIII Octanate, Koeyt -DVI and cryoprecipitate in patients with hemophilia // Young scientist day topical issues in medicine, materials of the 6th scientific-practical conference. – Tashkent 2017. – P.160-161.

36. Makhmudova A.D., Juraeva N.T. Evaluation of hemostatic efficiency of plasma factor «BIOLOT A» in patients with hemophilia a with hemarthrosis. // Copyright © 2021 By Primedia E-launch LLC All rights reserved. Available at virtualconferences.press Published Primedia E-launch LLC. Shawnee, USA ISBN 978-1-64945-242-9 DOI:10.5281/zenodo.5178751 Primedia E-launch LLC, 5518 Flint St, Shawnee, 66203, USA-9 International scientific and practical conference CUTTING EDGE-SCIENCE.

Автореферат «_____» журналі
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2024 года
Объем – 2,7 уч. изд. л. Тираж – 0. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № СИГ - 2024. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru