

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

УБАЙДУЛЛАЕВА БАРНО НУРУЛЛАЕВНА

**СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ ТЕРМИНАЛ БОСҚИЧИДАГИ
БЕМОРЛАРДА КАМҚОНЛИКНИНГ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ– 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Убайдуллаева Барно Нуруллаевна

Сурункали буйрак касаллиги терминал босқичидаги
беморларда камқонликнинг клиник-лаборатор хусусиятлари..... 3

Убайдуллаева Барно Нуруллаевна

Клинико-лабораторные особенности анемии у больных
терминальной стадией хронической болезни почек..... 23

Ubaydullaeva Barno Nurullaevna

Clinical and laboratory features of anemia in patients
terminal stadiey chronicheskoy bolezni pochek..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 45

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

УБАЙДУЛЛАЕВА БАРНО НУРУЛЛАЕВНА

**СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ ТЕРМИНАЛ БОСҚИЧИДАГИ
БЕМОРЛАРДА КАМҚОНЛИКНИНГ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ– 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.PhD /Tib1411 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Даминов Ботир Тургунпулатович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Бабаджанова Шаира Агзамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Сабиров Максуд Атабаевич тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ куни 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; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2021 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 илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзуси долзарблиги ва зарурлиги. Сурункали буйрак касаллиги (СБК) дунё бўйича тиббий ва ижтимоий жиҳатдан муҳим муаммо ҳисобланади. Гемодиализга муҳтож беморлар сони тобора ўсиб, ҳар 3 йилда 55-60% га ортмоқда. СБК нинг энг кўп учрайдиган асорати камқонлик ҳисобланиб, у асосий касалликнинг салбий оқибати билан ассоциацияланади, СБК терминал босқичидаги, диализдаги ва дастурий гемодиализда бўлмаган беморларда ҳам ўлим билан яқунланиш даражасини кескин ошишига олиб келади. «...Буйрак анемиясини даволаш самарадорлиги экзоген эритропоззни стимулловчи (ЭПС) агентларни ҳамда темир дори воситасини оғиз орқали ёки парентерал йўл билан юборишга асосланган; ушбу ёндашув, аксарият беморларда юқори самарадорлигига қарамай, ўз камчиликларига ҳам эга. Гемоглобин даражасидаги ўзгаришлар, юрак-қон томир асоратлари хавфининг ортиши, темир танқислиги ва сурункали яллиғланишнинг ривожланиши буйрак етишмовчилиги билан боғлиқ анемия патогенезининг кўшимча омиллари ҳисобланади...»¹. Аммо, бир қатор йирик изланишлар ушбу стратегиянинг хавфсиз бўлмаган хусусиятларини, шу жумладан юрак-қон томир ва тромботик хавф ва ўлим хавфи ошишини кўрсатди. Шу билан бирга, хавф гемоглобиннинг эришилган даражаси билан эмас, балки ишлатиладиган ЭПС дозалари билан боғлиқлиги аниқланди.

Жаҳонда сурункали буйрак касаллиги терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник-лаборатор хусусиятларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада дастурлаштирилган гемодиализ негизидаги сурункали буйрак хасталиги бор беморларда камқонликни даволаш бўйича стандарт ёндашув самарадорлиги, беморларда эритропозтинга нисбатан учраши даражасини, камқонликнинг турли хил патогенетик вариантларининг тарқалганлик даражасини, ўтказилган камқонликка қарши даволашда кескин гематологик жавобни учраш даражаси ва башоратловчи мезонларни, унинг патогенетик вариантини белгилаш, даволаш усулини танлаш ва самарадорлигини назорат қилиш алгоритминини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон стандартларига мослаштириш, сурункали буйрак касаллиги оқибатидаги касалликларни камайтириш ва олдини олиш учун қуйидаги вазифалар белгиланган «... аҳолига тиббий ёрдам қулайлиги, самарадорлиги, сифатини ошириш, шунингдек ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини тадбиқ этиш, самарали патронаж моделларини яратиш орқали касалликларни олдини олиш, соғлом турмуш тарзини тарғиб

¹ К.А.Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В.Фомин. Нефрогенная анемия: новые физиологические подходы к терапии на основе имитации гипоксических ответов Альманах клинической медицины. 2017.- №7.Т.45.С.565-574

килиш...»². Шундан келиб чиққан ҳолда сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник лаборатор хусусиятларини баҳолаш қўллаш орқали самардорлигини амалга ошириш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда турли мамлакатларда дастурий гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги (ГСБК) негизидаги камқонлик билан оғриган беморларни бошқариш алгоритмларини ишлаб чиқиш бўйича клиник ва илмий-экспериментал тадқиқотлар олиб борилмоқда. Маълумки, ГСБК билан касалланган беморларда камқонлик ривожланишининг асосий патогенетик механизми эндоген эритропоэтинни етишмовчилиги ҳисобланади ва ушбу модда кашф этилганидан бери уни қўллаш имконияти ва самардорлигини, юрак-қон томир тизимидаги етишмовчиликлар, ўсма касалликлари, неврологик бузилишлар, қон томирларининг тромбози ва гиперкоагуляция каби қайд этилиши мумкин бўлган хавфларни эътиборга олган ҳолда, ЭПС ўрнини босувчи давонинг мақсадга мувофиқлиги ўрганиб келинмоқда. Ренал эритропоэтин 1953 йилда ажратиб олинган, ўрганилган ва клиникада қўллаш учун тавсия этилган, кейинчалик эритропоэтин гени ажратиб олинганидан кейин рекомбинант ЭПС асри бошланди, унинг таъсирида пролиферацияни, эритроид ўсиш соҳасининг ўзак хужайралари дифференциациясини стимулланиши ҳамда апоптозни олдини олиши исботланди (Elliott et al., 2008; Lodish et al., 2010). ЭПС га боғлиқ равишда гемоглобин концентрациясини ортиши билан бир вақтда беморларнинг аҳволи сезиларли яхшиланди (Evans et al., 1990) ҳамда ушбу дори воситаси гемоглобин ва гематокритнинг мақсадли даражасига кўтаришда қўллаш учун тавсия этилди (National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрь 5590-сонли “ Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармони

(NKF-DOQI, 1997; Ma et al., 1999). Аммо кейинчалик ЭПС негизда беморларда парциал қизил хужайравий аплазиянинг ривожланиши тўғрисидаги маълумотлар ҳам чоп этилди (Bennett et al., 2004), сўнгра ўтказилган CHOIR (Singh et al., 2006) ва CREATE (Drueke et al., 2006) тадқиқотларида ЭПС ни қўллаш негизда юрак-қон томир тизимидаги бузилишларнинг ривожланиш хавфини ортиши ҳамда ГСБК бўлган беморларда гемоглобин миқдорининг меъридан ортиб кетиши аниқланди. 1000 нафар СБК IV-V босқичида бўлган беморларда олиб борилган тадқиқот натижалари чоп этилди (Lammerich et al., 2016), унга кўра, юқори миқдордаги ЭПС қўлланилганида юрак-қон томир тизимидаги бузилишлар хавфининг ортиши тўғрисида маълумот берилди ҳамда дори воситасини минимал миқдорда қўллаш ва гемоглобин даражасини 10,7-11,47 г/дл да ушлаб туриш тавсия этилди. ГСБК бўлган беморларда камқонлик ривожланишида бир вақтда кўплаб механизмларининг мавжудлиги беморларни бошқариш тактикасини ишлаб чиқишни қийинлаштиради (Suchdev P.S., 2017, Jairam A., 2010). Бундан ташқари, турли хил механизмларнинг ўзаро таъсири умумқабул қилинган патогенетик маркерларнинг ташхис қўйишдаги аҳамиятини пасайтиради (Nakanishi T., 2010, Formanowicz D., Formanowicz P, 2012, Gaweda A.E., 2017).

Ўзбекистонда ҳам сурункали буйрак касалликлари муаммолари, хусусан, камқонликни олдини олиш ва темир алмашинуви ҳолатини ҳисобга олган ҳолда беморларни бошқариш алгоритми ишлаб чиқиш муаммолари билан шуғулланилмоқда. Мамлакатимизда бир қатор олимлар сурункали буйрак етишмовчилиги муаммоси бўйича тадқиқотлар олиб боришган (Собиров М.О., 2017; Абдуллаев Ш.С., 2017; Даминов Б.Т., 2016, 2018, 2020; Эгамбердиева Д.А., 2020; Каримов М.М., 2015; Жаббаров О.А., 2020; Акалаев Р.Н., 2021), сурункали буйрак касалликларининг терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник лаборатор хусусиятларини такомиллаштирилмаган.

Ренал камқонликни ва уни коррекциялаш усулларини сурункали буйрак етишмовчилигининг терминал босқичидаги гемодиализ олаётган беморларда ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб боришни тақоза қилади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 «Буйрак сурункали касалликларининг замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг истиқболли йўллари ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2014-2018 йй)

Тадқиқотнинг мақсади камқонлик шаклланишининг патогенетик механизмларини ўрганиш асосида диагностик ва терапевтик ёндашувларни ва гемодиализ даволанишини оловчи сурункали буйрак касаллиги терминал

босқичида бўлган беморлар учун бошқариш алгоритмини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

дастурлаштирилган гемодиализ негизидаги СБК билан хастланган беморларда камқонликни даволаш бўйича стандарт ёндашув самарадорлигини баҳолаш;

дастурлаштирилган гемодиализ негизидаги СБК билан хасталанган беморларда эритропоэтинга нисбатан учраши даражасини баҳолаш;

дастурлаштирилган гемодиализ негизидаги СБК бўлган беморларда камқонликнинг турли хил патогенетик вариантларининг тарқалганлик даражасини ўрганиш ҳамда ташхислаш ёндашувини ишлаб чиқиш;

ўтказилган анемияга қарши давога нисбатан кескин гематологик жавобни учраш даражаси ва башоратловчи мезонларни баҳолаш;

дастурлаштирилган гемодиализ негизидаги СБК билан оғриган беморларда анемияни аниқлаш, унинг патогенетик вариантыни белгилаш, даволаш усулини танлаш ва самарадорлигини назорат қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббий марказида 2018-2020 йилларда дастурлаштирилган гемодиализдаги СБК V босқичи негизидаги камқонлик билан хастланган 120 нафар беморлар ҳамда 20 нафар амалий соғлом бўлган кўнгиллилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида даволаш жараёнидаги дастурлаштирилган гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги негизидаги камқонлик билан хастланган беморларнинг қоннинг гематологик, биокимёвий таҳлиллари мочевина, креатинин, умумий оқсил, коптокчалар фильтрацияси тезлигини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда сурункали буйрак касалликларининг терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник лаборатор хусусиятларини такомиллаштиришда клиник, гематологик, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк мартаба республикада гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги беморларда камқонликнинг анъанавий даволашга нисбатан турли хил жавобнинг учраш даражаси 72,5% беморларда камқонликнинг анъанавий даволашга нисбатан етарлича жавоб кузатилмаганлиги ҳамда 12,5% беморларда давога нисбатан кескин гематологик жавоб кузатилганлиги асосланган;

кескин гематологик жавобнинг предикторлари—белгилар тўплами гемодиализ давомийлигининг 24 ойгача бўлиши, эритроцитларнинг ўртача ҳажми 86,6fl ва ундан юқорилиги, етук бўлмаган тромбоцитлар улушини 2,4% ва ундан ортиқлигига асосланган;

гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда камқонлик шаклланишининг йўлдош механизми сифатида темир етишмовчилиги предикторлари, гемодиализ давомийлигининг 24 ойдан ортиқ бўлиши, гемоглобин концентрациясининг даволаш бошланиш вақтида 8,3 г/дл дан пастлиги исботланган;

темир ва эритропоэзни стимулловчи дори воситалари билан стандарт даволаш негизида гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда камқонлик шаклланишини патогенетик вариантларининг турли хил белгилари асосланган;

дастурлаштирилган гемодиализ негизидаги СБК билан оғриган беморларда анемияни аниқлаш, унинг патогенетик вариантыни белгилаш, даволаш усулини танлаш ва самарадорлигини назорат қилиш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот давомида гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги негизидаги анемияли беморларни бошқариш алгоритми ишлаб чиқилган;

беморларни бошқариш алгоритмини қўллаш динамик назорат жараёнида беморларни бошқариш тактикасини индивидуаллаштириш ва қулайлаштириш ҳамда камқонликнинг нохуш асоратларини ва давонинг ножўя таъсирларини минималлаштириш имконини берган.

гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги негизидаги камқонлиги мавжуд беморларни ҳар ойда гематологик назоратлаш ва даволашни коррекциялашдан иборат бўлган бошқариш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, гематологик, биокимёвий ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник лаборатор хусусиятларини такомиллаштиришда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти шундаки, дастурлаштирилган гемодиализ негизида сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда камқонликни даволаш бўйича анъанавий ёндашув самарадорлигини асослаш, эритропоэтин пайдо бўлишининг учраш даражасини ўрганиш, ташхислаш ёндошувларини ишлаб чиқилиши даволаш йўналишдаги мутахассислар учун назарий асос бўлиши билан изохланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги негизида камқонлик бўлган беморларни бошқариш тактикаси қулайлаштирилган, ушбу тадқиқотни бажариш

давомида шакллантирилган тавсияларни амалиётга тадбиқ этиш, гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги негизидаги анемияли беморларни бошқариш тактикасини такомиллаштириш ҳамда ножўя тугалланиш оқибатлари ривожланиш хавфини камайтириш беморлар яшаш сифатини яхшилаш ҳамда даволашнинг иқтисодий ҳаражатини камайтириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник лаборатор хусусиятларини баҳолашда олинган илмий натижалар асосида:

сурункали буйрак касалликларининг терминал босқичидаги беморларда камқонлик касаллигини баҳолаш натижалари асосида «Дастурлаштирилган гемодиализ олаётган сурункали буйрак касалликлари бўлган беморларда камқонликга қарши даволаш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 31 декабрдаги 8н-д/276-сон маълумотномаси). Натижада камқонликнинг эндоген эритропоэтин етишмовчилигидан ташқари, йўлдош патогенетик механизмлари белгиларини баҳолашга йўналтирилган доимий гематологик текширувни ўтказиш, стандарт даवони ҳамда камқонликнинг ёндош механизмларига йўналтирилган чора-тадбирларни коррекциялаш имконини берган;

сурункали буйрак касаллиги билан хастланган беморларни гемодиализли даволаш натижалари асосида «Дастурлаштирилган гемодиализли даво олаётган сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда камқонликни қиёсий ташхисоти» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 31 декабрдаги 8н-д/276-сон маълумотномаси). Натижада ҳар ойдаги динамик назоратни олиб бориш ва камқонликка қарши даволаш тартибини коррекциялаш имконини берган;

гемодиализ олаётган сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичидаги беморларда ренал камқонликни асослаш ва уни коррекциялаш йўллари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент вилоятининг кўп тармоқли тиббиёт маркази ҳамда Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий текшириш институтининг сунъий трансплантология бўлимининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 07 майдаги 8н-з/96-сон маълумотномаси). Олинган натижаларни клиник амалиётга тадбиқ этиш гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги негизидаги камқонлик бўлган беморларда даволаш сифатини яхшилаш, беморларнинг шифохонада бўлиш давомийлигини камайтириш, беморларнинг яшовчанлик имкониятларини ошириш ва ўлим хавфини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 8 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ҳамда зарурлиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифаси, тадқиқотнинг объект ва предмети ёритилган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиясининг етакчи йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этилиши очиб берилган, натижаларга асосланиб чоп этилган ишлар ва диссертация ҳажми тўғрисидаги маълумотлар ҳам келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали буйрак касалликларининг терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник-лаборатор хусусиятларини замонавий интерпретацияси**» деб номланган биринчи бобида учта кичик бўлимдан иборат бўлиб, СБК бўлган беморларда анемия патофизиологияси ва эпидемиологияси, жумладан, ГСБК бўлган беморларни назоратлаш тактикаси бўйича замонавий қарашлар, ЭПС ва темир ўрнини босувчи даволаш, анемияни ҳамда анъанавий давога нисбатан резистентликни кучайтирувчи йўлдош омилларни даволаш чоралари ва патологиянинг мураккаб хусусияти ва камқонликни кучайтирадиган ва анъанавий давога қаршиликни ривожланишига ҳисса қўшадиган омилларни тузатиш чоралари тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Буйрак сурункали касалликларининг терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник-лаборатор хусусиятларини ўрганиш тадқиқотининг материал ва усуллари**» иккинчи бобида тадқиқот материални ташкил этган беморларнинг клиник тавсифи, текширувнинг лаборатор усуллари келтирилган. Тадқиқотга Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий маркази базасида дастурлаштирилган гемодиализ оладиган 120 нафар СБК V ва камқонлик бўлган беморлар ҳамда 20 нафар (назорат гуруҳи) соғлом кўнгиллилар киритилди. Беморлар эркаклар – 64 нафар, 53%, ўртача $54,52 \pm 12,99$ ёшда бўлди, дастурий гемодиализ қабул қилиш даври ўртача $25,63 \pm 21,01$ ойни ташкил қилди. Қондаги креатинин даражаси $675,61 \pm 223,17$ мкг/л, мочевина – $25,60 \pm 15,38$ ммоль/л, умумий оксил– $50,25 \pm 4,98$ г/л қийматида бўлди.

Тадқиқотга гемоглобин концентрациясини 10 г/дл дан паст бўлиши кўрсатма бўлди. Бирламчи кўрикдан сўнг беморларнинг барчаси камқонликни даволаш мақсадида режали таркибда темир сақловчи дори воситасини 1 та таблеткадан суткасига 1 маҳал ичишди ҳамда ЭПС (рекомбинант эритропоэтин-бета) 50ХБ/кг в/и гемодиализнинг ҳар бир муолажасидан сўнг қабул қилишди. Беморлар камқонлик борлигига ҳамда унинг тавсифига текширилди. Умумий таҳлил ўтказиш учун вена қони олинди. Бунда окма цитометрия SYSMEX (Япония) ускунасидан фойдаланилди. Қоннинг хужайравий таркибининг миқдори ва тавсифи, жумладан турли хил етукликдаги ретикулоцитлар, ядро тутувчи эритроцитлар, етук бўлмаган тромбоцитлар баҳоланилди, Бундан ташқари, зардобдаги темир, ферритин ва трансферин концентрацияси ўрганилди. Гемодиализ муолажаси ҳар 3 кунда ўтказилди. Гемодиализ муолажаси бошланишидан аввал текширувга қон олинди. Референт қиймат сифатида соғлом кўнгиллилар когортидан олинган ишонч интервали 95% оралиғида бўлган лаборатория маълумотларидан фойдаланилди.

Тадқиқотга киритилганидан бир ойдан сўнг барча беморларда қайтадан гематологик таҳлил ўтказилди, олинган натижаларга асосланиб беморлар икки гуруҳга ажратилди; 1-гуруҳ – гемоглобин даражаси 12г/дл ва ундан юқори бўлган (яхши гематологик жавоб) ва 2-гуруҳ 12г/дл дан паст бўлган (етарлича гематологик жавоб кузатилмаган беморлар). 1-гуруҳ беморлари яна кичик гуруҳларга ажратилди; адекват гематологик жавоб кузатилган (гемоглобин 12-13г/дл, 1а гуруҳча) гуруҳ вакилларида камқонликнинг давоси бирламчи схемага асосланиб давом эттирилди; кескин яхши жавоб кузатилган гуруҳча (гемоглобин 13г/дл дан юқори, 1б гуруҳча), вакилларида ЭПС миқдори ҳафтасига 50 ХБ/кг гача камайтирилди, гемоглобин миқдори 14г/дл дан юқори бўлган беморларда – ЭПС тўхтатилди. 2-гуруҳ беморлари камқонлик ривожланишига олиб келувчи қўшимча механизмларга асосланиб гуруҳчаларга ажратилди: 2а гуруҳчага гипохромли ва микроцитар анемия (темир етишмовчилиги) бўлган беморлар киритилди ҳамда ушбу гуруҳча беморларида темир дори воситасини қўллаш вена ичига юборишга алмаштирилди (гемодиализнинг ҳар бир муолажасида инфузия қилинди); 2б гуруҳча –гиперхром ва макроцитар анемия (гемопозз кофактор етишмовчилиги – витамин В12 ва фолий кислотаси, ушбу беморларда даво схемасига қўшимча равишда витамин В12 (мушак орасига инъекция кўринишида) ва фолий кислотаси (суткасига 2мг дан ичишга) киритилди; 2в гуруҳчага ретикулоцитлар миқдори ва улуши ошган беморлар киритилди (гиперрегенераторли анемия, гемолитик), беморларнинг ушбу гуруҳчасида камқонликга қарши даволаш билан бир қаторда, мочевиначининг диализли клиренсининг катта қийматига эришиш мақсадида гемодиализ коррекцияси ўтказилди; 2г гуруҳчага лейкоцитоз ва нейтрофилез кузатилган беморлар киритилди (фаол инфекция-яллиғланиш жараёни), ушбу гуруҳча беморларига қўшимча равишда нефротоксик таъсирга эга бўлмаган кенг

спектрдаги антибиотиклар қўшилди; 2д гуруҳчага трансферин даражаси паст бўлган беморлар киритилди (анаболик етишмовчилик), ушбу беморлар даволаш схемасига ретаболит инъекцияси м/о қўшилди.

Назорат текширувлари кузатувнинг 2- ва 3- ойида ўтказилди. Олинган натижаларга қиёсий таҳлил давомида ишлов берилди ва унга асосланиб камқонлик бўлган ГСБК бўлган беморларни назоратлаш алгоритми шакллантирилди.

Барча маълумотлар бирлаштирилган Excel жадвалига киритилди, кейинчалик ўртача арифметик қиймат, унинг стандарт оғиши ва гуруҳлараро фарқ (иккала гуруҳ учун жуфт бўлмаган Стъюдент мезонидан фойдаланилди) ҳисоблаб топилди. 2 тадан ортиқ гуруҳни қиёслаш зарур бўлган ҳолатларда 3 ва ундан ортиқ қиёслар учун Бонферон тузатиши билан Стъюдент мезонидан фойдаланилди. Нопараметрик белгиларнинг учраш даражасини гуруҳлар ўртасидаги фарқини аниқлаш мақсадида хи квадрат жадвал мезонидан эркинликларнинг миқдорий даражасига боғлиқ равишда қўлланилди.

Диссертациянинг «**ГСБК бўлган беморларнинг гематологик кўрсаткичларини даво негизида ўзгариши**» деб номланган учинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник ва гематологик хусусиятлари ҳамда ўтказилган даво негизида гемограмма динамикаси ёритилди.

ГСБК бўлган беморларда мочевина ва креатининнинг юқори концентрацияси (беморларни тадқиқотга киритишга кўрсатма бўлган) билан бир қаторда қонда умумий оксил даражасини референт қийматларга нисбатан пасайиши аниқланди ва бу буйрақларнинг функционал ҳолатини бузилишига боғлиқ бўлган – альбуминга нисбатан гломеруляр ўтказувчанликнинг ошиши ва канал реабсорбциясини пасайиши қайд этилди.

ГСБК бўлган беморларда гемоглобин ва гематокритни референт қийматларга нисбатан пасайиши билан бир қаторда эритроцитлар миқдорини пасайиши аниқланди ва бу эритроцитлардаги гемоглобиннинг ўртача миқдори ва концентрацияси, уларнинг меъерий қийматлари доирасидаги ҳажмини пасайиши билан белгиланади. Келтирилган маълумотлар СБК негизидаги камқонликга нормоцитар ва нормохром тавсиф хос эканлигини тасдиқлайди. Аммо, эритроцитлар ҳажмининг оғиши анизоцитознинг миқдорий белгиси ҳисобланади ва бу оғир камқонлик туфайли гемопоззни тезлашишига хосдир. Ретикулоцитларнинг нисбий улушини ортиши билан бир қаторда унинг мутлоқ миқдорини референт қиймат даражасида бўлиши ҳам гемопоззнинг тезлашишидан далолат беради. Бунда периферик қонда ретикулоцитлар ўртасида юқори флуоресценцияга эга хужайралар улушини, шу билан бирга ядро тутувчи эритроцитлар миқдорини ортиши ҳам тезлашган эритропозздан далолат берди. ГСБК бўлган беморларда лейкоцитлар миқдори ҳамда унинг субпопуляцияси нисбати референт қийматлар чегарасида бўлди. Тромбоцитлар, тромбоцит миқдори, етилмаган ва йирик тромбоцитлар улуши, уларнинг тақсимланиш кенлиги (анизоцитознинг тромбоцитар эквиваленти) меъёрда бўлди. ГСБК бўлган

беморларда ЭЧТ юқори бўлди ва бу яллиғланиш фаоллиги билан бир қаторда қоннинг оқсил таркиби бузилганлигини акс этди.

Қон зардобда темир ва ферритиннинг меъерий концентрацияси темир метаболизми параметрларини намоён қилди ҳамда ГСБК бўлган беморлардаги камқонликга эритроцитларда темирнинг меъерий миқдорда бўлиши хослигини тасдиқлади (1-жадвал). Аммо, зардобда темир ва трансферрин концентрациясининг меъерий қиймати негизида ферритин концентрациясини сезиларли даражада юқори бўлиши аниқланди ва буни яллиғланиш реакцияси фаоллиги билан боғлаш мумкин, чунки ушбу оқсил яллиғланиш олди цитокинлари таъсирида гепатоцитларда синтезланади.

Бирламчи кўриқдан сўнг кузатувдаги барча беморларга темир сақлаган дори воситаси (ичишга) ва ЭПС (гемодиализнинг ҳар бир муолажасидан сўнг эритропоезин-бета 50ед/кг миқдорда) буюрилди. 1 ойдан сўнг назорат гуруҳидаги барча беморлар қонида гемоглобинни 19,4% га, гематокритни 17,24% (иккала кўрсаткичнинг бошланғич маълумотларга нисбатан ишонарли фарқи $p < 0,001$) га ишонарли тарзда ортиши кузатилди, бундан ташқари эритроцит миқдорини 15,68% ($p < 0,001$) ортиши аниқланди. Эритроцитдаги гемоглобиннинг ўртача миқдори ва ўртача концентрацияси ошишга мойилликни кўрсатди – ушбу қиймат статистик жиҳатдан ишонарли бўлди, аммо клиник жиҳатдан аҳамиятли бўлмади (мувофиқ равишда 4,15% ва 1,68%га, иккала кўрсаткич учун $p < 0,05$).

1-жадвал

Анемия бўлган ГСБК ли беморларда феррокинетик кўрсаткичлар динамикаси

Кўрсаткич	Референт қиймат	Назорат гуруҳи	ГСБК ва анемия (n=120)			
			бошланғич	1 ой	2 ой	3 ой
темир, мкмоль/л	6,6-26	11,75 ±4,52	14,65 ±10,28	15,97±9,60	438,16±4285,74	18,04±7,92***
ферритин, нг/мл	5-148	18,97 ±0,97***	785,6 ±645,5	1004,12±540,61*	964,25±518,20	925,22±500,10
трансферин, г/л	2,02-3,64	3,42 ±0,08***	2,13±0,95	1,85±0,73*	2,33±0,42	2,40±0,47*

Илова: * - бошланғич маълумотларга нисбатан ишонарли фарқ. Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Гемопоз фаоллашувини ретикулоцитлар миқдорини 36,25% ($p < 0,001$) га ортди, аммо эритроцитларнинг мутлоқ сонини кўтарилиши негизида ретикулоцитларнинг нисбий улуши бошланғич қийматга мувофиқ бўлиб қолди. Ретикулоцитлар янада тўйинган бўлди – эритроцитларда гемоглобин эквиваленти 7,25% га ошди ($p < 0,001$).

Шу билан бирга базофилларнинг нисбий улушини ортиши ($p < 0,01$) билан лейкоцитларнинг умумий миқдори 9,23% га ($p < 0,05$) кўтарилди. Тромбоцитларнинг умумий миқдори 1,64% га камайди ($p < 0,05$), аммо

тромбоцит 1,73% га кўтарилди ($p < 0,05$), бу эса ушбу оғишларнинг клиник аҳамиятга эга эмаслигини тасдиқлайди.

Гемопозга темир моддасини киришини ошишига нисбатан жавоб сифатида трансферин концентрацияси 13,15% га пасайди ($p < 0,05$).

Ўтказилган анъанавий камқонликга қарши даводан 1 ойдан сўнг тадқиқотга киритилган барча беморлар қонида гемоглобинни эришилган даражасига мувофиқ равишда гуруҳларга ажратилди. Сақланиб қолган камқонликли беморлар 87 кишини ташкил этди (анъанавий миқдордаги ЭПС га нисбатан резистентлик бўлган 72,5% беморлар), қолганлари қонида гемоглобиннинг эришилган миқдори 12г/дл ва ундан юқорини ташкил этди (33 нафар беморлар – 27,5%). Камқонликга қарши анъанавий стандарт давога нисбатан жавобга боғлиқ равишда тақсимланган беморларнинг ретроспектив таҳлилида, ЭПСнинг стандарт схемаси негизида камқонликни сақланиб қолиши давомий гемодиализли анамнезга боғлиқ ($p < 0,05$). Тадқиқот гуруҳидаги беморларда дастурлаштирилган гемодиализ давомийлигининг медианаси 24 ойни ташкил этди. Гемодиализ давомийлиги 24 ой ва ундан юқори бўлган беморларнинг (79 нафар киши) 13 нафарида (16,46%) ҳамда гемодиализ давомийлиги 24 ойдан кам бўлган беморларнинг (41 нафар) – 20 нафарида (48,78%, хи квадрат=13,96, $p < 0,001$) биринчи ойнинг охирига келиб гемоглобин 12г/дл ва ундан юқorigа етди. ГСБК негизидаги дастурлашган гемодиализ давомийлиги 24 ой ва ундан юқори бўлган анемияли беморларда анемияга қарши давога нисбатан резистентликнинг нисбий хавфи (НХ) 2,96 ($p < 0,001$) ташкил қилди.

Қон зардобидида темир ва трансферин концентрацияси даводан кейин ҳам сақланиб қолган анемияга боғлиқ равишда фарқ қилмади, шу билан бир вақтда давога нисбатан жавоб кузатилган беморларда даводан 1 ойдан кейин феритин концентрацияси статистик ишонарли равишда юқори бўлди ($p < 0,001$).

Диссертациянинг «Даводан бир ойдан кейин кескин гематологик жавоб кузатилган ГСБК бўлган беморларда камқонликга қарши давони коррекциялаш» деб номланган тўртинчи бобидида ГСБП негизидаги камқонликга қарши анъанавий давога нисбатан қоникарли натижа кузатилган беморларда текширилган барча параметрларнинг 3 ойлик динамикаси ёритилган.

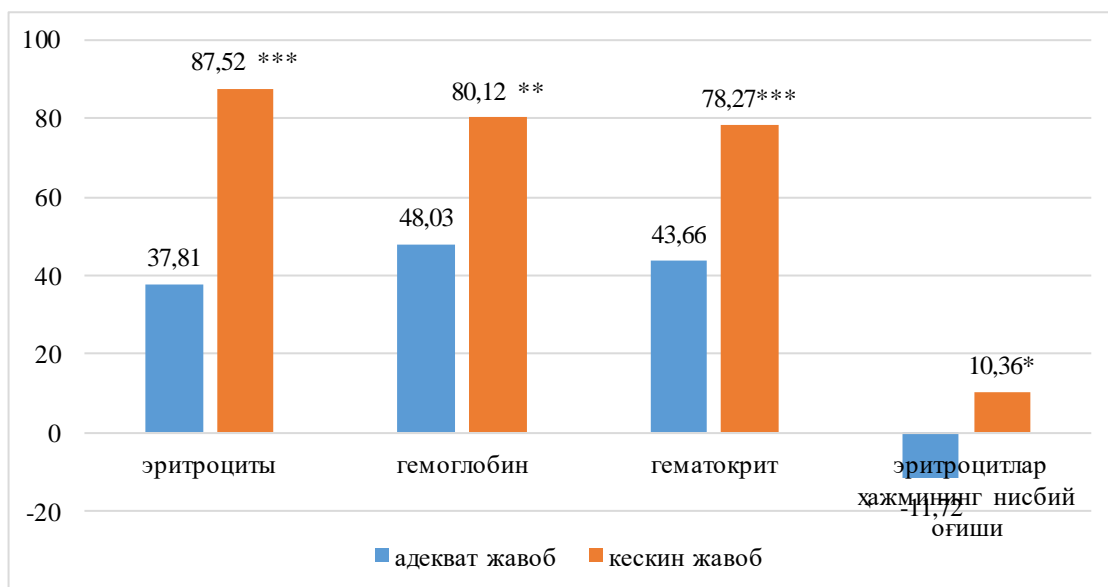
ГСБК негизида камқонлик билан оғриган беморларда бир ой давомида перорал темир препаратлари ва рекомбинант эритропоедин беттани 50 ХБ/кг миқдорда ҳафтасига икки марта қўллаш беморлар периферик қонида гемоглобинни 12 г/дл гача ортишига олиб келди ва бу бизнинг тадқиқотда бу 27,5% ташкил этди. Эритропоединни қўллашда гемоглобиннинг юқори концентрациясини хавфи эътиборга олиниб (онкологик ва кардиоваскуляр) давога нисбатан жавоб кузатилган барча беморлар икки гуруҳга ажратилди: давога нисбатан адекват жавоб берган ҳамда даволаш схемаси давом эттирилган гуруҳ (18 нафар бемор - 15,0%), ва кескин жавобга эга бўлган

гуруҳ (15 нафар бемор - 12,5%), улар учун эритропоэтин дозаси икки баробарга камайтирилди.

Ўтказилган қиёсий тадқиқотга кўра, анъанавий камқонликга қарши давога нисбатан кескин гематологик жавоб бўлган беморлар эритроцитларнинг ўртача ҳажмини юқори ($p < 0,05$) бўлиши, етук бўлмаган тромбоцитлар миқдорининг юқорилиги ($p < 0,05$) ҳамда ферритин ($p < 0,05$) ва трансферриннинг ($p < 0,05$) юқори концентрацияси билан даволашга адекват жавоб кузатилган беморлардан бошиданоқ фарқ қилиб келган.

Бир ой давомида ўтказилган анъанавий камқонликга қарши даводан сўнг иккала гуруҳда ишонарли равишда қонда эритроцитлар миқдори, гемоглобин концентрацияси ва гематокрит даражасини ортиши кузатилди ($p < 0,001$ иккала гуруҳда уччала параметрлар бошланғич қийматларга нисбатан ишонарли фарқ қилди). Бунда, даволашга нисбатан кескин жавоб кузатилган беморлар гуруҳида кўрсаткичларнинг нисбий динамикаси (расм 1) яққол кўзга ташланди (эритроцит миқдори ва гематокрит даражаси кўрсаткичларининг нисбий динамикасини гуруҳлар ўртасидаги фарқи $p < 0,001$ ҳамда гемоглобин концентрацияси кўрсаткичи бўйича $p < 0,01$).

Кескин жавоб гуруҳида даволаш схемасини коррекциялаш эритроцитлар миқдорини, гемоглобин ва эритроцит даражасини иккала қиёсий гуруҳларда даволашнинг 2 ва 3 ойларида ҳамда эритроцитларнинг нисбий оғиш кўрсаткичинини даволашнинг 3-ойига келиб қиёслашга имкон берди.



Изоҳ: ^ - гуруҳлар ўртасидаги ишонарли фарқ. Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

1-расм. ГСБК бўлган беморларда ўтказилган антианемик давога нисбатан кузатилган адекват ва кескин жавобда эритроцитар ўсиш кўрсаткичининг ойлик нисбий динамикаси

Диссертациянинг «ГСБК бўлган беморларда эритропоэтинга нисбатан резистентликнинг патогенетик механизмларини ташхислаш» номли бешинчи бобида ГСБК бўлган беморларда анемияни шаклланишига олиб келувчи йўлдош механизмлар мавжудлигини белгиловчи бузилишларга

боғлиқ равишда анемияга қарши даволашни коррекциялашга индивидуал ёндошувнинг гематологик самарадорлигини ўрганиш натижалари ёритилган.

Камқонликга қарши анъанавий даволашга нисбатан резистентлик бўлган беморлар орасида кузатувнинг биринчи ойи охирида эритроцитларнинг ўртача ҳажми кўрсаткичининг паст даражаси бўлган беморлар гуруҳи (ретроспектив таққослаш) аниқланди – 12 нафар бемор (ГСБК негизида анемияга чалинган барча беморларнинг 10%). Даволашдан аввал ҳам ушбу гуруҳ беморлари анемияга қарши давога нисбатан резистентлик бўлган бошқа беморлардан қонда гемоглобин ва гематокритнинг паст даражаси билан ажралиб турганлиги аниқланди (мувофиқ равишда $p < 0,01$ ва $p < 0,05$). Гуруҳлар ўртасида ўрганилган бошқа кўрсаткичлар бўйича фарк кузатилмади.

Даволашнинг биринчи ойининг охирига келиб камқонликга қарши даволашга нисбатан резистентлик бўлган бошқа беморлардан фарқли равишда камқонлик патогенезининг темир етишмовчилиги тури бўлган беморларда эритроцитларнинг ўртача ҳажмининг паст бўлишидан ($p < 0,001$) ташқари, гемоглобин ($p < 0,001$) ва гематокритнинг ($p < 0,01$) паст даражасини сақланиб қолиши, эритроцитларда гемоглобин концентрациясини паст бўлиши ($p < 0,001$ иккала кўрсаткич учун) ҳамда анизоцитоз кўрсаткичининг юқрилиги ($p < 0,001$) кузатилди. Шу билан бир қаторда темир етишмовчилиги анемияси бўлган беморларга давонинг биринчи ойининг охирига келиб етук бўлмаган ретикулоцитлар миқдорини ($p < 0,001$), жумладан юқори ($p < 0,01$) ва ўртача флуоресценцияли ($p < 0,001$) шакллари ортиши хос бўлди. Ретикулоцитлар гемоглобинни кам миқдорда тутиши билан характерланди ($p < 0,001$).

Темир етишмовчилиги анемияси бўлган беморларда темир метаболизмининг кўрсаткичлари, ЭПСга нисбатан резистентликнинг бошқа механизмлари бўлган беморлардан фарқли ўлароқ, даволашнинг биринчи ойининг охирига келиб темир ва ферритин концентрациясининг пасайиши ва трансферрин концентрациясининг ортиши билан тавсифланди (учта кўрсаткич учун $p < 0,001$).

Ушбу беморлар гуруҳи ажратиб олинганидан сўнг, камқонликга қарши даволаш коррекцияланди – темир сақловчи дори воситаси томир ичига юбориш билан алмаштирилди. Натижада, кузатувнинг иккинчи ва учинчи ойларида ушбу беморлар гуруҳида гемоглобин даражаси прогрессив равишда ортиб борди ва ЭПСга нисбатан резистентликнинг бошқа механизмлари бўлган беморлар гемоглобин даражасига тенглашди.

ЭПСга нисбатан резистентлик бўлган беморлар орасида даволашнинг биринчи ойига келиб ретикулоцитларда гемоглобин эквиваленти даражаси, эритроцитлар ҳажми, эритроцитлардаги гемоглобиннинг ўртача миқдори ва концентрацияси юқори бўлган беморлар гуруҳи аниқланди (51 нафар бемор – ГСБП негизида анемия бўлган барча беморларнинг 42,5%). Ушбу тавсифлар кофактор етишмовчилиги белгилари деб эътироф этилди.

Бир ой давомида ўтказилган анъанавий даволашдан сўнг ҳамда кофактор етишмовчилиги белгилари бўлган ушбу гуруҳ беморларида камқонликга қарши даволаш коррекцияланди (анемияга қарши анъанавий давога витамин В12 ва фолий кислотаси қўшилди). Гуруҳлар ўзаро бир-бири билан таққосланганида маълум бўлдики, кофакторлар етишмовчилиги бўлган беморларда, гуруҳларга ажратишда мезон бўлиб хизмат қилган эритроид қатор хужайраларида гемоглобин миқдорининг юқори кўрсаткичларидан ташқари, эритроцитлар ҳажмининг нисбий оғишининг паст қийматлари (анизоцитоз даражасининг пасайиши, $p < 0,01$), асосан юқори флуоресценцияли ретикулоцитлар сонининг камайиши ($p < 0,01$) ҳисобига етук бўлмаган ретикулоцитларнинг кам миқдори ($p < 0,05$) кузатилди. Бундан ташқари, кофакторлар етишмовчилиги белгилари бўлган беморлар гуруҳида лейкоцит ва тромбоцитларнинг ($p < 0,05$ иккала кўрсаткич учун) кам миқдори ва темир билан етарлича тўйинишдан далолат берувчи трансфериннинг паст концентрацияси ($p < 0,05$) хос бўлди.

ГСБК негизидаги камқонликли ЭПС га нисбатан резистентлик бўлган беморлар орасида даволашнинг биринчи ойини охирига келиб гиперрегенератор анемия белгилари бўлган гуруҳ ажратиб олинди – ретикулоцитлар миқдорининг ортиши (45 нафар беморлар – ренал анемияли барча беморларнинг 37,5%) кузатилди.

Тадқиқот давомида гемоглобиннинг паст даражасига эришилган беморлар орасида периферик қонда лейкоцитлар миқдори юқори бўлган гуруҳ ажратиб олинди (32 нафар беморлар – ГСБК негизидаги анемияли барча беморларнинг 26,67%). Ушбу беморлар тизимли яллиғланиш фаоллиги юқори бўлган гуруҳга бириктирилди. Уларда анемия шаклланишининг кўшимча механизми қайта тақсимланишли темир етишмовчилиги ва ошқозон-ичак трактидан унинг сўрилишини блоканиши ҳамда эритропоэтин ишлаб чиқарилиши ва самарадорлигининг пасайиши (ГИФ рецепторларининг блокадаси) рўй берди. Тизимли яллиғланишнинг фаоллашуви бўлган беморлар гуруҳи ажратиб олинганидан сўнг, даво схемаси коррекцияланди: темир сакловчи дори воситаси вена ичига юбориладиган шаклга алмаштирилди ҳамда даво схемасига преднизолон суткасига 15мг миқдорда ва кенг спектр таъсирга эга антибиотик (цефуроксим 500мг дан кунига икки маҳал ичиш) тавсия этилди. Ушбу тадқиқот ишида суяк кўмиги регенерациясининг бузилиши тромбоцитопения кўрсаткичи ёрдамида баҳоланилди, чунки лейкоцитлар миқдорига тизимли яллиғланишнинг фаоллашуви таъсир этиши мумкин, эритроцитлар миқдорининг пасайиши камқонлик шаклланишининг бошқа механизмлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Даволашнинг биринчи ойининг охирига келиб ЭПС га нисбатан резистентлик бўлган беморлар орасида тромбоцитопенияли 17 нафар беморлар (ГСБК негизидаги анемияли барча беморларнинг 14,17%) ажратиб олинди. Ушбу гуруҳ беморларида тромбоцит даражаси меъёрда бўлган беморлардан фарқли равишда гемоглобин ва

гематокрит кўрсаткичининг юқори даражаси аниқланди ($p < 0,01$ иккала параметрлар учун) ва бу ушбу гуруҳ беморларида эритропоэтиннинг яққол самараси билан боғлиқ деб топилди. Шу билан бир қаторда ушбу гуруҳ беморларида эритроидли ўсиш марказининг темир билан юқори тўйинганлиги кузатилди: эритроцитларнинг ўртача ҳажми ($p < 0,01$), гемоглобиннинг ўртача таркиби ($p < 0,001$) ва эритроцит ва гемоглобиндаги эритроцитнинг ўртача концентрацияси ($p < 0,05$), трансферин концентрацияси ($p < 0,05$) тромбоцит миқдори меъёрда бўлган беморларга нисбатан юқори бўлди. Ушбу гуруҳ беморларида гипорегенерациянинг акси сифатида етук бўлмаган ретикулоцитлар миқдорининг ($p < 0,001$) юқори ва ўртача флуоресценцияли шакллари ҳисобига нисбатан пасайиши кузатилди ($p < 0,001$ тромбоцитопениясиз беморлар билан солиштирилганда ретикулоцитларнинг ушбу шакллариининг нисбий улушини ишонарли равишда паст қийматда бўлиши). Ушбу гуруҳ беморларида ЭПС миқдори икки баробарга оширилди, натижада даволашнинг 3-ойига келиб гемограмманинг эритроидли ўсиш маркази ҳужайраларининг темир билан тўйиниши, трансферин концентрацияси, тромбоцитлар миқдори тромбоцитопениясиз беморлар қийматига етиб олди. ГСБК негизидаги камқонликли беморлар орасида парциаль қизил ҳужайрали аплазияли беморлар аниқланди ва бу камқонлик шаклланишининг йўлдош механизмларини қиёслаш вақтига келиб эритропоэтинни кам вақт оралиғида қўллаш билан боғлиқ (1 ой) эканлиги аниқланди.

Ушбу тадқиқотда ГСБК ли беморларга хос бўлган анаболик етишмовчиликнинг мезони сифатида трансфериннинг паст даражаси қўлланилди (50 нафар беморлар – СБК негизидаги камқонликли барча беморларнинг 41,67%). Даволашдан аввал ушбу гуруҳ беморлари трансферин концентрацияси меъёрда ва юқори бўлган беморлардан фарқ қилмади. Камқонликга қарши даволашнинг биринчи ойи охирига келиб уларда трансфериннинг пасайиши рўйхатга олинди. Шу билан бир қаторда ушбу беморларда эритроидли ўсиш маркази ҳужайраларининг темир билан тўйиш белгилари кузатилди: эритроцитларнинг нисбатан юқори ўртача ҳажми, эритроцитларда гемоглобин концентрациясининг ўртача миқдорда бўлиши ($p < 0,05$ учта кўрсаткичлар учун), эритроцитлар нисбий оғиш ҳажмининг камайиши ($p < 0,01$). Гуруҳлар яна трансферин даражаси паст бўлган беморлардан лейкоцитлар ($p < 0,05$) ва унинг субпопуляциялари, тромбоцитлар ($p < 0,05$) миқдорининг паст бўлиши, етук бўлмаган тромбоцитлар ($p < 0,05$) миқдорининг ортиши билан фарқланди. Трансферин концентрацияси паст бўлган беморларда ферритин даражаси ишонарли равишда ортди ($p < 0,001$).

Трансфериннинг паст даражаси аниқлаганидан сўнг, ушбу гуруҳ беморларининг даволаш схемасига ҳафтасига бир марта мушак орасига 3 марта инъекция шаклида ретаболит киритилди. Даволаш коррекцияланганидан сўнг кузатувнинг 2- ва 3-ойларида гуруҳлар орасидаги

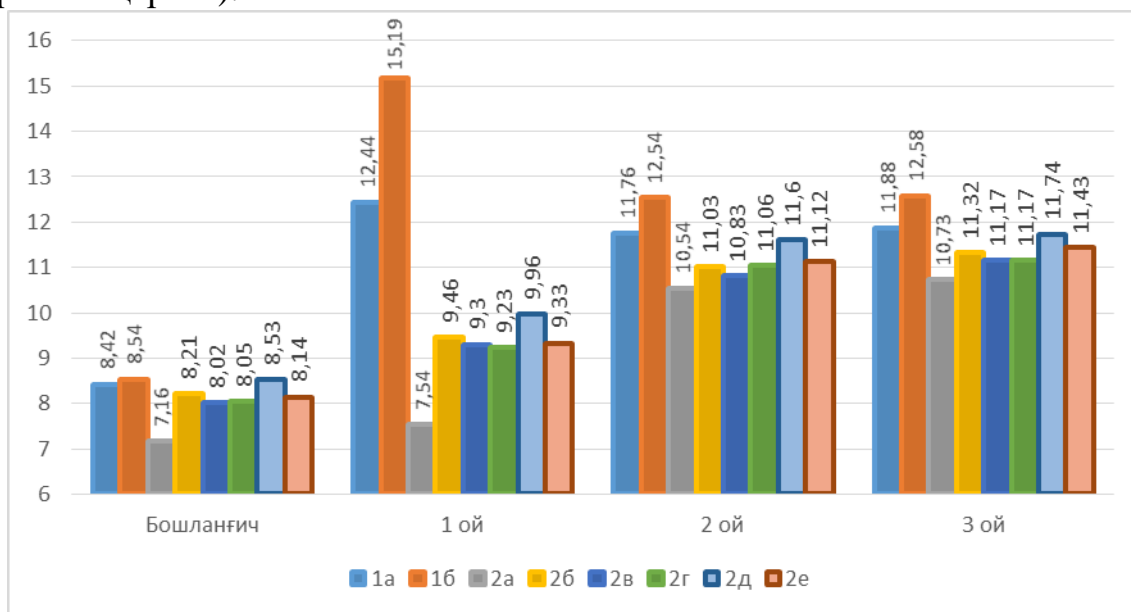
фарқлар сақланиб қолди, аммо гемоглобин даражаси ва трансферрин концентрацияси сезиларли даражада ортди ва ферритин концентрацияси камайди, аммо меъёрий трансферин даражасига эга беморларга қараганда юқори бўлиб қолди.

Диссертациянинг «Камқонликга қарши давонинг индивидуаллаштириш самарадорлиги ва беморларни бошқариш алгоритми» номли олтинчи бобида беморларни бошқаришнинг таклиф этилган схемасини самарадорлиги тўғрисидаги якуний маълумотлар келтирилган ҳамда давонинг динамик коррекциясининг алгоритми охиригача шакллантирилган.

Ушбу тадқиқот давомида ГСБК негизидаги анемияли барча беморларга анемияга қарши даво темир сақловчи дори воситасини ичиш ва рекомбинант эритропоедин-бета 50ХБ/кг миқдорида ҳафтасига икки марта юбориш кўринишида буюрилди. Бир ойлик терапиядан сўнг барча беморлар эришилган гемоглобин даражасига қараб тақсимланди ва эришилган гемоглобин даражаси 12г/дл дан паст бўлган беморлар анемия шаклланишининг турли хил механизмлари белгиларига қараб ажратилди. Беморларга анемияга қарши даво коррекцияси ўтказилди, даво коррекциясидан 1 ва 2 ой ўтиб даволаш самарадорлиги баҳоланилди. Бундан ташқари, гуруҳларда гемограмма кўрсаткичларининг ретроспектив таҳлили ўтказилди ва анемиянинг турли хил механизмларини баъзи предикторлари аниқланди.

Камқонликга қарши даволашнинг коррекциялаш алгоритми 2–расмда келтирилган.

Ушбу алгоритмни қўллаш тадқиқотга киритилган барча беморларда анемияни ишонарли равишда коррекциялаш имконни берди (2-расмга қаранг).



2-расм. ГСБК фонидagi анемияли беморларда гемоглобин концентрациясининг динамикаси

Камқонликни коррекциялашнинг таклиф этилаётган алгоритмини қўллаш 93,33% беморларда (тадқиқотга киритилган 120 кишидан 112 нафари) даволашнинг 3-ойига келиб қонда гемоглобин даражасини 10г/дл гача ортишига, шу жумладан 65,83% (79 нафар бемор) да мақсадли қийматдан ошишига-11г/дл олиб келди.

Шундай қилиб, ГСБК бўлган беморларда анемияни даволашни коррекциялашга бағишланган ушбу тадқиқот иши анемия шаклланишининг турли хил механизмлари мавжудлигини ҳамда уларни бирга келишини кўрсатди, бу эса ЭПС ли анъанавий даволашга нисбатан резистентликни ривожланишига олиб келиши аниқланди. СБК ли беморларда эндоген эритропоэтиннинг етишмовчилиги анемия шаклланиши ва зўрайи боришига олиб келувчи бошқа омилларни яширади, маълум булди ЭПС етишмовчилигини йўқотишга йўналтирилган бошланғич даволаш камқонликнинг рақобатли патогенетик механизмларини намоён бўлишига олиб келади. Тадқиқот давомида ишлаб чиқилган анемияни даволаш алгоритми ГСБК негизидаги анемияли беморларни бошқариш тактикасини такомиллаштирди.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали буйрак касаллиги терминал босқичидаги беморларда камқонликнинг клиник-лаборатор хусусиятларини такомиллаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди

1. Гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморлар қонида гемоглобин концентрациясини $8,17 \pm 1,04$ г/дл гача пасайиши кузатилди. Рекомбинант эритропоэтин бета 50ХБ/кг ни ҳафтасига икки марта ва бир ой давомида 100 мг темир сақловчи дори воситасини оғиз орқали қабул қилишни ўз ичига олган камқонликнинг бошланғич давоси қонда гемоглобинни 19,4% га ва гематокритнинг 17,24% га (иккала кўрсаткич учун бошланғич кўрсаткичларга нисбатан $p < 0,001$ билан сезиларли фарқ), эритроцитлар сонини 15,68% га ва ретикулоцитларни 36,25% га (иккала кўрсаткич учун $p < 0,001$) ошишига олиб келди.

2. Гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларнинг 72,5% да ренал анемиянинг анъанавий давоси етарли даражада самарали эмас (терапиянинг охирги ойига келиб, гемоглобин 12 г / дл дан кам)лиги сабабли, анемияга қарши анъанавий давога нисбатан резистентлик мезонларига узоқ муддатли гемодиализ киритилган (24 ойдан ортиқ, $NX=2.96$, $p < 0.001$).

3. Ренал камқонлик бўйича 1 ойлик анъанавий даволаш негизида гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги беморларида гематологик кўрсаткичларни ўрганиш анемия шаклланишида ва ЭПСнинг анъанавий микдорларига нисбатан резистентлик ривожланишида қуйидаги йўлдош омилларни аниқлаш имконини берди: 10% - темир етишмовчилик, 42,5% -

гемопозитик кофакторларнинг етишмовчилиги, 37,5% - гемолитик камқонлик, 26,67% - тизимли яллиғланишнинг фаоллашиши, 14,17% - гипорегенератив камқонлик, 41,67% - анаболик етишмовчилик. Беморларнинг 2% да ЭПСга нисбатан резистентлик шаклланишига олиб келувчи омиллар аниқланмади, 16 % беморларда моно-омил, 81,61% да – камқонликга қарши анъанавий давога нисбатан резистентликнинг икки ва ундан ортиқ омиллари аниқланди. Гематологик кўрсаткичларга асосланиб, камқонлик шаклланишига олиб келувчи аниқланган йўлдош патогенетик механизмларни ҳисобга олган ҳолда бир ойлик анъанавий ЭПС даво негизида камқонликга қарши даволашни коррекциялаш ЭПС нинг анъанавий давосига нисбатан резистент бўлган беморларда гемоглобин концентрациясини 41,75%га ишонарли ошишига олиб келди ($p < 0.001$).

4. Беморларнинг 12,5 %да камқонликга қарши анъанавий даволаш негизида қонда гемоглобин миқдорининг 12 г/дл дан ортиши қайд этилди, бу эса камқонликга қарши даво интенсивлигини пасайишини талаб қилади (ЭПС дмиқдорини камайтириш). Камқонликга қарши давога нисбатан кескин жавобни башоратловчи мезонларига омиллар комбинацияси хизмат қилди: дастурлаштирилган гемодиализнинг давомийлиги 24 ойдан кам, эритроцитларнинг ўртача ҳажми 86,6fl ва ундан юқори, етук бўлмаган тромбоцитлар сони 2,4 ва ундан ортиқ, ферритин концентрацияси 1028 ёки ундан кўп (НХ – 3,13, $p < 0,05$) миқдорда бўлди.

5. Тадқиқот натижаларига асосланиб, гемодиализдаги сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда камқонликни даволаш алгоритми шакллантирилди. Тавсия этилган алгоритмни қўллаш беморларни бошқариш тактикасини индивидуаллаштиришга асосланган ва гематологик кўрсаткичларни ишонарли равишда коррекциялашга олиб келди: беморларнинг 93,33% да гемоглобин даражаси 10,1 г/дл дан юқори бўлишига эришилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

УБАЙДУЛЛАЕВА БАРНО НУРУЛЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ У
БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ– 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2020.3. PhD /Tib1411.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель: **Даминов Ботир Тургунпулатович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Бабаджанова Шаира Агзамовна**
доктор медицинских наук, профессор

Сабиров Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук, доцент

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Узбекистан, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Тел./факс: (+998)78 150-78-25. e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентском медицинском академии (зарегистрирован за №___) (Адрес: 100109, Узбекистан, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14. e-mail: tta2005@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 год.
(Протокол рассылки № ___ от _____ 2021 года).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хроническая болезнь почек (ХБП) является значимой медицинской и социальной проблемой во всем мире. Количество больных, нуждающихся в гемодиализе, неуклонно растет, увеличиваясь на 55-60% каждые 3 года. Частым осложнением ХБП является анемия, которая ассоциируется с неблагоприятным прогнозом основного заболевания, увеличением смертности у больных с терминальной стадией ХБП, как диализ-зависимых, так и не находящихся на программном гемодиализе. «...Эффективность лечения почечной анемии основано на использовании экзогенных эритропоэз-стимулирующих агентов, а также пероральных или парентеральных введений железа, данный подход, несмотря на высокую эффективность у большинства пациентов, имеет и отрицательные стороны. Колебания уровня гемоглобина, повышение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, развитие дефицита железа и хронического воспаления становятся дополнительными факторами патогенеза анемии, связанной с почечной недостаточностью...»¹. Однако ряд крупных трайловых исследований продемонстрировал небезопасность этой стратегии, включая увеличение сердечно-сосудистого и тромботического риска и риска смертности. При этом обнаружено, что риск ассоциируется не с достигнутым уровнем гемоглобина, а с использованными дозами ЭПС.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на совершенствование клинико-лабораторных особенностей анемии у больных терминальной стадией хронической болезни почек. В этой связи важно обоснование эффективности стандартного подхода к коррекции анемии у больных ХБП на фоне программного гемодиализа и установление частоты встречаемости резистентности к эритропоэтину у больных ХБП на фоне программного гемодиализа. Разработка диагностического подхода и алгоритма выявления анемии, изучение распространенности ее различных патогенетических вариантов у больных хронической болезнью почек на фоне программного гемодиализа, установление частоты и прогностических критериев чрезмерного гематологического ответа на противоанемическую терапию, выбора метода коррекции и контроля эффективности терапии у больных ХБП на фоне программного гемодиализа и изучение эффективности его применения имеет особое значение.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по мировым стандартам, снижения и профилактики заболеваний в результате хронической болезни почек определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание системы, пропаганды здорового образа

¹ К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, В. В. Фомин Нефрогенная анемия: новые физиологические подходы к терапии на основе имитации гипоксических ответов Альманах клинической медицины. 2017.- №7.Т.45.С.565-574

жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»². Эти задачи способствуют сократить частоту возникновения инвалидности и показателей смертности вследствие осложнений факторов риска развития хронических заболеваний почек за счет совершенствования использования современных технологий при разработке профилактических мер анемии среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП– 4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время во многих странах проводятся клинические и научно-экспериментальные исследования, посвященные разработке алгоритмов ведения больных хронической болезни почек на фоне программного гемодиализа (ГХБП) с анемией. Известно, что основным патогенетическим механизмом анемии у больных ГХБП является дефицит эндогенного эритропоэтина и со времени открытия этого вещества продолжается изучение возможности и эффективности его применения, целесообразности ЭПС заместительной терапии с учетом возможных рисков – сердечно-сосудистых катастроф, новообразований, неврологических нарушений, тромбозов сосудистого доступа и гиперкоагуляции.

Ренальный эритропоэтин был выделен в 1953 году, изучен и предложен к клиническому применению, в последующем после выделения гена эритропоэтина началась эра рекомбинантных ЭПС, для которых был доказан эффект стимуляции пролиферации, дифференциации стволовых клеток эритроидного ростка и предотвращению их апоптоза (Elliott et al., 2008; Lodish et al., 2010). Помимо увеличения концентрации гемоглобина, ЭПС ассоциировались со значительным улучшением качества жизни больных (Evans et al., 1990) и препарат был рекомендован к применению для достижения целевого уровня гемоглобина и гематокрита (National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI, 1997; Ma et al.,

²Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

1999). Однако впоследствии появились сообщения о развитии парциальной красной клеточной аплазии на фоне ЭПС (Bennett et al., 2004), а затем проведенные трайловые исследования CHOIR (Singh et al., 2006) и CREATE (Drueke et al., 2006) выявили увеличение риска сердечно-сосудистых событий на фоне применения ЭПС и достижения высокой концентрации гемоглобина у больных ГХБП. Были опубликованы результаты трайлового исследования, включившего более 1000 больных ХБП IV-V (Lammerich et al., 2016), по результатам которого сделано обобщение об опасности риска сердечно-сосудистых событий на фоне высоких доз ЭПС и рекомендации по использованию минимально эффективных доз препарата и поддержанию гемоглобина на уровне 10,7-11,47 г/дл.

Существование множества механизмов прогрессирования анемии у больных ГХБП обуславливает сложность выработки тактики ведения больных (Suchdev P.S., 2017, Jairam A., 2010). Более того, взаимное влияние различных механизмов снижает диагностическую значимость общепринятых патогенетических маркеров (Nakanishi T., 2010, Formanowicz D., Formanowicz P. 2012, Gaweda A.E., 2017).

В Узбекистане занимаются изучением проблем ХБП, в частности анемии, разработкой алгоритма ведения пациентов с учетом состояния метаболизма железа. В нашей стране ряд ученых провели исследования по проблеме хронической почечной недостаточности (Собиров М.О., 2017; Абдуллаев Ш.С., 2017; Даминов Б.Т., 2016, 2018, 2020; Эгамбердиева Д.А., 2020; Каримов М.М., 2015; Жаббаров О.А., 2020; Акалаев Р.Н., 2021). Однако исследования ренальной анемии и путей ее коррекции у пациентов, получающих гемодиализ в терминальной стадии хронической почечной недостаточности не проводились.

Связь диссертационного исследования с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института №01980006703 в рамках темы «Современная диагностика хронических болезней почек и разработка перспективных путей повышения эффективности лечения» (2014-2018 гг.).

Целью исследования является разработка диагностических и терапевтических подходов и алгоритма ведения больных терминальной стадией хронической болезни почек, получающих лечение гемодиализом на основании изучения патогенетических механизмов формирования анемии.

Задачи исследования:

обосновать эффективности стандартного подхода к коррекции анемии у больных ХБП на фоне программного гемодиализа;

установить частоты встречаемости к эритропоэтину у больных ХБП на фоне программного гемодиализа;

разработать диагностический подход и изучить распространенности различных патогенетических вариантов анемии у больных хронической болезнью почек на фоне программного гемодиализа;

установить частоты и прогностических критериев чрезмерного гематологического ответа на противоанемическую терапию;

разработать алгоритма выявления анемии, определения ее патогенетического варианта, выбора метода коррекции и контроля эффективности терапии у больных ХБП на фоне программного гемодиализа и изучение эффективности его применения.

Объектом исследования взяты 120 больных анемией на фоне ХБП V и программного гемодиализа в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре нефрологии и трансплантации почек в 2018-2020 гг. и 20 практически здоровых добровольцев.

Предметом исследования явились гематологические, биохимические показатели мочевины, креатинин, общий белок, скорость клубочковой фильтрации пациентов в процессе лечения с анемией хронической болезни почек на фоне программного гемодиализа.

Методы исследования. При выполнении работы у пациентов анемии ХБП на фоне программного гемодиализа использованы клинические, гематологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в республике установлена частота различных ответов на стандартную терапию анемии у больных ГХБП: у 72,5% больных развился недостаточный ответ на стандартную терапию анемии, у 12,5% отмечался чрезмерный гематологический ответ на терапию;

установлены предикторы чрезмерного гематологического ответа – комбинация признаков: длительность гемодиализа менее 24 месяцев и средний объем эритроцитов 86,6fl и более и доля незрелых тромбоцитов 2,4% и более;

установлены предикторы дефицита железа, как сопутствующего механизма формирования анемии у больных ГХБП: длительность гемодиализа более 24 месяца и концентрация гемоглобина на момент начала терапии менее 8,3 г/дл;

доказаны признаки различных патогенетических вариантов формирования анемии у больных ГХБП на фоне стандартной терапии препаратом железа и ЭПС;

разработан алгоритм ведения больных анемией на фоне ГХБП, включающий диагностику, коррекцию и оценку эффективности терапии анемии, в зависимости от патогенетического варианта.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан алгоритм ведения больных анемией на фоне ГХБП в ходе исследования;

применение алгоритма ведения больных позволило индивидуализировать и оптимизировать тактику ведения больных в процессе динамического наблюдения и минимизировать неблагоприятные последствия анемии и побочные эффекты терапии;

предложен алгоритм ведения больных анемией на фоне ХБП, включающий ежемесячный гематологический контроль и коррекцию терапии;

Достоверность результатов исследования обоснованы подтверждением применяемых в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных проведенных исследований, достаточным количеством больных, применяемых в исследовании современных взаимодополняющих клинических, гематологических, биохимических и статистических методов, а также разработка диагностических и терапевтических подходов и алгоритма ведения больных терминальной стадией хронической болезни почек, получающих лечение гемодиализом на основании изучения патогенетических механизмов формирования анемии были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость результатов исследования заключается в том, что обоснование эффективности стандартного подхода к коррекции анемии, установление частоты встречаемости к эритропоэтину, разработка диагностического подхода у больных хронической болезнью почек на фоне программного гемодиализа стала теоретической основой для специалистов терапевтического направления.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что оптимизирована тактика ведения у больных анемией на фоне ГХБП, внедрение в практику рекомендаций, сформулированных в процессе настоящего исследования, позволило оптимизировать тактику ведения больных анемией на фоне ГХБП и уменьшили риск развития неблагоприятных последствий, улучшили качество жизни больных и сократить финансовые затраты на лечение.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по изучению клинико-лабораторных особенностей анемии у больных хронической болезни почек в терминальной стадии:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм антианемической терапии у больных хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/276 от 31 декабря 2020 года). Данные методические рекомендации позволили с помощью предлагаемого алгоритма действий, который включает в себя регулярное гематологическое обследование, направленное на выявление признаков сопутствующих патогенетических механизмов анемии, помимо дефицита эндогенного эритропоэтина, коррекцию стандартной терапии, а также меры, направленные, на сопутствующие механизмы анемии.

утверждены методические рекомендации «Дифференциальная диагностика анемии у больных хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/276 от 31 декабря 2020 года). Данные методические

рекомендации позволили провести динамический ежемесячный контроль и коррекцию антианемической терапии;

полученные научные результаты по обоснованию при ренальной анемии у больных терминальной стадии хронической почечной недостаточности, получающих гемодиализ и пути её коррекции были внедрены в практическое здравоохранение, в частности в многопрофильный медицинский центр Ташкентской области, а также в отделение искусственной трансплантологии Научно-исследовательского института Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/96 от 07 мая 2021 года). Внедрение полученных результатов в клиническую практику позволили улучшить качество лечения и прогноз больных анемией на фоне ГХБП и дали возможность сократить частоту госпитализации.

Апробации результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация полученных результатов. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 2 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка используемой литературы. Объём диссертации составляет 118 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, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Современная интерпретация клинико-лабораторных особенностей анемии у больных терминальной стадии хронической болезни почек»** состоит из трех подглав, где приведены сведения о патофизиологии и эпидемиологии анемии у больных ХБП, современных взглядах на тактику ведения больных, включая больных ГХБП, применение ЭПС и железо-заместительной терапии, комплексном характере патологии и мерах по коррекции сопутствующих факторов, усугубляющих анемию и способствующих развитию резистентности к стандартной терапии.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования изучения клинико-лабораторных особенностей анемии у больных**

терминальной стадии хронической болезни почек» приведены клиническая характеристика больных, а также лабораторные методы исследования. В исследование были включены добровольно здоровые лица, которые составили 20 человек (контрольная группа) и 120 больных ХБП V и анемией, получающих программный гемодиализ (ГХБП) на базе Республиканский специализированный научно-практический центр нефрологии и почечной трансплантации. Больные мужчины – 64 человека, 53%, средний возраст составил $54,52 \pm 12,99$ лет, средний стаж программного гемодиализа составил $25,63 \pm 21,01$ месяца. Уровень креатинина крови составил $675,61 \pm 223,17$ мкг/л, мочевины – $25,60 \pm 15,38$ ммоль/л, общего белка крови – $50,25 \pm 4,98$ г/л.

Критерием включения в исследование была концентрация гемоглобина ниже 10 г/дл. После первичного обследования все больные в плановом порядке с антианемической целью принимали пероральный препарат железа 1 таблетка в сутки однократно и ЭПС (рекомбинантный эритропоэтин-бета) 50МЕд/кг в/в с каждой процедурой гемодиализа. Больные были обследованы на предмет наличия и характера анемии. Проводился забор венозной крови с определением общего анализа. Использовался прибор проточной цитометрии SYSMEX (Япония). Оценивалось количество и характеристика клеточного состава крови, включая ретикулоциты различной степени зрелости, ядродержащие эритроциты, незрелые тромбоциты. Кроме того, оценивалось концентрация железа сыворотки, ферритина и трансферина. Процедуры гемодиализа проводились каждые 3 дня. Забор крови проводился перед началом процедуры гемодиализа. В качестве референтных значений использованы данные лаборатории, полученные в когорте здоровых добровольцев в пределах 95% доверительного интервала.

Через месяц после включения в исследование всем больным был проведен повторный гематологический анализ, по результатам которого были выделены группы с достигнутым уровнем гемоглобина крови 12г/дл и выше (хороший гематологический ответ, группа 1) и ниже 12г/дл (недостаточный гематологический ответ, группа 2. В группе 1 были выделены подгруппы с адекватным гематологическим ответом (гемоглобин 12-13г/дл, подгруппа 1а); и подгруппа с чрезмерным ответом (гемоглобин выше 13г/дл, подгруппа 1б). В группе 2 были выделены подгруппы с возможными дополнительными механизмами становления анемии: подгруппа 2а включала больных с гипохромной и микроцитарной анемией (дефицит железа); подгруппа 2б – больных с гиперхромной и макроцитарной анемией (дефицит кофакторов гемопоэза – витамина В12 и фолиевой кислоты; подгруппа 2в включала больных с повышенным количеством и долей ретикулоцитов (гиперрегенераторная анемия, гемолитическая); подгруппа 2г включала больных с лейкоцитозом и нейтрофилезом (активный инфекционно-воспалительный процесс); в подгруппу 2д вошли больные с низким уровнем трансферина (анаболический дефицит). Контрольные обследования проводились на 2-й и 3-й месяцы наблюдения. Полученные

данные обрабатывались в ходе сравнительного анализа. По результатам исследования был сформирован алгоритм ведения больных ГХБП с анемией.

Все данные заносились в сводные таблицы Excel с последующим расчетом средних арифметических величин, их стандартных отклонений и межгрупповых различий (использовался непарный критерий Стьюдента для двух групп). В случае сравнения более 2-х групп использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферони для 3-х и более сравнений. Для определения различия групп по частоте встречаемости непараметрических признаков использовался табличный критерий хи квадрат с оценкой его достоверности по таблицам в зависимости от количества степеней свободы.

В третьей главе диссертации **«Изменение гематологических показателей больных ГХБП на фоне терапии»** описаны клинические и гематологические особенности больных, включенных в исследование, а также динамика гемограммы на фоне применяемой терапии

У больных ГХБП, помимо повышенной концентраций мочевины и креатинина (что было критерием набора больных в исследование), было обнаружено снижение уровня общего белка крови по сравнению с референтными значениями, что связано с нарушением функционального состояния почек – увеличение гломерулярной проницаемости для альбумина и снижение канальцевой реабсорбции.

У больных ХБП, помимо снижения гемоглобина и гематокрита ниже референтных значений обнаружено уменьшение количества эритроцитов, что обуславливает среднее содержание и концентрацию гемоглобина в эритроцитах и их объем в пределах нормальных значений. Приведенные данные подтверждают положение о том, что для анемии на фоне ХБП характерен нормоцитарный и нормохромный характер. Однако отклонение объемов эритроцитов является количественным проявлением анизоцитоза, характерного для ускоренного гемопоэза вследствие выраженной анемии. Также об ускоренном гемопоэзе свидетельствует увеличение относительной доли ретикулоцитов, хотя их абсолютное количество было в пределах референтных значений. При этом среди ретикулоцитов была увеличена доля клеток с высокой флуоресценцией, что также свидетельствует об ускоренном эритропоэзе, как и ядродержащие эритроциты в периферической крови. Количество лейкоцитов, и количество и соотношение их субпопуляций у больных ГХБП было в пределах референтных значений. Количество тромбоцитов, тромбоцит, доля незрелых и крупных тромбоцитов, ширина их распределения (тромбоцитарный эквивалент анизоцитоза) были нормальными. СОЭ у больных ГХБП было высоким, что может отражать как активность воспаления, так и нарушение белкового состава крови.

Параметры метаболизма железа продемонстрировали нормальные концентрации железа и трансферина в сыворотке крови (табл.1), что подтверждает положение об анемии с нормальным содержанием железа в эритроцитах у больных ГХБП. Однако концентрация ферритина сыворотки была значительно увеличена, что на фоне нормальной концентрации железа и трансферина, можно связать с активностью воспалительных реакций,

поскольку это один из белков, синтезируемых гепатоцитами под влиянием провоспалительных цитокинов.

После первичного обследования всем больным назначался препарат железа (перорально) и ЭПС (эритропоэтин-бета в дозе 50ед/кг после каждой процедуры гемодиализа). Через месяц в целом во всей когорте больных, включенных в исследование обнаружено достоверное увеличение гемоглобина крови на 19,4% и гематокрита на 17,24% ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными для обоих показателей), кроме того, отмечалось увеличение количества эритроцитов на 15,68% ($p < 0,001$). Среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах также продемонстрировали тенденцию к увеличению – статистически достоверную, но клинически незначимую (на 4,15% и 1,68%, соответственно, $p < 0,05$ для обоих показателей).

Таблица 1

Динамика феррокинетических показателей у больных ГХБП и анемией

показатель	Референтные значения	КГ	ГХБП и анемия (n=120)			
			исходно	1 месяц	2 месяца	3 месяца
железо, мкмоль/л	6,6-26	11,75 ±4,52	14,65 ±10,28	15,97±9,60	17,91±8,09	18,04±7,92***
ферритин, нг/мл	5-148	18,97 ±0,97***	785,57 ±645,46	1004,12±540,61*	964,25±518,20	925,22±500,10
трансферин, г/л	2,02-3,64	3,42 ±0,08***	2,13 ±0,95	1,85±0,73*	2,33±0,42	2,40±0,47*

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Об активации гемопоэза свидетельствовало увеличение количества ретикулоцитов на 36,25% ($p < 0,001$), однако на фоне увеличения абсолютного числа эритроцитов, относительная доля ретикулоцитов оказалась сопоставима с исходной. Ретикулоциты стали более насыщенными – эквивалент гемоглобина в эритроцитах увеличился на 7,25% ($p < 0,001$).

Увеличилось и общее количество лейкоцитов на 9,23% ($p < 0,05$) с увеличением относительной доли базофилов ($p < 0,01$).

Общее количество тромбоцитов уменьшилось на 1,64% ($p < 0,05$), однако тромбоцит увеличился на 1,73% ($p < 0,05$), что подтверждает клиническую незначительность обоих сдвигов.

Концентрация трансферина в ответ на увеличение биодоступности железа для гемопоэза снизилась на 13,15% ($p < 0,05$).

Через месяц стандартной противоанемической терапии все больные, включенные в исследование, были распределены в зависимости от достигнутого уровня гемоглобина крови. Больных с сохраняющейся анемией было 87 человек (72,5%, больные с резистентностью к ЭПС в стандартных дозах), у остальных (33 больных – 27,5%) достигнутый уровень гемоглобина крови составил 12г/дл и более. Ретроспективно, распределение больных в зависимости от ответа на стандартную противоанемическую терапию

выявило, что сохранение анемии на фоне стандартной схемы ЭПС ассоциируется с длительным гемодиализным анамнезом ($p < 0,05$). Медиана длительности программного гемодиализа в когорте исследуемых больных составила 24 месяца. Среди больных с длительностью гемодиализа 24 месяца и более (79 человек) к концу первого месяца гемоглобина 12г/дл и более достигли 13 больных (16,46%), а среди больных с длительностью гемодиализа менее 24 месяцев (41 больной) – 20 человек (48,78%, хи квадрат=13,96, $p < 0,001$). Относительный риск (ОР) резистентности к антианемической терапии у больных с анемией на фоне ГХБП с длительностью программного гемодиализа 24 месяца и более составил 2,96 ($p < 0,001$).

Концентрация железа и трансферина сыворотки не отличалась в зависимости от сохранения анемии, в то время как концентрация ферритина через месяц терапии оказалась достоверно выше у больных, ответивших на лечение ($p < 0,001$).

В четвертой главе диссертации **«Коррекция антианемической терапии у больных ГХБП с выраженным гематологическим ответом спустя месяц после терапии»** описана 3-х месячная динамика всех исследуемых параметров в группе больных с удовлетворительным ответом на стандартную терапию анемии на фоне ГХБП.

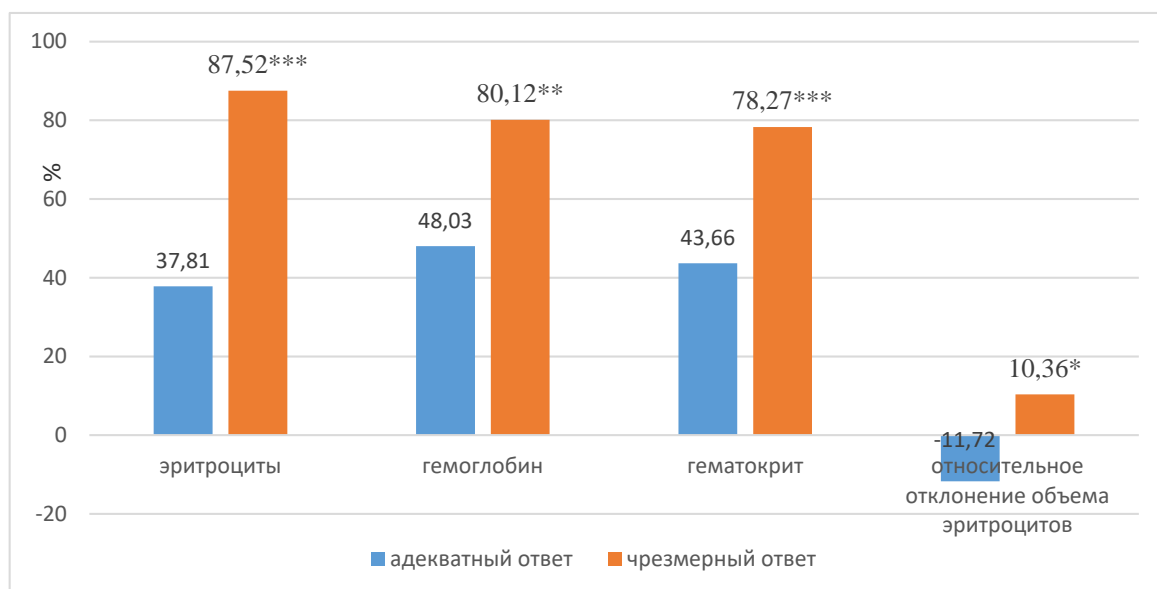
Больные анемией на фоне ГХБП, у которых в течение месяца терапии пероральными препаратами железа в комбинации с рекомбинантным эритропоэтином бета 50 МЕ/кг дважды в неделю отмечалось увеличение гемоглобина периферической крови до 12г/дл и более, в нашем исследовании составили 27,5%. Учитывая риски (онкологический и кардиоваскулярный), связанные с применением эритропоэтина и с повышенной концентрацией гемоглобина, все больные, ответившие на терапию были разделены на две группы: группу с адекватным ответом на терапию (18 больных – 15,0%), которым была продолжена применяемая схема терапии, и группу с чрезмерным ответом (15 больных – 12,5%), которым доза эритропоэтина была уменьшена вдвое.

Сравнительное исследование выявило, что исходно больные с чрезмерным гематологическим ответом на стандартную антианемическую терапию отличались повышенным средним объемом эритроцитов по сравнению с больными, адекватно ответившими на лечение ($p < 0,05$), большим количеством незрелых тромбоцитов ($p < 0,05$), а также более высокими концентрациями ферритина ($p < 0,05$) и трансферрина крови ($p < 0,05$).

После месяца стандартной антианемической терапии в обеих группах отмечалось достоверное увеличение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и уровня гематокрита крови ($p < 0,001$ достоверность с исходными данными всех трех параметров в обеих группах). При этом относительная динамика показателей (рис.1) была более выражена в группе больных с чрезмерным ответом ($p < 0,001$ различие относительной динамики

между группами по показателя количества эритроцитов и уровень гематокрита, и $p < 0,01$ по показателю концентрации гемоглобина).

Коррекция схемы терапии в группе чрезмерного ответа способствовала сравнению параметров количества эритроцитов, уровня гемоглобина и эритроцитов ко 2-му и 3-му месяцам терапии в обеих сравниваемых группах и показателя относительного отклонения объема эритроцитов к 3-му месяцу терапии.



Примечание: ^ - достоверность различия между группами. Один знак – $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Рис. 1. месячная относительная динамика показателей эритроцитарного роста у больных ГХБП с адекватным и чрезмерным ответом на антианемическую терапию

В пятой главе диссертации «**Диагностика патогенетических механизмов резистентности к эритропоэтину у больных с ГХБП**» описываются результаты изучения гематологической эффективности индивидуального подхода к коррекции антианемической терапии у больных ГХБП в зависимости от выявленных нарушений, определяющих наличие сопутствующих механизмов формирования анемии.

Среди больных с резистентностью к стандартной антианемической терапии была выделена группа больных с низким уровнем показателя среднего объема эритроцитов в конце первого месяца наблюдения (ретроспективное сравнение) – 12 больных (10% от всех больных с анемией на фоне ГХБП). Обнаружено, что исходно эта группа больных отличалась от остальных больных с резистентностью к антианемической терапии более низким уровнем гемоглобина и гематокрита крови ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). Остальные исследуемые показатели в группах не отличались.

К концу первого месяца терапии от других больных с резистентностью к антианемической терапии больные с железодефицитным компонентом патогенеза анемии отличались кроме низкого среднего объема эритроцитов

($p < 0,001$), сохранением низкого уровня гемоглобина ($p < 0,001$) и гематокрита ($p < 0,01$), низким содержанием и концентрацией гемоглобина в эритроцитах ($p < 0,001$ для обоих показателей) и высоким показателем анизоцитоза ($p < 0,001$). Также больные с железodefицитной анемией характеризовались к концу первого месяца терапии увеличением количества незрелых ретикулоцитов ($p < 0,001$), в частности форм с высокой ($p < 0,01$) и средней флуоресценцией ($p < 0,001$). Ретикулоциты характеризовались низким содержанием гемоглобина ($p < 0,001$).

Показатели метаболизма железа у больных железodefицитной анемией в отличие от больных с другими механизмами резистентности к ЭПС характеризовались к концу первого месяца терапии сниженной концентрацией железа и ферритина и увеличенной концентрацией трансферрина ($p < 0,001$ для всех трех показателей).

После выделения этой группы больных им была скорректирована антианемическая терапия – препарат железа заменен средством с внутривенной формой введения. В результате ко второму и третьему месяцу наблюдения уровень гемоглобина в этой группе больных прогрессивно увеличивался и сравнивался с уровнем гемоглобина у больных с другими механизмами резистентности к ЭПС.

Среди больных с резистентностью к ЭПС была выделена группа больных с повышенными показателями содержания эквивалента гемоглобина в ретикулоцитах, объемом эритроцитов, средним содержанием и концентрацией гемоглобина в эритроцитах к 1-му месяцу терапии (51 больной – 42,5% среди всех больных анемией на фоне ГХБП). Эти характеристики были признаками дефицита кофакторов.

После месяца стандартной терапии и проявления признаков дефицита кофакторов в этой группе больным была проведена коррекция терапии (к стандартной антианемической терапии добавлены витамин В12 и фолиевая кислота). Сравнение групп между собой показало, что у больных с дефицитом кофакторов, помимо более высоких параметров содержания гемоглобина в клетках эритроидного ряда, что было критерием распределения больных по группам, отмечалось меньшее значение показателя относительного отклонения объема эритроцитов (уменьшение степени анизоцитоза, $p < 0,01$), меньшее количество незрелых ретикулоцитов ($p < 0,05$), в основном за счет снижения количества ретикулоцитов с высокой флуоресценцией ($p < 0,01$). Кроме того, в группе больных с признаками дефицита кофакторов отмечались меньшие количества лейкоцитов и тромбоцитов ($p < 0,05$ для обоих показателей) и более низкая концентрация трансферрина ($p < 0,05$), свидетельствующее о достаточном насыщении железом.

Среди больных анемией на фоне ГХБП с резистентностью к ЭПС была выделена группа с признаками гиперрегенераторной анемии к концу первого месяца терапии – увеличенным количеством ретикулоцитов (45 больных – 37,5% среди всех больных ренальной анемией).

В ходе исследования среди больных с низким достигнутым гемоглобином была выделена группа с повышенным количеством лейкоцитов в периферической крови (32 больных – 26,67% от всех больных анемией на фоне ГХБП). Эти больные были объединены в группу с высокой активностью системного воспаления. У них дополнительным механизмом анемии был перераспределительный дефицит железа и блокада его всасывания в желудочно-кишечном тракте, а также уменьшение выработки и эффективности эритропоэтина (блокада рецепторов ГИФ). После выделения группы больных с активацией системного воспаления схема лечения в этой группе была скорректирована: препарат железа был заменен на внутривенную форму, а также в схему терапии был добавлен преднизолон в дозе 15мг/сутки и антибиотик широкого спектра действия (цефуроксим 500мг дважды в день перорально). В настоящем исследовании для оценки нарушения регенерации костного мозга был использован показатель тромбоцитопении, поскольку на количество лейкоцитов может оказывать влияние активация системного воспаления, а снижение количества эритроцитов могут быть связаны с другими механизмами формирования анемии. К 1-му месяцу терапии среди больных с резистентностью к ЭПС было выделено 17 больных с тромбоцитопенией (14,17% среди всех больных с анемией на фоне ГХБП). К концу первого месяца терапии в этой группе больных отмечалось более высокие уровни гемоглобина и гематокрита по сравнению с больными с нормальным уровнем тромбоцитов ($p < 0,01$ для обоих параметров), что связано с более выраженным эффектом эритропоэтина в этой группе больных. Также в этой группе больных отмечалось большее насыщение эритроидного ростка железом: средний объем эритроцитов ($p < 0,01$), среднее содержание гемоглобина ($p < 0,001$) и эритроцитах и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах ($p < 0,05$), концентрация трансферина ($p < 0,05$) были выше, чем среди больных с не сниженным количеством тромбоцитов. В этой группе больных как отражение гипорегенерации было относительно снижено количество незрелых ретикулоцитов ($p < 0,001$), особенно за счёт форм с высокой и умеренной флуоресценцией ($p < 0,001$ достоверно более низкие значения относительных долей этих форм ретикулоцитов по сравнению с больными без тромбоцитопении). В этой группе больных доза ЭПС была удвоена, в результате к 3-му месяцу терапии параметры насыщения клеток эритроидного ростка гемограммы железом, концентрация трансферрина, количество тромбоцитов сравнялись с больными без тромбоцитопении. Среди больных анемией на фоне ГХБП не было выявлено больных с парциальной красноклеточной аплазией, что может быть связано с малым сроком применения эритропоэтина к моменту дифференциации сопутствующих механизмов формирования анемии (1 месяц).

В качестве критерия анаболического дефицита, характерного для больных ГХБП, в настоящем исследовании использовался сниженный уровень трансферина (50 больных – 41,67% от всех больных анемией на фоне ХБП). До начала течения эта группа больных не отличалась от больных с

нормальной и высокой концентрацией трансферина. Снижение трансферина регистрировалось в конце первого месяца антианемической терапии. Также у этих больных отмечались признаки насыщения клеток эритроидного ростка железом: относительно более высокие средний объем эритроцитов, среднее содержание и концентрация гемоглобина эритроцитах ($p < 0,05$ для всех трех показателей), уменьшение относительного отклонения объемов эритроцитов ($p < 0,01$). Отличались группы и более низким количеством лейкоцитов ($p < 0,05$) и их субпопуляций, тромбоцитов ($p < 0,05$) у больных с низким уровнем трансферина, при увеличении количества их незрелых тромбоцитов ($p < 0,05$). Уровень ферритина у больных со сниженной концентрацией трансферина был достоверно увеличен ($p < 0,001$).

После обнаружения низкого уровня трансферина этим больным в схему терапии вводился ретаболил в виде 3-х внутримышечных инъекций один раз в неделю. После коррекции терапии на 2-й и 3-й месяц наблюдения в различия между группами сохранялись, однако уровень гемоглобина и концентрация трансферина достоверно увеличились, а концентрация ферритина снизилась, хотя и оставалась выше, чем у больных с нормальным уровнем трансферина.

В шестой главе диссертации **«Эффективность индивидуализации противоанемической терапии и алгоритм ведения больных»** приведены сводные данные об эффективности предложенной схемы ведения больных и окончательно сформулирован алгоритм динамической коррекции терапии.

В ходе настоящего исследования всем больным анемией на фоне ГХБП применялась антианемическая терапия в составе перорального препарата железа и рекомбинантного эритропоэтина-бета в дозе 50 МЕд/кг дважды в неделю. Через месяц терапии все больные были распределены в зависимости от достигнутого уровня гемоглобина, а больные с достигнутым уровнем гемоглобина ниже 12 г/дл распределялись в зависимости от признаков различных сопутствующих механизмов формирования анемии. Больным проводилась коррекция схемы антианемической терапии, эффект лечения оценивался через 1 и 2 месяца наблюдения после коррекции терапии. Кроме того, был предпринят ретроспективный анализ показателей гемограммы в группах и выделены некоторые предикторы различных механизмов анемии.

Алгоритм коррекции антианемической терапии представлен на рисунке 2. Применение настоящего алгоритма способствовало достоверной коррекции анемии у всех больных, включенных в исследование (рис.2).

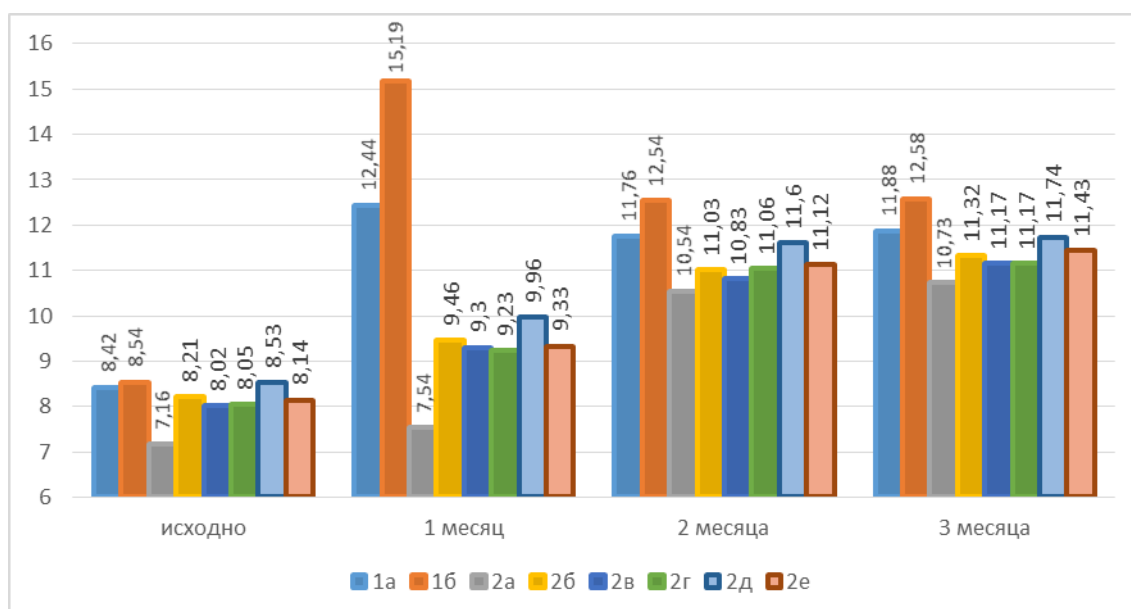


Рис. 2. Динамика концентрации гемоглобина у больных анемией на фоне ГХБП

Применение предлагаемого алгоритма коррекции анемии у больных ГХБП у 93,33% больных (112 человек из 120, включенных в исследование) ассоциировалось с достижением к 3-му месяцу терапии уровня гемоглобина крови выше 10г/дл, в том числе у 65,83% (79 больных) выше целевой отметки 11г/дл.

Таким образом, настоящее исследование, посвященное коррекции анемии у больных ГХБП продемонстрировало наличие различных механизмов формирования анемии, а также их сочетаний, что может обуславливать резистентность к стандартной заместительной терапии ЭПС. Дефицит эндогенного эритропоэтина у больных ХБП маскирует другие факторы, способствующие формированию и прогрессированию анемии. Применение стартовой терапии, направленной на коррекцию дефицита ЭПС, позволяет демаскировать конкурирующие патогенетические механизмы анемии. Разработанный в ходе исследования алгоритм коррекции анемии способствует оптимизации тактики ведения больных ГХБП с анемией.

ВЫВОДЫ

1. У больных хронической болезни почек на фоне программного гемодиализа отмечается снижение концентрации гемоглобина крови до $8,17 \pm 1,04$ г/дл. Стартовая терапии анемия, включающая рекомбинантный эритропоэтин бета 50ед/кг дважды в неделю и препарат железа 100мг перорально в течение месяца способствует достоверному увеличению гемоглобина крови на 19,4% и гематокрита на 17,24% ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными для обоих показателей), количества эритроцитов на 15,68% и ретикулоцитов на 36,25% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

2. У 72,5% больных хронической болезни почек на фоне программного гемодиализа стандартная терапия ренальной анемии недостаточно эффективна (к концу месяца терапии достигнут гемоглобин менее 12г/дл).

Прогностическим критерием резистентности к стандартной противоанемической терапии является длительный анамнез гемодиализа (более 24 месяцев, ОР=2,96, $p<0,001$).

3. Изучение гематологической картины у больных хронической болезни почек на фоне программного гемодиализа на фоне 1 месяца стандартной терапии ренальной анемии позволяет выделить следующие сопутствующие факторы формирования анемии и развития резистентности к стандартным дозам ЭПС: 10% - дефицит железа, 42,5% - дефицит кофакторов гемопоэза, 37,5% - гемолитическая анемия, 26,67% - активация системного воспаления, 14,17% - гипорегенераторная анемия, 41,67% - анаболический дефицит. У 2% больных факторов формирования резистентности к ЭПС выявлено не было, у 16% больных был выявлен моно фактор, у 81,61% - два и более факторов резистентности к стандартной антианемической терапии. Коррекция противоанемической терапии в зависимости от гематологической картины на фоне месяца стандартной терапии ЭПС с учетом обнаруженных сопутствующих патогенетических механизмов формирования анемии способствует достоверному увеличению концентрации гемоглобина у больных с резистентностью к стандартной терапии ЭПС на 41,75% ($p<0,001$).

4. У 12,5% больных на фоне стандартной антианемической терапии отмечалось повышение уровня гемоглобина крови более 12г/дл, что требует уменьшение интенсивности противоанемической терапии (снижение дозы ЭПС). Прогностическим критерием чрезмерного антианемической ответа служит комбинация факторов: длительность программного гемодиализа менее 24 месяца, средний объем эритроцитов 86,6fl и более, количество незрелых тромбоцитов 2,4 и более, концентрация ферритина 1028 и более (ОР – 3,13, $p<0,05$).

5. По результатам исследования был сформирован алгоритм коррекции анемии у больных хронической болезни почек на фоне программного гемодиализа. Применение предложенного алгоритма основано на индивидуализации тактики ведения больных и способствует достоверной коррекции гематологической картины: уровень гемоглобина выше 10,1г/дл достигается у 93,33% больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 FOR SCIENTIFIC
DEGREES AWARD IN TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

UBAYDULLAEVA BARNO NURULLAEVNA

**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ANEMIA IN PATIENTS
WITH END STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE**

14.00.05 - Internal Diseases

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

TASHKENT – 2021

The theme of doctoral dissertation registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the republic of Uzbekistan with number B2020.3. PhD /Tib1411.

The dissertation carried out at the Tashkent pediatric medical institute.

The dissertation was published in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Daminov Botir Turgunpulatovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Babadjanova Shaira Agzamovna**
Doctor of medical sciences, professor

Sabirov Maksud Atabaevich
Doctor of medical sciences, docent

Leading organization: **the Center of development of professional qualifications of medical workers**

The defense of the dissertation will be held on «____»_____2021, at ____at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation abstract was distributed on «____»_____2021.
(Registry record № _____ «____»_____2021).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medical science, professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medical science, professor

A.L. Alavi

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical science, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is the development of diagnostic and therapeutic approaches and an algorithm of conduct of patients with the terminal stage of chronic kidney disease (CKD V), who receive hemodialysis treatment on the basis of the study of nosotropic mechanisms of anaemia development.

The participants of the research were 120 anaemia patients with the history of chronic kidney disease and programmatic hemodialysis in the Republican specialized research and practice medical center of nephrology and transplantation of kidneys in 2018-2020 and 20 healthy volunteers.

Scientific novelty of the research consists of the following:

The frequency of different answers on standard therapy of anaemia in the CKD V patients: 72,5% of patients show insufficient answer developed for standard therapy of anaemia, 12,5% - excessive haematological answer; the predictors of excessive haematological answer are: duration of hemodialysis less than 24 months, middle volume of red corpuscles 86,6fl and more and stake of immature thrombocytes of 2,4% and more; the predictors of deficit of iron are: duration of hemodialysis more than 24 months and concentration of haemoglobin in the moment of beginning of therapy a less than 8,3 g/dl; the signs of different variants of anaemia are well-proven for the patients of CKD V on a basis of laboratory tests; the algorithm of tactic for patients anaemia is worked out and offer on a background CKD V, including monthly haematological control and correction of therapy.

Implementations of the research results. On the basis of the obtains scientific results on the study of clinical laboratory features of anaemia for the CKD V patients: methodical recommendations are ratified as "Algorithm of antianaemic therapy for patients with CKD V, receiving programmatic hemodialysis treatment" (Report by the Ministry of health №of 8n-r/96 from May, 17, 2021). These methodical guidelines were implemented using the proposed algorithm of actions, which includes regular haematological examination to identify the signs of concomitant nosotropic mechanisms of anaemia, apart from the deficit of endogenous erythropoietin, correction of standard therapy, and also measures for the treatment of the concomitant mechanisms of anaemia. Methodical recommendations are ratified as "Differential diagnostics of anaemia in patients with CKD, receiving programmatic hemodialysis treatment "(Report by the Ministry of health №of 8n-r/96 from May, 17, 2021). These methodical recommendations allowed to conduct dynamic control and correction of antianaemic therapy monthly; obtained scientific results on the ground of renal anaemia for the CKD V patients, receiving hemodialysis and ways of its correction were put into practice for health protection, in particular in the multi-field medical center of the Tashkent region, and also in the department of artificial transplantology of the Research institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases (№8n-r/96 from May, 17, 2021). Introduction of the obtained results to the clinical practice allowed to improve quality of treatment and

prognosis for the anaemia patients with the history of CKD V and gave an opportunity to shorten the frequency of hospitalization.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, a list of the used literature. The volume of the dissertation is 118 pages

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Даминов Б.Т., Убайдуллаева Б.Н. Информативность гемограммы у больных получающих программный гемодиализ // Тиббиётда янги кун. -Тошкент, –2019. –№3(27). –С. 85-91. (14.00.00; №22)

2. Убайдуллаева Б.Н. Анемия у больных, получающих программный гемодиализ // Евразийский вестник педиатрии. – 2019. – №2(2). – С. 81-87 (14.00.00)

3. Daminov B.T., Udaydullaeva B.N., Ikramova A.Sh., Djabbarova A.M. Efficiency of erythropoiesis-stimulating medicines of renal anemia on the background of hemodialysis // International Journal of Pharmaceutical Research. Jan - Mar 2020. – Vol 12. – P. 1141-1147. Issue 1. ISSN 0975-2366. (№3)

4. Даминов Б.Т., Убайдуллаева Б.Н. Эффективность индивидуализации противоанемической терапии и алгоритм ведения больных // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. -Ташкент, – 2020. – №1. – С. 35-41. (14.00.00; №3)

II Бўлим (II часть; II part)

5. Убайдуллаева Б.Н., Икрамова А.Ш. Информативность гемограммы у больных получающих программный гемодиализ // “Нефрологиянинг долзарб муаммолари” халқаро илмий –амалий конференция тезислар тўплами. Узбекистон, Тошкент, 2019. – С.103

6. Убайдуллаева Б.Н. Состояния гемограммы у больных хронической болезни почек терминальной стадии получающих программный гемодиализ // Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновация ДАР ТИБ». Тоджикистон. 2019. – С.98.

7. Даминов Б.Т., Убайдуллаева Б.Н. Коррекция анемии у больных хронической болезнью почек // «Тиббий таълимда илм ва амалиётнинг долзарб муаммолари» тезислар тўплами. Тошкент.2019. – С.113.

8. Даминов Б.Т., Убайдуллаева Б.Н. Correction of anemia in patients with chronic kidney disease // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (ISCNC 2019). China. 230 page.

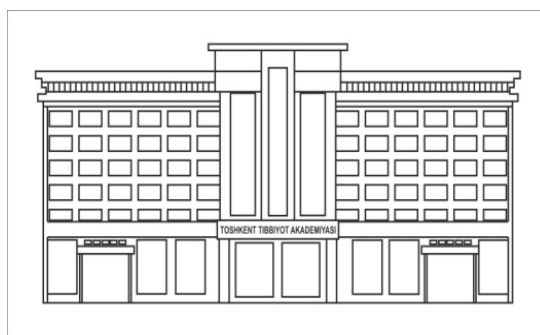
9. Убайдуллаева Б.Н. Состояния гемограммы у больных хронической болезни почек терминальной стадии получающих программный гемодиализ // Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал. Самарқанд давлат медицина институти. №1.1 (108) 2019. – С.219-220.

10. Даминов Б.Т., Убайдуллаева Б.Н. Дефицит железа как причина резистентности к стандартной противоанемической терапии больных на программном гемодиализе // Integration into the world and connection of sciences Multidisciplinary Virtual conferences 03 December 2020 Azerbaijan, Baku 133 page.

11. Даминов Б.Т., Убайдуллаева Б.Н. Алгоритм антианемической терапии у больных хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом // Методические рекомендации. – Ташкент – 2020 – 22 с.

12. Даминов Б.Т., Убайдуллаева Б.Н. Дифференциальная диагностика анемии у больных хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом // Методические рекомендации. – Ташкент – 2020 – 34 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 08 сентября 2021 года
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1139 - 2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru