

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМий-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АХРАРОВА НАИМАХОН ҚОБИЛОВНА

**ГЕМОФИЛИЯ БЕМОРЛАРИДА ОСТЕОПОРОЗ СИМПТОМЛАРИ
КОМПЛЕКСИНИ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИНИ
ЎРГАНИШ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ–2021

УДК: 616.151.514:616.72-007.248-073.75(574)

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ахрарова Наимахон Қобиловна

Гемофилия беморларида остеопороз симптомлари
комплексини клиник-лаборатор хусусиятларини ўрганиш..... 3

Ахрарова Наимахон Қобиловна

Изучение особенностей клинико-лабораторного
симптомокомплекса остеопороза у больных гемофилией..... 27

Akhrarova Naimakhon Kobilovna

Study of features of clinical and laboratory symptomocomplex
of osteoporosis in patients with hemophilia..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 54

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМий-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АХРАРОВА НАИМАХОН ҚОБИЛОВНА

**ГЕМОФИЛИЯ БЕМОРЛАРИДА ОСТЕОПОРОЗ СИМПТОМЛАРИ
КОМПЛЕКСИНИ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИНИ
ЎРГАНИШ**

14.00.29– Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий Аттестация Комиссиясида B2019.2.PhD/Tib994 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tma.uz) ва «Ziynet» ахборот таълим порталига (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Махмудова Азиза Джумановна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Бабажанова Шоира Агзамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Баховадинов Бурхониддин Баховиддинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «9» ноябр соат 15:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (795 рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «28» октябр кuni таркатилди.

(2021 йил «28» октябр даги 15 рақамли реестр баённомаси)



А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Н.М. Нуриллаева

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Гемофилия кон яратиш тизимининг оғир ва ирсий касалликларидан биридир. Бу хасталик эрта болалик даврида бўғимларда, мушакларда, аъзоларда такрорий кон куйилишлар билан намоён бўлади, натижада иш қобилиятининг пасайиши ва беморларнинг эрта ногиронлиги юзага келади. Гемофилия хасталигидаги суяк синишлари кам учрайдиган ва кам ўрганилган патология ҳисобланади. Гемофилияда суякларни синиши умумий популяцияга қараганда бу хасталикда юқори эканлиги таъкидланган, «...умумий популяцияда фақатгина 5% суяк синишларигина тегишли сабаблар туфайли деб ҳисобланади (жиддий шикастланишлар, кучли жисмоний таъсирлар натижасида синиш)...»¹. Асосий олиб келувчи омил гемофилик артропатия билан боғлиқдир, натижада остеопорознинг ривожланиши ва периартикуляр зонада суякнинг синишини келиб чиқаради.

Жаҳонда бир гуруҳ гемофилия ҳасталарида остеопеник синдромнинг мавжудлиги ва яққоллиги бўйича қатор илмий- тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ушбу беморларда гемофил артропатия билан оғриган бўғимга ичи суяклар эпифизида ривожланадиган шикастланишларга нисбатан анча кенг тарқалган остеопения аниқланади. Беморларда остеопороз ва остеопениянинг биокимевий белгиларини, суяк минерал зичлиги (СМЗ)нинг пасайиш даражаси билан остеокальцин ва гомоцистеин таркибидаги остеопорознинг ўзига хос белгилари сифатида ўзаро боғлиқлигини ўрганиш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш, остеопеник синдромни (ОСС) тушунтириш учун етарли далиллар аниқланмаганлиги сабабли, сурункали коагуляция омиллари етишмовчилиги (ҳали маълум бўлмаган омиллар туфайли) мустақил равишда остеопения билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги, замонавий гемостатик ўринбосар даво муоалажалари гемофилия билан ҳасталанган беморларга фаол турмуш тарзини олиб боришга имкон бериши алоҳида касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалари белгиланган. Юқорида қайд этилган вазифалар гемофилия беморларида остеопороз симптомлари комплексини клиник-лаборатор хусусиятларини ўрганиш орқали касалланиш, ногиронлик ва ўлим

¹Forsyth A.L., Quon D.V., Konkle B.A. Role of Exercise and Physical Activity on Haemophilic Arthropathy, Fall Prevention and Osteoporosis // Haemophilia. – 2011. – Vol.17, N5. – P.870-876

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

кўрсаткичларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифати ҳамда прогнозини яхшилашга хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилинч тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590–сон 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 ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика 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. Ҳозирда дунёнинг кўплаб тадқиқот ва илмий марказлари гемофилия ривожланиш хусусиятларини ўрганиш ва унинг асоратларини аниқлаш, башорат қилиш ва даволашнинг янги усулларини излаш бўйича тадқиқотлар олиб бормоқда (Franchini, M., Mannucci, P.M., 2017). Мушак-скелет тизимининг шикастланишлари бўйича тадқиқотлар давом этмоқда, унга кўра тегишли даволаш ва профилактика чоралари қилинмаса ногиронликка олиб келиши мумкин (Gupta, S., Garg, K. & Singh, J. 2015; Parker M. J. S., et al. 2016). Асоратларнинг энг машҳури бўғимларнинг шикастланиши – остеоартроз. Шу билан бирга, остеопорозга олиб келадиган суяк зичлигининг пасайиши ҳам кўп ҳолларда учрайди (Roushan N. et. al. 2014).

Гемофилияда остеопороз ва артрознинг янги диагностик мезонларини қидириш дунёнинг илмий марказларида олиб борилмоқда (Sahin S. et. al. 2019; Salomon T. et al. 2017; Schafer G.S. et al. 2016; Sierra A.C. et al. 2014; Simpson M.L., Valentino L.A. 2012). МДХ мамлакатларида ҳам гемофилияда остеопорознинг ташҳислаш ва башоратлаш муаммолари билан ҳам шуғулланмоқдалар (Алабут А. В. и соавт. 2013; Алексеева Л.И. и хаммуал. 2018; Андреев Ю.Н. 2012). Денситометрия каби замонавий ташҳислаш усуллари алоҳида эътибор берилди (Абдраҳманова Ж.С., 2015). Ультратовушли денситометрия ОП ташҳисида катта ҳисса қўшади ва ўз вақтида ташҳис қўйиш имкониятини беради. Аниқроқ ташҳис қўйиш усули - ОП диагностикаси учун олтин стандарт - бу ДEXA (дуалэнергетик рентген денситометрияси). Афсуски, уни йирик клиник ташҳислаш ва илмий-амалий марказларда ишлатиш мумкин. Гемофилияда пайдо бўлган остеопорозни даволашнинг янги усулларини излаш давом этмоқда.

Хозирги вақтда мушак-скелет тизими касалликлари ва хусусан, гемофилия билан оғриган беморларда остеопорознинг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш Фарбнинг етакчи илмий ва амалий марказларида олиб борилмоқда (Cosman, F. et al., 2014). Остеопорознинг янги мезонларини излаш турли тадқиқотчилар томонидан хусусиятларни аниқлаш асосида амалга оширилади (Dagli M. et al., 2018; Eldash Н.Н. . et al., 2017; Forsyth A.L. et al., 2011).

Олимларнинг тадқиқотлари остеопороз ривожланишида фолат занжири метаболитларининг индивидуал маркерларининг диагностик аҳамиятини исботлади (Бородич Т.С., 2015). Муаллифларнинг фикрига кўра, фолат занжирининг бузилиши гемофилия билан оғриган беморларда кузатилиши мумкин (Каргин В. Д. и соавт. 2017).

Сўнги вақтларда бутун дунёда гемофилия хасталигида метаболит ўзгаришларга катта эътибор берилмоқда (Каргин В. Д. и ҳаммуал., 2016; Абдурахманова Ж.С. ва ҳаммуал., 2015).

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассаси илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган гематология илмий тадқиқот институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № ИТСС-14-2 “Касалликларнинг янги кенг қамровли дастурини клиник амалиётга киритишни ишлаб чиқиш, ташҳис қўйиш, даволаш, ирсий коагулопатияларнинг кенг тарқалган шакллари олдидан олиш” грант лойиҳаси доирасида (2012-2014 й) бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади клиник ва лаборатор белгилар мажмуаси хусусиятларини ҳамда гемофилия билан оғриган беморларда остеопорозни даволаш усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

остеопорознинг тарқалишини, “А” ва “В” гемофилия билан касалланганлар орасида асоратларнинг тузилишини ҳамда хусусиятини аниқлаш, гемофилия билан оғриган беморларда остеопороз ва остеопениянинг биокимёвий белгиларини баҳолаш.

гемофилия билан оғриган беморларда суяк минерал зичлиги (СМЗ)нинг пасайиш даражаси билан остеокальцин ва гомоцистеин таркибидаги остеопорознинг ўзига хос белгилари сифатида ўзаро боғлиқликни аниқлаш.

гемофилия билан оғриган беморларда остеопорозни даволаш усуллари ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида асосий гуруҳ гемофилия билан касалланган 120 бемор: гемофилия “А”-105 (87,5%) ва гемофилия “В”-15 (12,5%); икки гуруҳга бўлинган (ҳар бири 60 бемор) стандарт ва мураккаб антирезорбтив терапия ўтказилган беморлар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида вена қони ва зардоб, суяк денситометрияси натижалари ва рентгенография маълумотлари олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертация ишини бажаришда клиник-биокимёвий (остеокальцин ва гомоцистеин), рентген, ультратовуш денситометрия ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гемофилия “А” ва “В” билан оғриган беморларда VIII ва IX қон ивиш омиллари турига, оғирлигига, ёшига ва ингибиторлари мавжудлигига қараб геморрагик синдром ва ортопедик ҳолатнинг хусусиятлари аниқланган;

илк бор гемофилия “А” ва “В” касалликлари асоратларнинг табиати ва тузилиши геморрагик синдромга, ўринбосар трансфузион даволашга ва мушак-скелет тизимининг бузилишига боғлиқ ҳолда асосланган;

гемартроз давомийлиги ва оғирлик даражаси кўрсаткичлари гемофилияда остеопороз ривожланиш даражасини ортиши ҳамда остеокальцин ва гомоцистеин ортиши орасидаги боғлиқлик аниқланган;

остеопороз билан кечувчи гемофилия билан оғриган беморларда антирезорбтив даво самарадорлиги ва хавфсизлиги баҳоланиб, касалликнинг белгилари камайишига олиб келиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

белгиланган вазифаларни ҳал қилишда ташҳислаш тактикаси ва гемофилия билан оғриган беморларда остеопорозни даволашда дифференциал ёндашув тавсия қилинган;

патологик синишлар сонини сезиларли даражада камайтирадиган остеопорознинг олдини олиш учун профилактика дастурлари ишлаб чиқилган;

гемофилия билан оғриган беморларда артропатия даражасига қараб остеопорозни денситометрик тадқиқ қилиш усули клиник амалиётга тадқиқ этилган;

гемофилия беморларида бисфосфонатлар ва бўғимларни тиклашга қаратилган дори-дармонларни остеопорозни олдини олиш ва тузатиш усуллари сифатида киритиш билан комплекс антирезорбтив терапия заруриятига асосланди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида қўлланиладиган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник-инструментал, лаборатор усуллар ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги, шунингдек, олинган маълумотларни халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар натижалари билан таққосланганлиги, хулосалар ҳамда олинган натижаларнинг асосланганлиги ва уларнинг ишончлилигини ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гемофилия билан оғриган беморлар орасида остеопорознинг тарқалиши, остеокальцин ва гомоцистеин ортиши, суяк тўқималарининг артропатия даражасига қараб денситометрик хусусиятлари, гемофилияда суяк минерал зичлиги (СМЗ) пасайиши остеопороз ривожланиш даражасини ортишини белгилаши ҳамда ишлаб чиқилган даволаш усуллариининг самарадорлиги исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти кўлга киритилган натижалар асосида шакланган амалий тавсияларнинг тадбиқ этилиши, беморларни эрта ташҳислаш ва даволаш режасини тузиш, касалликнинг авж олишини секинлаштиришга олиб келиши билан ифодаланиб, ушбу натижалар ёрдамида гемофилия билан касалланган беморларнинг ҳолатини назорат қилиш, касалхонага даволаниш кунларини камайиши ҳамда эрта ногиронлик юзага келиш хавфини камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифати ва меҳнат қобилиятини яхшилашга эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гемофилия беморларда остеопороз симптомлари комплексини клиник лаборатор хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

гемофилия билан оғриган беморларда остеопения ва остеопорозни эрта ташҳислаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Гемофилия билан оғриган беморларда остеопения ва остеопорозни эрта ташҳислаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2021 йил 4 мартдаги 8н-р/90-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гемофилия касаллигида остеопороз ва остеопения кечишини ва эрта ташҳислашни муқобиллаштириш имконини берган;

гемофилия билан оғриган беморларда остеопения ва остеопорозни кечиши, ташҳислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ва Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2021 йил 10 сентябрдаги 08-09/11827-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши, эрта ташҳислашни, касаллик кечишини башорат қилиш, келиб чиқадиган асоратларни ўз вақтида олдини олишни муқобиллаштириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманларда муҳокама қилинган, жумладан 3 таси халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси халқаро журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, беш боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 100 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан

ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Гемофилия билан оғриган беморларда остеопороз муаммосини ўрганишни замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида остеопороз, гемофилияли беморларда уни ривожланиши, гемофилияли беморларда остеопорозни эпидемиологияси, этиологияси, клиникаси, ташҳислашнинг асосий усуллари ва коррекция қилиш тўғрисидаги умумий маълумотлар тақдим этилган.

Диссертациянинг «**Материаллар ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари ва усуллари ёритилган. Суякни минерал зичлиги (СМЗ), гематологик, коагулологик, биокимёвий, иммуноферментатив ва статистик тадқиқот усуллари тўғрисидаги батафсил маълумотлар келтириб ўтилган.

Тадқиқотга Ўзбекистон Республикаси ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий марказининг гемофилия ва қон тизими депрессияси бўлимида ҳисобда турувчи 1 ёшдан (min) 54 ёшгача (max), бўлган эркак жинсидаги 120 нафар “А” ва “В” гемофилия билан оғриган беморлар киритилган. Текширилганларнинг ўртача ёши 27,5 ёшни ташкил этади.

“А” ва “В” гемофилияли 120 нафар беморлар танлаб олинган бўлиб, улардаги суяк тузилмасида ўзгаришлар, жумладан суякнинг минерал зичлигини пасайиши (остеопороз) аниқланди, улардан 18 ёшдан 45 ёшгача бўлган “А” гемофилияли – 105 (87,5%) беморлар ва “В” гемофилияли -15 (12,5%) беморларни ташкил этади.

Суякларнинг минерал зичлиги (СМЗ) бўйича 120 нафар беморлар иккита – суякларни синиш ҳавфи бўлган (остеопорозли) ва ҳавфи бўлмаган (остеопорозсиз) асосий гуруҳга ажратилди.

Ҳар икки гуруҳ беморлари кичик гуруҳларга бўлинган бўлиб, улардан биринчи кичик гуруҳдаги беморлар фақат стандарт даволашни, иккинчи кичик гуруҳдагилар мажмуавий даволашни қабул қилганлар (1 жадвал).

1-жадвал

Стандарт ва мажмуавий даволашни қабул қилган суяклар синиши ҳавфи бўлган ва ҳавфи бўлмаган беморларни тақсимланишини умумий схемаси

Гуруҳлар	Остеопорозли (n=93)	Остеопорозсиз (n=27)
Стандарт даволаш	40	14
Мажмуавий даволаш	53	13

Ҳар икки тадқиқот гуруҳидаги барча беморларда:

- ✓ Кальций препаратлари (Ca) (500-1000 мг/сут);

- ✓ витамин Д (D) (800-1000 МЕ/сут);
- ✓ бифосфонат (алендронат 6 ойдан 1 йилгача бўлган муддатда ҳафтада 1 марта 70 мг дозада);
- ✓ яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари (ЯҚНД): мелоксикам 15 мг (таблеткалар, per os) ларни қамраб олган стандарт даволаш ўтказилди.

Мажмуавий даволаш қуйидаги компонентларни қамраб олди:

- ✓ Са препаратлари (500-1000 мг/сут);
- ✓ витамин Д (800-1000 МЕ/сут);
- ✓ бифосфонат (алендронат 70 мг ҳафтада бир марта 6 ой давомида);
- ✓ яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари (ЯҚНД): мелоксикам 15 мг (таблеткалар, per os);
- ✓ хондроитин сульфат 6 ой давомида суткада 2-3 марта 500 мг дозадаги таблеткалар;
- ✓ 1 ой давомида В гуруҳ витаминларининг мажмуаси(Витабен) (Витамин В₁ (15 мг) + витамин В₆ (15 мг) + витамин В₆ (15 мг) + витамин В₁₂ (25 мкг) + Пантотен кислотаси (23 мг) + Ниацин (50 мг) + Биотин (200 мкг)) таблеткаларини per os қабул қилиш.

Назорат гуруҳини эркак жинсидаги (донорлар) 20 нафар соғлом шахслар ташкил этди, уларни ўртача ёши $36,7 \pm 1,85$ йилни ташкил этди.

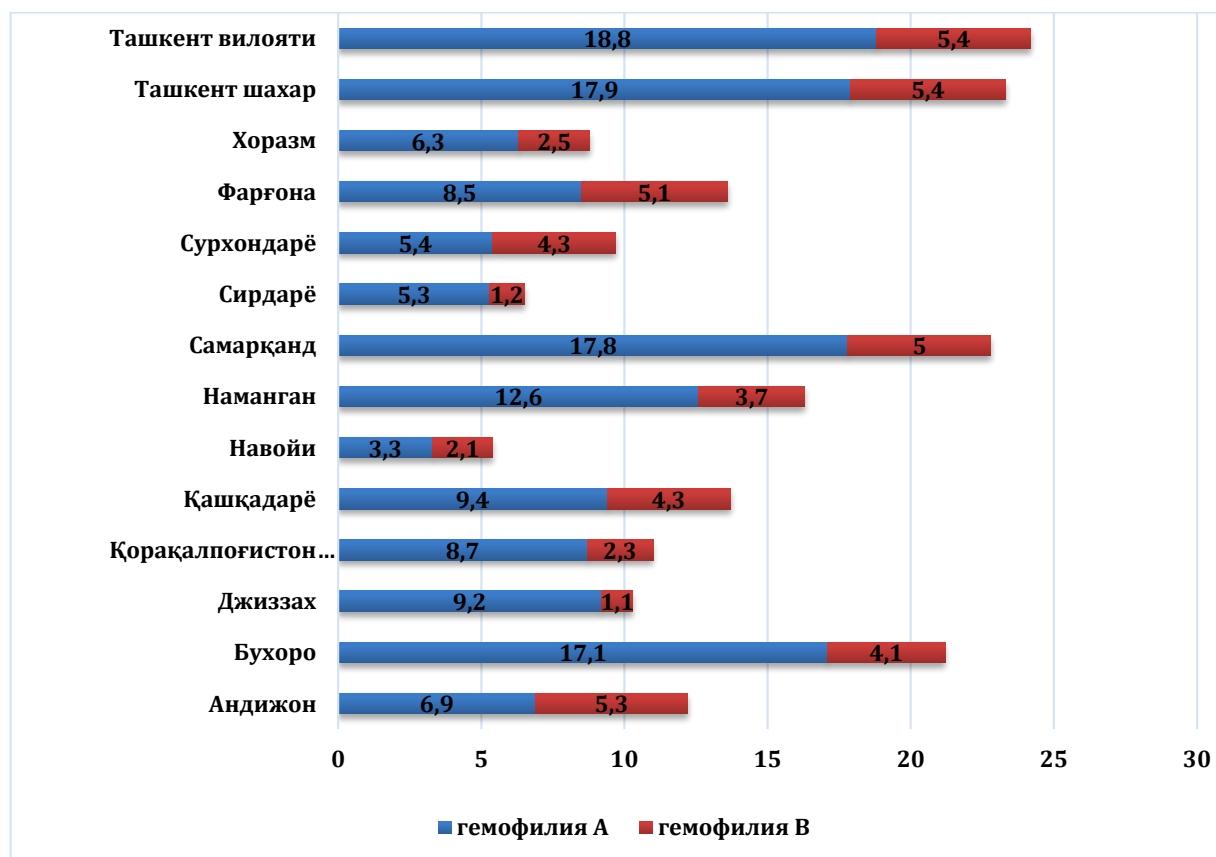
Натижаларни статистик қайта ишлаш Манн-Уитни мезони, «Microsoft Office Excel 2007» ва «Биостатистика 4.03» дастурлари ёрдамида шахсий компьютердаги махсус дастур пакетини қўллаш билан ўтказилди. Статистик ишончлилик мезони бўлиб $p < 0,05$ хизмат қилади.

Диссертациянинг «Гемофилияли беморларда остеопороз маркерларини текшириш натижалари» деб номланган учинчи бобида остеопороз ва остеопениянинг биокимёвий маркерлари, гемофилияли беморларда плазмакоагуляцион гемостаз параметрларини ўрганиш, гемофилияли беморларда суяк тўқимасининг минерал зичлигини ўрганиш, “А” ва “В” гемофилияли беморлардаги асоратлар тавсифи ва тузилмаси, клиник ўзига хосликларини ўрганиш, шунингдек гемофилияли беморларда даволаш ўтказилгунча ва ундан кейин остеопорозни махсус маркерларини ўрганиш, Ўзбекистонда гемофилияли беморлар орасида остеопорозни тарқалишини текшириш натижалари тақдим этилган. Гемофилияли беморларда остеопороз маркерларини ўтказилган текшириш натижаларидаги ўзгаришларининг таҳлили келтирилган.

Гемофилияли текширилган беморлар орасида остеопорозни минтақавий тарқалишини текшириш ўтказилди. Гемофилияли текширилган беморлар республика вилоятлари бўйича нотекис тақсимланган (1 расм).

Фоиз нисбатида гемофилияли беморларнинг энг катта улуши Тошкент шаҳрида (17,9) ва Тошкент вилоятида (18,8%) аниқланди, сўнгра камайиб бориш даражаси бўйича қуйидагича бўлди: Самарқанд шаҳри (18,8%), Бухоро (17,1%), Қашқадарё (9,4%), Жиззах (9,2%), Фарғона (8,5%), Тошкент вилоятлари. Гемофилияни ўртача даражада аниқланиш ҳолатлари Андижон

(6,9%), Наманган (12,6%) вилоятларида, Қорақалпоғистон Республикасида (8,7%) ва Сурхондарё вилоятларида (5,4%). Бунда “А” гемофилияли беморларнинг энг кам кўрсаткичи (4,1-3,3 %) Навоий (3,3%), Сирдарё (5,3%) ва Хоразм вилоятларида (6,3%) аниқланди.

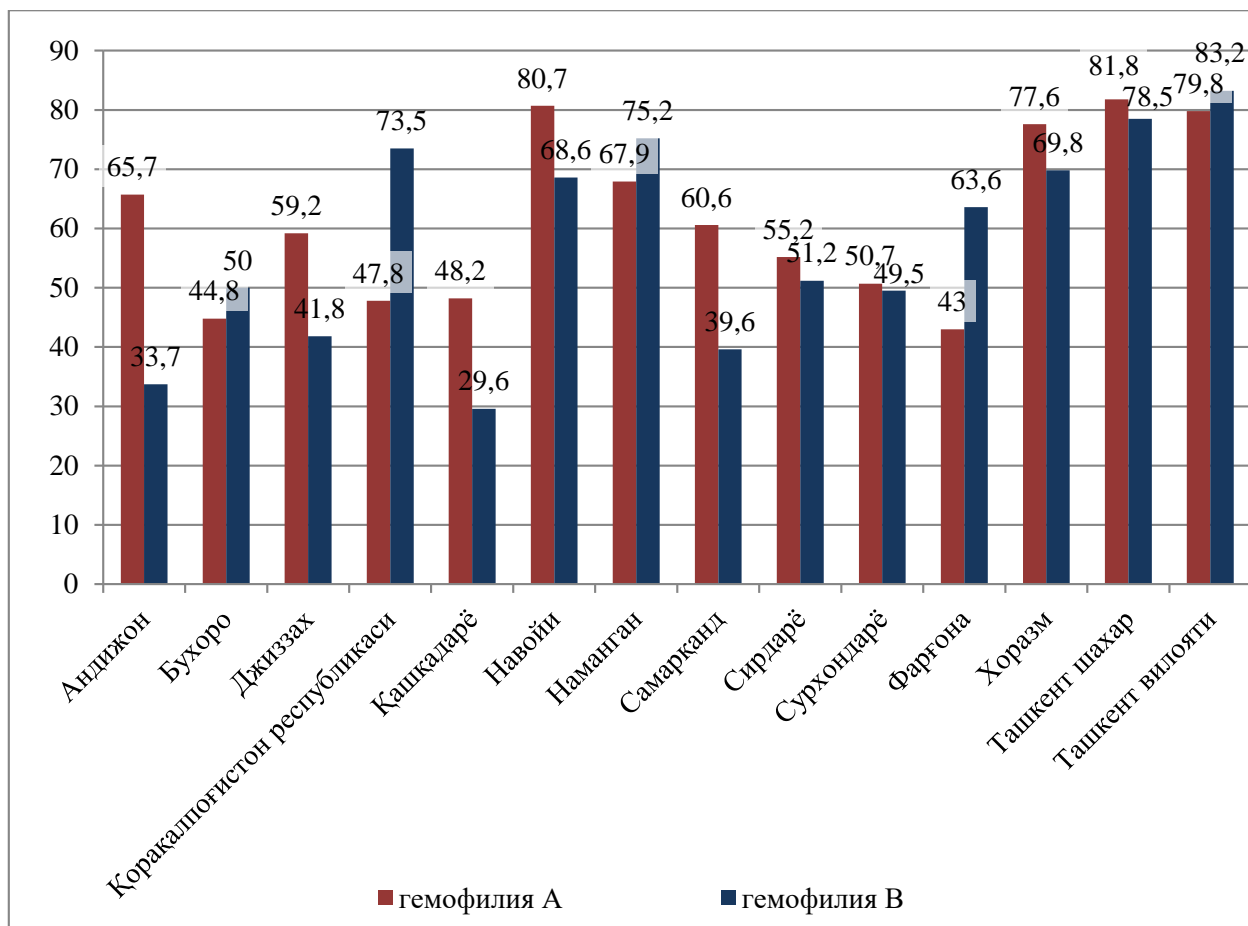


1-расм. Вилоятлар бўйича “А” ва “В” гемофилияли беморларни тақсимланиши (%)

Умуман олганда “В” гемофилияси сезиларли даражада кам миқдорда аниқланди. Бунда гемофилия “В” нинг аниқланиш ҳолатини энг юқори фоизи Тошкент шаҳрида (5,4%), Тошкент вилояти (5,4%), Фарғона (5,1%), Самарқанд (5,0%), Андижон (5,3%), Қашқадарё (4,3%), Бухоро (4,1%), Сурхондарё (4,3%) вилоятларида аниқланди. “В” гемофилия ҳолатини сезиларли даражада кам фоизлари Сирдарё (2,1%), Хоразм (2,5%), Қорақалпоғистон Республикасида топилди (2,3%).

Шунингдек Ўзбекистоннинг турли минтақаларидаги беморлар орасида остеопорозни тарқалиш сонини турли даражаси текширилди (2-расм).

Ўтказилган текширишлар кўрсатдики, остеопороз кўринишида намоён бўлувчи суяк тўқимасини минерал зичлигини пасайишини энг юқори фоизлари Тошкент шаҳрида (81,8%), Тошкент вилоятида (79,8%), Хоразм (77,6%), Навоий (80,8%) вилоятларида ва камайиб бориш даражаси бўйича Наманган (67,9%), Андижон (65,7%), Самарқанд шаҳри (60,6%), Жиззах (59,2%), Сирдарё (55,2%), Сурхондарё (50,7%) ва Қашқадарё (48,2%) вилоятларида ва Қорақалпоғистон Республикасида (47,8%) аниқланди. “А” гемофилиясида остеопороз ҳолатни энг кичик фоизлари Бухоро (44,8%) ва Фарғона (43,0%) вилоятларида аниқланди.



2-расм. Вилоятлар бўйича “А” ва “В” гемофилияли беморлари орасида остеопорозни аниқланиш сони (%)

“В” гемофилиясида остеопороз Тошкент шаҳрида (78,5%), Тошкент вилоятида (83,2%), Қорақалпоғистон Республикасида (73,2%), Наманган (67,9%), Фарғона (63,6%), Хоразм (69,8%) ва Навоий (68,6%) вилоятларида топилди. Шунингдек “В” гемофилиясида остеопороз бошқа вилоятларда ҳам аниқланди: Сурхондарё (49,5%), Сирдарё (51,2%), Самарқанд (39,6%), Бухоро (50,0%), Жиззах (41,8%), Андижон (33,7%), Қашқадарё (29,6%).

Шундай қилиб, истиқомат қилиш жойига боғлиқ ҳолда гемофилияли беморларда остеопорозни тарқалишини ўрганиш кўрсатдики, деярли 50% беморлар Тошкент шаҳрида (81,8%) ва Тошкент вилоятида (83,2%) аниқланди, бу уларни шунингдек бошқа вилоятлардан миграцияси билан боғлиқ. Эҳтимол бу яна шуни кўрсатадики, Тошкент шаҳри ва Тошкент вилоятида истиқомат қилувчиларда, мамлакатнинг узоқ ҳудудларида истиқомат қилувчи аҳолига нисбатан текширувлардан ўтиш учун катта имкониятлар мавжуд. Бир томондан бу уларни ихтисослаштирилган даволаш муассасаларига янада фаол мурожаатлари билан тушунтирилса, бошқа томондан бошқа ҳудудларда истиқомат қилувчилар вақт ўтиши билан Тошкент шаҳри ва Тошкент вилоятига кўчиб ўтади ва шу билан “А” гемофилияси, шу қаторда остеопорозли беморларнинг мутлоқ сони ортади.

Бизлар томонимиздан текширилган беморлар касаллигини клиник кўринишида гемофилия белгилари устунликка эга бўлди. Энг кўп учраган

белги бўлиб шикастланиш (64%) ёки ўз ўзидан (36%) юзага келиши билан боғлиқ бўлган турли орган ва тўқималардан қон кетиши бўлди. Ёш катталаниб борган сари қон кетиш тавсифи ўзгарди: кўпинча узоқ ва кучли қон кетиши кузатилди. Бироқ профуз қон кетишлар катта ёшли беморларда ҳам, болаларда ҳам юзага келди.

Геморрагия энг кўп бўғимларда – 47%, тери ости ва мушакларда – 23% юзага келди. Бурун ва милклардан тез-тез қон кетиши 12,1% кузатилса, гематурия – 6,8%, қорин орти ва меъда-ичаклардан қон кетиши – 8,4% беморларда юзага келди (1-жадвал).

Беморларда таянч-ҳаракат аппаратини шикастланиши жуда ҳам турли туман бўлди: бу асосан бўғимлар, суяк ва мушакларга қон қуйилиши билан намоён бўлади. Одатда бўғимларга биринчи қон қуйилиши қандайдир жароҳатдан сўнг юзага келди. Такрорий гемартрозлар мустақил ҳолда, ҳеч бир сабабсиз, баъзида ҳатто бемор ўрнида ётганида ва уйқусида юзага келади. Бу шу билан тушунтириладики, бўғимга қон қуйилиши натижасида сезиларли ўзгаришлар юзага келади, улар эса ўз холича такрорий геморрагияларни ривожланишга сабаб бўлади.

Бўғимларнинг шикастланишини оғирлик даражасини Е.А. Распопова [1997] томонидан тавсия этилган уч балли тизим бўйича ўтказилди, унга кўра ўткир ва қайталанувчи гемартроз учун 1 балл, сурункали гемосиновит – 2 балл, деструктив-геморрагик остеоартрознинг барча кўринишлари учун – 3 балл қабул қилинди.

Маълумотларнинг таҳлили гемофилияни кечиш оғирлиги ва бўғимларни шикастланиш даражаси ўртасидаги қонуниятни аниқлади. Демак, бир нафар бемор учун бўғимларнинг шикастланишини ўртача сони касалликни оғир шакли, енгил шаклига нисбатан деярли 4 марта юқори бўлди, бир нафар беморга (балларда) бўғимларни шикастланишини оғирлиги енгил шаклда 1,5 мартагача, ўта оғир шаклда эса 12,7 мартагача ортади. Мос ҳолда таянч-ҳаракат аппаратининг дисфункцияси ортади.

Гемофилик артропатиянинг юзага келиши ва ривожланишининг асосий бошланғич механизмларидан бири бўлиб, жароҳат натижасидаги гемартроз ҳисобланади. Унинг аҳамиятини анамнестик маълумотлар – болани юришга ўргатиш давридаги биринчи гемартрозни пайдо бўлиши, кўпроқ энг кўп механик ва статик юкломани бажарувчи бўғимларни (тизза, тирсак, болдиртовон) шикастланиши кўрсатади.

Мазкур бўлимнинг асосий вазифаси гемофилияли беморларда суяк тўқимасининг минерал таркибини пасайишига боғлиқлигини кузатиш бўлиб ҳисобланади.

Одатда, гемофилияли беморларда остеопороз, остеоартроз фонида ривожланади (3-расм).



3-расм. Остеопорозли беморларда суяк тўқимасининг минерал таркибини (СТМ) пасайиши ва артрози

Ўтказилган денситометрия натижалари бўйича ҳар икки гуруҳда СТМнинг сезиларли камайиши олинди. Биринчи гуруҳ учун гемофилияли беморларда суяк массасини камайиш медианаси 61,7%ни ташкил этди (Т-мезон 3,0 SD ни ташкил этди), иккинчи гуруҳда эса - 62,3% (Т-мезон 2,8 SDни ташкил этди).

Бу соғлом популяциядаги суяк тўқимасининг ёшга боғлиқ бўлган массаси билан солиштириш бўйича гемофилияли беморлар суякларида остеопоротик жараёнларни сезиларли пайдо бўлишидан гувоҳлик беради. Гемофилияли беморларда остеопорозни ривожланишида биринчи ўринда гемофилик артропатия билан боғлиқ бўлган касалликларнинг белгилари чиқади.

Гемофилияли беморларда коагулологик ҳолатини аниқлаш учун 3- та ҳар хил турдаги гуруҳлар (текширилганлар сони бўйича) вакилларида коагуляцион кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили ўтказилди: 1-гуруҳ – соғломлар (20 донорлар), 2-гуруҳ – 100 гемофилия “А” билан оғриган беморлар, 3-гуруҳ – 20 гемофилия “В” билан оғриган беморлар.

2- ва 3- гуруҳларга 1-3% чегарасидаги VIII ва IX омиллар даражасида касалликни оғир шакли билан оғриган беморлар киритилди.

Бизлар томонимиздан кузатилган “А” ва “В” гемофилияли барча беморларда капилляр қоннинг ивиш вақти бузилган (10 дақиқадан ортиқроққа ошган) ва уларни статистик қайта ишлашни имкони бўлмади (унинг меъёрий кўрсаткичларида $235,16 \pm 9,12$ с) (2-жадвал).

“А” ва “В” гемофилияли беморларда плазма-коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткичлар:	Соғлом, (n=20) 1-гурух	Гемофилия «А», (n=105) 2-гурух	Гемофилия “В”, (n=15) 3-гурух
Тромбоцитлар сони, ×10 ⁹ /л	214,3±5,3	210,2±3,2 p ₂₋₁ >0,05	216,5±7,7 p ₃₋₁ >0,05, p ₂₋₃ >0,05
Қонни ивиш вақти, с	6,0±0,2	более 10 мин 17,1±0,4	более 10 мин 15,3±1,24
АПТВ, с	40,2±0,5	112,7±2,9 p ₂₋₁ <0,001	108,6±7,43 p ₃₋₁ <0,001, p ₂₋₃ >0,05
ПТИ, %	99,9±2,3	89,2±2,2 p ₂₋₁ <0,001	91,9±6,35 p ₃₋₁ <0,05, p ₂₋₃ >0,05
Фибриноген, г/л	3,22±0,12	3,99±0,10 p ₂₋₁ <0,001	3,87±0,28 p ₃₋₁ <0,001, p ₂₋₃ > 0,05
Тромбинланиш вақти, с	14,0±0,34	13,6±0,32 p ₂₋₁ >0,05	13,2±0,98 p ₃₋₁ >0,05, p ₂₋₃ >0,05
VIII омил (%)	94,8±5,1	1,6±0,04 p ₂₋₁ <0,001	86,5±5,57 p ₃₋₁ >0,05, p ₂₋₃ >0,05
IX омил (%)	79,6±3,9	62,1±1,5 p ₂₋₁ >0,05	2,1±0,16 p ₃₋₁ >0,05, p ₂₋₃ >0,05

Изох: p₂₋₁, p₃₋₁ – назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик коэффиценти; p₂₋₃ и p₂₋₁–киёсий гуруҳга нисбатан ишончлилик коэффиценти.

2 ва 3 гемофилияли беморларнинг скрининг коагулограмма кўрсаткичлари қонни ивишини I фазасида прокоагулянтлар (VIII ва IX омиллар) танқислиги ҳисобига ички йўналиш орқали яққол намоён бўлган гипокоагуляция бўйича гувоҳлик беради.

2- ва 3- гуруҳ беморларида АПТВ 70 дан 200 секундгача ва ундан юқори чегараларда бўлди (меъёрда 40,2±0,34 с) (p₂₋₁<0,001, p₃₋₁<0,001). Яъни, “А” ва “В” гемофилияли беморларда АПТВ маълумотлари бўйича қонни ивиш вақти меъёрдан 2-5 марта юқори бўлди.

Барча учта гуруҳ беморларида протромбин индексининг кўрсаткичлари, гарчи назорат билан солиштиришда ишончли равишда ўзгарган бўлса ҳам (1-гуруҳ) (p₂₋₁< 0,001, p₃₋₁< 0,001, мос ҳолда), меъёр чегарасида қолди.

Худди шу ҳолат мос равишда “А” гемофилияли (p₂₋₁<0,001) ва “В” гемофилияли (p₃₋₁<0,001) беморларга ҳам таълуқли бўлди. Мазкур кўрсаткичнинг ўртача статистик белгилари меъёрий белгилар диапазонида жойлашди ва қиёсий гуруҳдаги ўзгаришлар ишончли бўлмади (p₃₋₁<0,001).

Ҳар икки гуруҳдаги беморларда тромбин вақтининг ўртача белгиси назоратдан фарқ қилмади (млс ҳолда p₂₋₁>0,05, p₃₋₁>0,05). Яъни, қоннинг КИВ

ва АПТВ умум коагуляцион потенцилини тавсифловчи кўрсаткичларини ўзгариши бўйича “А” ва “В” гемофилиясига шубҳа қилиш мумкин.

“А” ва “В” гемофилия беморларида F-VIII ва F-IX даражасини таҳлилини кўрсатишича натижалар назорат белгиларидан деярли 90 мартадан ошди (мос холда $p_{2-1} > 0,05$ ва $p_{3-1} > 0,05$).

Шундай хулоса қилиш мумкинки, “А” ва “В” гемофилияли беморлар қонини коагуляцион потенциални баҳолаш учун хос бўлган лаборатор белгилари бўлиб капилляр қоннинг ивиш вақти ва парциал тромбoplast вақтни фаоллаштириш, шунингдек FVIII ва FIX даражаларини миқдорий аниқлаш ҳисобланади.

Бизлар томонимиздан “А” ва “В” гемофилияли беморлар периферик қонининг кўрсаткичлари ўрганилди. Тадқиқот натижалари бўйича беморлардаги эритропоэз кўрсаткичлари “А” гемофилияли беморларда эритроцитлар миқдорини камайиши билан тавсифланди ва $2,88 \pm 0,75 \times 10^{12}/л$ ни ташкил этди, бу назорат гуруҳи билан солиштириш бўйича ишончли пасайиш демакдир (3-жадвал).

3-жадвал

“А” ва “В” гемофилияли беморларининг периферик қон кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	Назорат (n=20)	Гемофилия «А» (n=105)	Гемофилия “В” (n=15)
Гемоглобин, г/л	120,7±0,6	92,3±1,09 ¹	98,6±3,38 ^{1,2}
Эритроцитлар, $\times 10^{12}/л$	4,2±0,05	3,75±0,05 ¹	3,8±0,12 ^{1,2}
Ранг кўрсаткич	0,86±0,01	0,74±0,01	0,78±0,02
Ретикулоцитлар	5:1000 5,0±0,63	7:1000 ¹ 7,2±0,24	5:1000 5,2±0,61
Тромбоцитлар, $\times 10^9/л$	233,5±6,2	225,3±3,6	215,4±6,3
Лейкоцитлар, $\times 10^9/л$	4,7±0,3	5,42±0,15	6,01±0,42
Таёқча ядроли нейтрофиллар, %	2,1±0,26	2,36±0,12	2,6±0,36
Сегмент ядроли нейтрофиллар, %	65,0±1,4	59,2±0,6	60,1±2,0
Эозинофиллар, %	2,0±0,38	2,3±0,16	3,02±0,52
Базофиллар, %	0,2±0,06	0,02±0,010	0,29±0,07
Лимфоцитлар, %	26,2±1,4	32,0±0,6	29,1±1,7
Моноцитлар, %	4,5±0,4	4,2±0,2	4,8±0,5
Плазматик хужайралар, %	0,1±0,04	0,03±0,01	0,1±0,05
ЭЧТ, мм/соат	4,22±0,23	8,6±0,26	7,2±0,9

Изох: “А” ва “В” гемофилияли 1-назорат белгилари ва 2-гуруҳ белгилари билан солиштириш бўйича фарқлар ишончли ($P < 0,05$).

“В” гемофилияли беморларда эритроцитлар миқдори $3,08 \pm 0,15 \times 10^{12}/л$ ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса эритроцитлар миқдори

$4,22 \pm 0,37 \times 10^{12}/л$ га тенг бўлди. Гемофилияли беморларда камқонликнинг оғир даражаси кўпинча гемофилиянинг оғир шакли билан оғриган ва анамнезида турли геморрагик синдромларга эга бўлган беморларда ташхисланди.

Тадқиқот натижалари кўрсатдики, гемофилиянинг оғир шаклида кўпинча оғир даражадаги постгеморрагик ва темир танқислик камқонлиги қайд этилади.

Тадқиқот олиб бориш жараёнида гемофилияли беморлар суякларининг метаэпифизларида остеопения ва остеопорозни ривожланиш ҳавф омилларидан ташкил топган, қон зардобадаги кальций (Са) ва бошқа биокимёвий таҳлил параметрларининг миқдори аниқланди.

Демак, суякларини синиш ҳавфи бўлган гемофилияли беморларда, умумий ва ионланувчи кальций миқдори, остеопорозсиз беморларга нисбатан мос ҳолда 20,0% ва 14,2% ($p_1 < 0,0001$) юқори бўлди, фосфор миқдори эса синиш хавфсиз бўлган гемофилик-беморларга нисбатан 22,9% ($p_1 < 0,01$)га кам бўлди.

Шунингдек синиш хавфи мавжуд бўлмаганда, ишқорий фосфатазанинг янада юқори фаоллиги қайд этилди, бу суяклар метаболизмида асосий аҳамиятга эга бўлган фермент тизимни камайиб кетишини кўрсатади. Бунда шунини таъкидлаб ўтиш лозимки, ҳар икки қиёсий гуруҳларда ишқорий фосфатазанинг миқдори физиологик меъёрлар чегарасида бўлди. Демак, остеопорозли беморларда ишқорий фосфатазанинг миқдори 8,8% га паст бўлди ($p_1 < 0,05$).

Витамин Д даражасини тадқиқ қилиш остеопорозни мавжуд бўлиши ёки бўлмаслиги аниқланган гуруҳлар ўртасидаги унинг концентрациясида статистик аҳамиятли ўзаро алоқа мавжуд эмаслигини кўрсатди.

Суяк тўқимасининг турли минерал зичлиги бўлган гемофилияли беморлар гуруҳини қиёслаш натижасида олинган маълумотлар, суяк метаболизмининг асосий биокимёвий индикаторлари даражасида аҳамиятли фарқлар мавжудлигини кўрсатди.

Даволаш самарадорлигини ўрганиш кўрсатдики, бошиданок суяклар синишининг юзага келиш хавфига эга бўлган остеопорозли беморларнинг кичик гуруҳида (II кичик гуруҳ) ўтказилган стандарт антирезорбтив даволаш курсидан кейин суяклар метаболизмини тавсифловчи биокимёвий таҳлил кўрсаткичлари даволашгача бўлган кўрсаткичлар билан солиштирилганда статистик аҳамиятли бўлди (4-жадвал).

Демак, даволашдан кейин 6 ой ўтиб, қон зардобадаги умумий кальций концентрацияси 20,8% га паст ($p_1 < 0,0001$), ионланувчи кальций – 24,8% га паст бўлди, бу вақтда эса фосфор худди ишқорий фосфатаза каби миқдори – 24,3% га юқори ($p_1 < 0,0001$), ишқорий фосфатаза эса 52,5% га ортиқ бўлди. Шунингдек витамин Д миқдорини янада юқори 78,2% ($p < 0,0001$) бўлиши қайд этилди.

**Стандарт антирезорбтив даволашгача ва ундан кейин остеопорозли
гемофилия беморларида биокимёвий таҳлил натижалари (M±m)**

Кўрсаткичлар	Остеопорозли		t	p	95% CI:
	Дастлабки кўрсаткичлар, n=93	Даволашдан сўнг 6 ой ўтиб (стандарт даволаш) n=40			
Са, ммоль/л (2,15-2,55)	2,5±0,05*	1,9±0,04*	7,43	<0,0001	0,44 – 0,76
Са ²⁺ , ммоль/л (1,03-1,29)	1,37±0,01*	1,03±0,02	16,92	<0,0001	0,30 – 0,38
Р, ммоль/л (0,81-1,62 ммоль/л)	3,7±0,08*	4,6±0,10	-6,5	<0,0001	-1,17 - - 0,63
ИФ, Ед/л (U/L) (м: 80-306/ ж: 64-306)	249,3±5,0*	380,3±10,2	- 12,93	<0,0001	-151 – -111
Вит Д, нг/мл (30.00-100.00)	13,3±0,3	23,7±0,7	- 16,07	<0,0001	-11,68 – - 9,12

Изох: * – I гуруҳдан олинган якуний маълумот натижалари билан солиштирилганда фарқлар ишончлилиги.

Кальций миқдорини янада камлиги суяк метаболизмининг маркерларини сақланишидаги фарқларни, мазкур микроэлементни суяк тўқимаси таркибига янада жадал киритилиши билан фарқ қилади.

Фосфор миқдорини ортишини суяк метаболизмидаги микроэлементлар миқдорини вақтинча юзага келадиган дисбаланси билан тушунтириш мумкин, бу шунингдек, балки даволаш курси ўтказилгандан кейин келиб тушган витамин Д билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Юқорида баён этилган фарқлар ўтказилган даволаш курсидан кейинги маълум даражадаги дисбаланси мавжудлиги тўғрисида гувоҳлик беради. Бунда ҳар икки гуруҳда текширилган кўрсаткичларнинг белгилари референс диапазон чегараси доирасида жойлашади. Текширилганлар қонида кузатилган минерал моддаларнинг юқори миқдори вақтинчалик бўлиб ҳисобланади ва минерал моддаларнинг латент танқислигини олдиндан белгиланиши билан боғлиқ бўлган, микроэлементларни ўзлаштирилиши, тўйинганлигидаги фарқлар билан боғлиқ бўлади. Юқори даражада ўзлаштириш фонида олиб борилган даволаш беморлар қонида микроэлементлар, ишқорий фосфатаза ва витамин Д ни янада юқори даражаси билан боғлиқдир. Бунда шунингдек гемофилияли беморлар гуруҳида текширилган моддалар концентрациясини қонида худди шундай ортишини келтириб чиқармайдиган ҳолатлари ҳам мавжуд.

Даволашдан олдин ва кейин текширилган кичик гуруҳлардаги биокимёвий таҳлил натижалари кўрсатдики, СТМни пасайиши, остеопорозсиз, синишлар хавфи бўлмаган гемофилияли беморларда статистик аҳамиятли фарқлар қайд этилди.

Даволашдан кейинги беморлар гуруҳида умумий кальций концентрацияси 15% ($p_1 < 0,0001$) га ошиб статистик аҳамиятли бўлди, ионланган кальций эса – 20,8% га ошди, даволашдан сўнг фосфорнинг миқдори статистик аҳамиятсиз бўлди ($p_1 > 0,05$). Ишқорий фосфатазанинг фаоллиги ошди ва суяк синиши хавфи бўлган гемофилияли беморларга нисбатан 48,6% ($p_1 < 0,0001$) кўтарилди, бу суякда метаболизм жараёнлари фаоллигини ошиши ва суяк тўқимасини қайта қурилишидан гувоҳлик беради.

Витамин Д миқдори шунингдек ўтказилган, уни киритилиши буюрилган стандарт даволаш курсидан сўнг ошди ва даволашгача бўлганга нисбатан 71,2% ($p_1 < 0,0001$) га юқори бўлди, бу биринчи навбатда даволаш вақтида уни ташқаридан киритилиши билан боғлиқдир.

Стандарт антирезорбтив даволаш ўтказилгунча ва ундан кейин суяк синишларининг хавфи ва остеопорозли гемофилия беморларида натижаларни қиёслаш ўтказилди.

Ўтказилган даволашлар қон зардобида умумий кальций даражасини ортишига олиб келди: даволашдан сўнг кальцийнинг концентрацияси, дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 10,5% ($p_1 < 0,0001$) юқори бўлди. Бунда фосфорнинг концентрацияси аҳамиятли ўзгаришга учрамади. Фақат, остеопорозсиз гемофилияли беморлар қонида фосфор миқдорини ортиш тенденцияси қайд этилди. Шу билан бир вақтда ишқорий фосфатаза 6,9% ($p_1 < 0,05$)га аҳамиятли ортиши қайд этилади, бу умуман метаболизмни фаоллаштиришдан ва қисман суяк тўқимасида метаболит фаолликни ортишидан гувоҳлик беради.

Шунингдек даволашгача бўлган остеопорозли гемофилия беморларининг кичик гуруҳи билан солиштириш бўйича, витамин Д концентрациясини ($p_1 > 0,05$), статистик аҳамиятсиз ортиш тенденциясини кузатилади.

Шунингдек мажмуавий даволаш ўтказилишидан олдин ва кейин суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморлар қонининг биокимёвий кўрсаткичларини қиёсий таҳлили ўтказилди.

Даволаш мажмуасини қабул қилгандан сўнг суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморларда умумий кальций даражаси 22,1% га юқори ($p < 0,05$), ионлангани эса 8,2% га юқори бўлди. Даволаш мажмуаси ўтказилгандан сўнг зардобдаги фосфор концентрацияси 7,9% га ошди.

Ишқорий фосфатаза концентрацияси сезиларли, 49,8% ($p < 0,05$) га ошди, бу даволаш мажмуаси ўтказилгандан сўнг суяк тўқимасида ремоделирланиш жараёнлари фаоллигини ошганлигини кўрсатади.

Даволаш мажмуаси ўтказилгандан сўнг суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморларда Д витаминининг концентрацияси 2,2 мартага

($p < 0,05$) ошди, бу ҳам шунингдек суяк тўқимасини шакллантиришда ижобий кўрсаткич бўлиб ҳисобланади.

Умуман олганда ўтказилган даволаш мажмуаси суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморларда суяк метаболизмининг асосий кўрсаткичлари ҳолатига ижобий таъсир кўрсатди.

Шунингдек мажмуавий антирезорбтив даволаш ўтказилишидан олдин ва кейин, суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморлар қонининг биокимёвий кўрсаткичларини қиёсий таҳлили ўтказилди (5-жадвал).

Демак, қон зардобида умумий кальцийни 20,0% ($p < 0,05$)га, ионланган кальцийни – 9,3% ортиши қайд этилди. Қон зардобидаги фосфорнинг даражаси 32,4% ($p < 0,05$) га кўтарилди.

5-жадвал

Даволаш мажмуаси ўтказилишдан олдин ва кейин остеопорозли гемофилия беморларида биокимёвий таҳлил натижалари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Остеопорозсиз		t	p	95% CI:
	Дастлабки кўрсаткичлар, n=93	Даволаш мажмуасидан сўнг 6 ойдан кейин, n=53			
Са, ммоль/л (2,15-2,55)	2,5±0,05*	1,7±0,03*	11.42	<0,0001	0.66 – 0.94
Са ²⁺ , ммоль/л (1,03-1,29)	1,37±0,01*	0,95±0,02	20.93	<0,0001	0,38 – 0,46
Р, ммоль/л (0,81-1,62 ммоль/л)	3,7±0,08*	4,9±0,06	- 10.40	<0,0001	-1.43 -- 0.97
ЩФ, Ед/л (U/L) (м: 80-306/ ж: 64-306)	249,3±5,0*	408,5±9,2	-16.6	<0,0001	-178.2 -- 140.2
Вит Д, нг/мл (30.00-100.00)	13,3±0,3	24,0±0,7	- 16.20	<0,0001	-12.01 -- 9.40

Изох: * – I гуруҳдан олинган дастлабки маълумот натижаларини қиёслашда фарқлар ишончлилиги ($p_1 < 0,05$).

Шунингдек витамин Д концентрацияси ҳам ўзгарди, у 80,5% га ёки 1,8 мартага ошди ($p < 0,05$). Резорбтив даволаш мажмуаси ўтказилгандан сўнг суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморларда ишқорий фосфатазининг фаоллиги 1,6 мартага ($p < 0,05$) ошди, бу суяк тўқимасини ремоделирланиш фаоллигини ортишини кўрсатади ва мос ҳолда танланган даволаш самарадорлигидан гувоҳлик беради.

Шундай қилиб, антирезорбтив даволаш мажмуасини ҳам, стандарт даволашни ўтказишдан олдин ва кейин ҳам остеопорозли ва гемофилияли беморларда асосий биокимёвий кўрсаткичларни ўзгариши кузатилди.

Бироқ таркибида бўғинлар функциясини тиклашга қаратилган, қўшимча равишда хондроитин-сульфат ва В гуруҳ витаминлар мажмуасини сақлаган

препаратлар билан мажмуавий даволаш ўтказилгандан сўнг асосий биокимёвий кўрсаткичларни тикланиши, стандарт антирезорбтив даволаниш ўтказилганига нисбатан сезиларли даражада намоён бўлди.

Остеопорозда стандарт биокимёвий маркерлардаги ўзгаришларни етарли даражада ўрганилганлигига қарамасдан, гемофилия фониди суякнинг минерал зичлигини пасайишини янги нотипик маркерларини тадқиқ қилиш тўхтагани йўқ. Демак, беморлар қонида гомоцистеин миқдорини тадқиқ қилишнинг аҳамияти анчадан бери гемофилия муаммоси билан шуғулланувчи тадқиқотчиларнинг ўрганиш предмети бўлиб ҳисобланади. Ўрнатилдики, гемофилияли беморларда гомоцистеин даражасини ортиши шартли-соғлом шахсларга нисбатан солиштириш бўйича статистик аҳамиятли юқори бўлди.

Маълумки, гемофилияда гипергомоцистеинемия йўлдош омиллардан бири бўлиб ҳисобланади. Бунда синишни юзага келиш хавфи юқори бўлган гуруҳда, синиш хавфини юқори бўлмаган гуруҳдаги беморларга солиштириш бўйича гомоцистеиннинг ўртача даражасини ортиш тенденцияси кузатилади.

Адабиёт маълумотлари бўйича маълум бўлдики, гомоцистеиннинг ортган даражаси нафақат суяклар қон айланишини пасайишига олиб келади, шунингдек суяклардаги биокимёвий хусусиятларга таъсир этиш қобилиятига эга. Ҳозирги вақтга келиб, муаллифлар берган маълумотлар бўйича остеопорозни юзага келишида хавф маркерлари маълум бўлди. Gjesdal S.G. et al. берган маълумотларга кўра гомоцистеин даражасидаги силжишлар, остеопорозни хавф омили бўлиб ҳисобланиши мумкин.

Бизлар олиб борган тадқиқот маълумотлари бўйича суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморларда, синишни юзага келиш хавфи юқори бўлган беморларга нисбатан солиштириш бўйича остеокальцинни янада юқори даражаси ва гомоцистеинни янада паст даражаси аниқланди.

Синиш хавфи юқори бўлган беморлар қон зардобиди остеокальцин миқдори суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморларга нисбатан 22,8% га юқори бўлди ($p < 0,05$). Шу билан бир вақтда суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилик беморлар гуруҳига нисбатан синишни юзага келиш хавфи юқори бўлган беморларда гомоцистеин 21%га юқори бўлди ($p < 0,05$).

Ҳар икки гемофилияли гуруҳ беморларида остеопорозни стандарт даво курси 4 ҳафтадан 8 ҳафтагача бўлган даврда кальций (Ca) ҳар куни 1000 мг ва витамин Д (D) препаратлари 800 минг таъсир бирлик дозада берилди (6-жадвал).

Суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморларда суяк тўқимаси метаболизмини асосий кўрсаткичларини қиёслаш ўтказилди. Стандарт даволаш қабул қилган суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморлар гуруҳида даволаш курси ўтказилгандан сўнг остеокальцин даражаси 13,9% ($p > 0,05$) га ошди. Стандарт даволаш курсидан сўнг гемофилияли беморларда кузатилган гипергомоцистеинемия пасайди. Демак, суяк синиши хавфи бўлмаган беморларда даволашдан сўнг қон зардобиди гомоцистеин миқдори пасайиб 13,0% ни ташкил қилди ($p > 0,05$).

Умуман олганда олинган натижалар адабиёт маълумотларини рад этмайди ва уларга мос келади. Демак тадқиқотчилар берган маълумотлар бўйича аниқландики, суякларни остеопоротик синишини юқори хавфи бўлган беморларда, суяк синиши хавфи бўлмаган гемофилияли беморларга нисбатан мазкур кўрсаткични пасайиши кузатилди.

Ушбу ўзгаришлар ўтказилган стандарт даволашни паст самарадорлиги тўғрисида гувоҳлик бериши мумкин. Шунингдек даволашдан кейинги сезиларсиз ўзгаришлар, ушбу даво чораларига нисбатан сезиларсиз даражадаги эҳтиёж билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу ушбу тоифа беморларида суякларни синиш хавфини мавжуд эмаслигини кўрсатади.

Суяк синишини юзага келиш хавфи юқори бўлган гемофилияли беморларда бошиданок суяк тўқимасининг асосий метаболизми бўлган – остеокальциннинг янада паст даражаси кузатилди (6-жадвал).

6-жадвал

Даволашдан олдин ва кейин стандарт даволаш қабул қилган остеопорозли гемофилия беморларида суяк метаболизми маркерларининг кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткичлар	Суяк остеопорози бўлган гемофилияли беморлар (стандарт даволаш)		t	p	95% CI:
	Даволашгача, n=93	Даволашдан сўнг, n=40			
Остеокальцин, нг/мл (11.00 - 43.00)	12,2±0,3	14,5±0,5	4,09	<0,0001	-3,41 - -1,19
Гомоцистеин, пмоль/л (0.00 - 10.00)	19,6±0,4	16,1±0,5	5,05	<0,0001	2,13 - 4,87

Изоҳ: худди №4 жадвалдагидек

Стандарт даволаш ўтказилгандан сўнг суяклар синишни юзага келиш хавфи юқори бўлган беморлар қонидаги остеокальцин даражаси, дастлабки белгилар билан солиштириш бўйича аҳамиятсиз равишда 18,9%га юқори бўлди (p >0,05).

Ўтказилган стандарт даволаш курсидан сўнг суяк синишини юзага келиш хавфи юқори бўлган гемофилик беморларда гомоцистеинни кузатиладиган юқори белгиси, даволашгача нисбатан 17,9% (p >0,05) аҳамиятсиз равишда паст бўлди.

Синиш хавфи юқори бўлган беморларда таркибга киритилган компонентларга бўлган талаб юқори бўлди, бу суяк тўқимаси метаболизмининг асосий маркерларида яққол намоён бўлган ўзгаришларни тушунтириши мумкин.

Бисфосфонатлар гуруҳига кирувчи алендрон кислоталар, «Остеогенон» ва хондропротектив дори воситалари билан ўтказилган мажмуавий даволаш стандарт даволашга нисбатан суяк тўқимасининг метаболик фаоллик

Ўзгаришларига янада сезиларли таъсир кўрсатишига имкон беради, бу суяк метаболизми маркерлари белгиларини ўзгаришлари билан тасдиқланади.

Демак, алендрон кислота билан даволаш курси қабул қилгандан сўнг қон зардобдаги остеокальцин миқдори, дастлабки белгиларга нисбатан 22,2% га юқори бўлди ($p < 0,05$).

Таркибида алендрон кислота сақлаган бисфосфонатлар гуруҳига кирувчи дори воситалари билан мажмуавий даволаш курси ўтказилгандан сўнг, суяк синишларининг хавфсиз гемофилияли беморларда кузатиладиган гомоцистеинемия тўғриланди. Даволашдан сўнг гомоцистеиннинг концентрацияси 42,6% га паст бўлди. Бисфосфонатлар, остеогенон ва хондропротектив дори воситалари билан даволаш янада юқори самарадорликни кўрсатди, бу ўтказилган даволашнинг патогенетиклиги билан боғлиқ.

Суяклар синиши хавфи бўлган гемофилияли беморларда шунингдек В гуруҳ витаминлар мажмуаси ва хондропротектив дори воситалари қўшимча киритилган мажмуа билан даволаш ўтказилди (7-жадвал).

7-жадвал

Даволашдан олдин ва кейин антирезорбтив даволаш мажмуасини қабул қилган остеопорозли гемофилияли беморларда суяк метаболизми маркерларини текшириш натижалари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Остеопорозли гемофилияли беморлар (мажмуавий даволаш)		t	p	95% CI:
	Даволашгача, n=93	Даволашдан сўнг, n=53			
Остеокальцин, нг/мл (11.00 - 43.00)	12,2±0,3	23,5± 0,7	17,11	<0,0001	-12,61 - -9,99
Гомоцистеин, пмоль/л (0.00 - 10.00)	19,6±0,4	7,1±0,4	20,49	<0,0001	11,29 - 13,71

Изоҳ: худди 4 жадвалдагидек.

Синиш хавфи ва гемофилияли беморларда суяк метаболизми маркерларини ортиши энг аҳамиятлидир. Антирезорбтив даволаш мажмуасини қўлланилганда, юқори бўлган остеокальцин кўрсаткичи меъёрлашди ва гомоцистеинурияни намоён бўлиши бартараф килинди.

Ўтказилган даволаш курсидан сўнг остеокальцин концентрацияси 68,0% ($p < 0,05$) га юқори бўлди.

Синиш хавфи бўлган беморларда ўтказилган даволаш мажмуасидан кейин қонидаги гомоцистеин миқдори 53,1% ($p < 0,05$) га пасайди, бу олиб борилган даволаш самарадорлигидан гувоҳлик беради.

Бунда алендрон кислота билан ўтказилган даволашдан сўнг суяклар синиши хавфини мавжуд бўлиши ва мавжуд бўлмаслиги бўлган беморлардаги белгилар ўртасидаги аҳамиятли фарқлар амалий жиҳатдан

мавжуд эмаслигини таъкидлаш зарур, бу эса ўтказилган даволашнинг юқори самарадорлигидан гувоҳлик беради.

Жаҳоннинг турли минтақаларида ўтказилган тадқиқотлар гемофилияда суяк тўқимасида ўзгаришлар мавжудлигини тасдиқлайди. Тадқиқотчилар томонидан кузатилган СТМни пасайиши билан бирга кузатиловчи суяк тўқимасидаги деструктив ўзгаришлар одатда бўғин олди жойлашувига ва гемартрозни қайталанишли алоқаларига эга бўлади.

Федоров Д.В. ва Климова Е.Е. (2007, 2009) томонидан олиб борилган тадқиқотлар организмдаги ишқорий фосфатаза фаоллиги ва кальцийнинг ўзгаришларини тасдиқлайди. Жумладан гемофилияли беморларни текшириш кальцийурияни мавжудлигини ва пешобдаги ишқорий фосфатаза фаоллигини мавжудлигини кўрсатди, буни гемофилияда буйракларни шикастланиши билан боғланади.

Австралиядаги яқинда бўлиб ўтган бир қатор ҳодисалар кетма -кетлиги кўрсатдики, гемофилияли бемор болалар назорат гуруҳидаги соғлом шахсларга нисбатан суяк тўқимасининг янада паст зичлиги ёки остеопенияга эга бўлиши мумкин. Бу кашфиёт беморлар ва уларнинг шифокорлари ўртасида гемофилияли болалар ёки ёшлар ўртасида остеопорозни олдини олиш ва остеопенияни даволаш учун бисфосфонатлардан фойдаланишни тўғрилиги ҳақида ишончсизликка олиб келди. Амалий жиҳатдан бир қатор тадқиқотлар тасдиқладик, гемофилия билан касалланган баъзи беморлар паст бўйли, тана оғирлигини паст, кам даражадаги жисмоний фаоликка эга бўлди, бу эса янада паст, тиғиз суяк массасига боғлиқ.

Мазкур омилларнинг баъзилари, суяк массаси жуда бўлмаган ҳолатларда турғун бўлиши лозим бўлган 20 ёшдан 50 ёшгача бўлган даврда суяк массасини йўқотилишини тезлаштириши мумкин.

Бироқ буларни гемофилияли беморларга таълуқли эканлиги тўғрисидаги ишончли маълумотлар ҳали тасдиқланмаган. Физик юктамаларни қўллаш билан олиб бориладиган даволаш, физиодаволаш ва бўғинлари шикастланган беморларни ремобилизация қилиш учун жарроҳлик усули, шунингдек ҳар қандай ёшдаги барча беморлар учун кальций ва витамин D дан фойдаланишни тавсия этиш мумкин.

Суякларнинг тиғиз массасини пастлигида антирезорбтив препаратлар (одатда бисфосфонатлар) билан даволаш тавсия этилмайди, у акс ҳолда 20 ёшдан 50 ёшгача бўлган беморларда қўллаб қувватланади. Бошқа томондан, антирезорбтив даволаш мажмуасини шахсийлаштириш асосида ўтказиш СМТ ўлчашларини кетма кетлиги билан тасдиқланган суяк массасини тезда йўқотилиши бўлган беморлар учун ёки қачондир синишлар кузатилган, суяк тўқимасининг юқори даражадаги нозиклиги кузатилган ёки синишнинг 10 йиллик хавфи баҳоланган юқори хавф тоифасига киритилган СМТ белгили ҳамда шундай ёшга етган беморлар учун тавсия этилиши мумкин.

Гемофилиядан азият чекувчи беморларни стандарт антирезорбтив даволаш баённомасига хондропротектив дори воситаларини киритиш артрит ва артроз белгиларини камайтирган ҳолда бўғинлар патологиясига ижобий таъсир кўрсатади, бу шубҳасиз мазкур тоифа беморларида, кўпроқ

периартретик остеопорозлар хос бўлган остеопорозни кечишига патогенетик ижобий таъсир кўрсатади.

Антирезорбтив даволаш мажмуаси таркибига киритилган В гуруҳ витаминларини гемофилияда кузатиладиган метаболик бузилишларни камайтириши тан олинган. Асосий касалликни даволаш жигардаги метаболизмни яхшиланишига ва қонни ивиш омили витамин К ни ишлаб чиқаришга ижобий таъсир кўрсатади. Шунингдек ушбу вазият фолатлар метаболизмини ва мос ҳолда гомоцистеин даражасини меъёрлашишига ижобий таъсирга эга.

ХУЛОСА

«Гемофилияли беморларда остеопорознинг клиник-лаборатор белгилар мажмуасининг ўзига хосликларини ўрганиш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертация тадқиқотларини ўтказиш асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Аниқландики, остеопорозни юзага келиш сони “А” гемофилиясининг оғирлик даражаси билан чамбарчас корреляцияга эга ва бўғин олди зонасидаги остеогенез жараёнларини яққол намоён бўлган бузилишини тавсифловчи 36-45 ёшда энг юқори даражада учраши билан Республикадаги барча беморлар орасида 38%ни ташкил этади.

2. Ўрнатилдики, гемофилик артропатия ва остеопорозли гемофилия беморларида, остеопениянинг биокимёвий маркерларини эрта аниқлаш ва ушбу бузилишларни корреляция қилиш, катта ёшдагиларда иккиламчи остеопорозни ривожланишини олдини олиши мумкин ($P \leq 0,0001$).

3. Ўрнатилдики, текширилган гемофилияли беморларда денситометрик кўрсаткичлари, гомоцистеин (22,8%) миқдори даражасини ортиши ва қонда остелкальцин белгиларини пасайиши (21%) таянч-ҳаракат аппаратида шикастланиши бўлган гемофилияли беморларда найсимон суякларни “патологик” синишини юзага келиш имкониятининг ташҳислаш мезони деб тан олинishi мумкин.

4. Исботландики, хондропротектив дори воситаси хондроитин-сульфат ва В гуруҳи витаминлар мажмуасини даволаш комплексига киритилиши, стандарт даволашга нисбатан суяк метаболизми маркерлари белгиларини тикланишига кўпроқ аҳамиятли таъсир кўрсатишга имкон беради.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

АХРАРОВА НАИМАХОН КОБИЛОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО
СИМПТОМОКОМПЛЕКСА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ
ГЕМОФИЛИЕЙ**

14.00.29– Гематология и трансфузиология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2.PhD/Tib994.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Махмудова Азиза Джумановна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Бабажанова Шоира Агзамовна
доктор медицинских наук, профессор

Баховадинов Бурхониддин Баховиддинович
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «9» ноября 2021 г. в 15:00 часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за 495). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «28» октября 2021 года.

(реестр протокола рассылки № 15 от «28» октября 2021 года)



А.Г. Гадаев

Председатель разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Н.М. Нуриллаева

Председатель научного семинара при разовом научном совете на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Гемофилия – одно из наиболее тяжелых и наследственных заболеваний системы крови. Проявляясь в раннем детском возрасте, характеризуется многократным кровоизлияниями в суставы, мышцы, органы, что приводит к снижению трудоспособности и ранней инвалидности больных. Переломы при гемофилии относятся к редкой и малоизученной патологии. Частота переломов при гемофилии выше, чем в основной популяции. «...лишь 5% можно считать схожим с соответствующими переломами в основной популяции (переломы в результате серьезных травм, сильных физических воздействий)...»¹. В этом случае основным, предрасполагающим фактором является гемофилическая артропатия с последующим развитием остеопороза и повышенной ломкостью костей в околосуставной зоне.

В мире проводится ряд научных исследований о наличии и выраженности остеопенического синдрома у группы больных гемофилией. Исследование выявило у этих больных более распространенную остеопению, в сравнении с той, которая развивается в эпифизах костей, входящих в сустав, пораженный гемофилической артропатией. Не найдя достаточно веских оснований для объяснения остеопенического синдрома (ОПС) у больных гемофилией предполагается, что хроническая коагуляционная недостаточность (вследствие факторов, которые еще не известны) может самостоятельно быть связанной с остеопенией, особое внимание уделяется тому, что современные методы гемостатической заместительной терапии позволяют больным гемофилией вести активный образ жизни.

На развитие медицинской сферы нашей страны возложен ряд задач, направленных на приведение медицинской системы в соответствие с требованиями единых стандартов, снижение и предотвращение распространения среди населения хронических заболеваний различной степени тяжести. «...Повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний путем создания патронажной службы, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»² стало важной задачей. Вышеуказанные задачи будут способствовать снижению заболеваемости, инвалидности и смертности, улучшению качества жизни и прогноза пациентов путем изучения клинико-лабораторных особенностей симптомокомплекса остеопороза у больных гемофилией.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию

¹Forsyth A.L., Quon D.V., Konkle B.A. Role of Exercise and Physical Activity on Haemophilic Arthropathy, Fall Prevention and Osteoporosis // Haemophilia. – 2011. – Vol.17, N5. – P.870-876.

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

Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП–4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы 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 приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время во многих исследовательских и научных центрах мира ведутся исследования по исследованию особенностей развития гемофилии и поиск новых путей диагностики, прогнозирования и лечения её осложнений (Franchini, M., Mannucci, P.M., 2017). Продолжаются исследования поражений опорно-двигательного аппарата, которые без надлежащего лечения и профилактики могут приводить к инвалидизации (Gupta, S., Garg, K. & Singh, J. 2015; Parker M. J. S., et al. 2016). Наиболее известным из осложнений является поражение суставов – остеоартрозы. Однако с не меньшей частотой встречается и понижение плотности костной ткани, приводящее к остеопорозу (Roushan N. et. al. 2014).

Поиск новых диагностических критериев остеопороза и остеоартроза при гемофилии ведется в научных центрах мира (Sahin S. et. al. 2019; Salomon T. et al. 2017; Schafer G.S. et al. 2016; Sierra A.C. et al. 2014; Simpson M.L., Valentino L.A. 2012). В странах СНГ также занимаются проблемой диагностики и прогнозирования остеопороза при гемофилии (Алабут А. В. и соавт. 2013; Алексеева Л.И. и соавт. 2018; Андреев Ю.Н. 2012). Особое значение уделяется современным методам диагностики, таким как денситометрия (Абдрахманова Ж.С., 2015). УЗ-денситометрия вносит огромный вклад в диагностику ОП, позволяя своевременно устанавливать диагноз. Более точным методом диагностики – золотым стандартом в постановке диагноза ОП – является ДЕРА (DEXA) – двухэнергетическая рентгеновская денситометрия. Её применение доступно, к сожалению, только в крупных клиничко-диагностических и научно-практических центрах. Ведется поиск новых путей лечения остеопороза возникающего на фоне или сопровождающего гемофилию.

В настоящее время исследования особенностей заболеваний опорно-двигательного аппарата и в частности остеопороза у больных с гемофилией проводится в ведущих западных научно-практических центрах (Cosman, F. et al., 2014). Поиск новых критериев остеопороза на основании выявления особенностей проводится различными исследователями (Dagli M. et al., 2018; Eldash H.H., et al., 2017; Forsyth A.L. et al., 2011).

Исследованиями учёных доказано диагностическое значение отдельных маркеров метаболитов фолатного цикла в развитии остеопороза (Бородич Т.С., 2015). По данным авторов, нарушения фолатного цикла могут быть отмечены у больных с гемофилией (Каргин В. Д. и соавт. 2017).

В последнее время во всем мире большое внимание уделяется влиянию нарушений метаболизма при гемофилии (Каргин В. Д. и соавт., 2016; Абдурахманова Ж.С. и соавт., 2015).

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ прикладных проектов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз № ИТСС-14-2. «Разработка внедрения в клиническую практику новой комплексной программы болезней диагностики, лечения, профилактики часто встречающихся форм наследственных коагулопатий» (2012-2014 гг.).

Цель исследования – заключается в разработке клинических и лабораторных особенностей симптоматики и методов коррекции остеопороза у больных гемофилией.

Задачи исследования:

определить распространенность остеопороза, структуру и характер осложнений у пациентов с гемофилией "А" и "В", оценить биохимические признаки остеопороза и остеопении у пациентов с гемофилией;

определить корреляцию между минеральной плотностью костной ткани (мпкт) и снижением уровня остеокальцина и содержания гомоцистеина как специфических признаков остеопороза у пациентов с гемофилией;

разработать методов лечения остеопороза у больных гемофилией;

Объектом исследования являлись основная группа, состоящая из 120 больных гемофилией включавших пациентов с гемофилией А-110 (91,7%) и гемофилией В-10 (8.3%), разделенных поровну на две группы (по 60 пациентов): получавших стандартную и комплексную антирезорбтивную терапию.

Предметом исследования являлись кровь, результаты костной денситометрии и рентгенографии.

Методы исследований. При выполнении диссертационного исследования использовались клинико-биохимические (остеокальцин и гомоцистеин), рентгенологические, ультразвуковые денситометрические и статистические методы.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

выявлено особенности геморрагического синдрома и ортопедического состояния в зависимости от типа, тяжести, возраста и наличия ингибиторов факторов свертывания крови VIII и IX у больных гемофилией "А" и "В";

впервые обосновано при гемофилии "А" и "В" зависимость характера и структуры осложнений от геморрагического синдрома, заместительной трансфузионной терапии и нарушений опорно-двигательного аппарата;

выявлена связь между увеличением степени развития остеопороза и увеличением остеокальцина и гомоцистеина при гемофилии от зависимости длительности и тяжести гемартроза;

была оценена эффективность и безопасность антирезорбтивного лечения у пациентов с гемофилией, сопровождающейся остеопорозом, что приводит к снижению симптомов заболевания у больных гемофилией “А” и “В”.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

рекомендована тактика диагностики при решении поставленных задач и дифференцированный подход к лечению остеопороза у больных гемофилией;

разработаны профилактические программы профилактики остеопороза, которые позволяют значительно снизить количество патологических переломов;

внедрено клинической практике метод денситометрического исследования остеопороза в зависимости от степени артропатии у больных гемофилией;

обоснована необходимость комплексной противоопухолевой терапии с введением бисфосфонатов и препаратов, направленных на восстановление суставов, в качестве методов профилактики и коррекции остеопороза у больных гемофилией.

Достоверность результатов исследований подтверждается тем, что основан на правильности теоретического подхода, используемого в исследовательской работе, проверенных современных, клинико-инструментальных, лабораторных методах, которые дополняют друг друга, а также на количестве адекватных пациентов, точности и статистической обработке результатов проведенного анализа, а также на сравнении полученных данных с результатами международных и местных исследований, на достоверности результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Обусловлена распространенностью остеопороза среди больных гемофилией, увеличением остеокальцина и гомоцистеина, денситометрическими свойствами костной ткани в зависимости от степени артропатии, снижением минеральной плотности кости (СМЗ) при гемофилии, определяющими повышенную степень развития остеопороза, а также доказанной эффективностью разработанных методов лечения.

Практическая значимость результатов исследования выражается в реализации практических рекомендаций, сформулированных на основе полученных результатов, составлении плана ранней диагностики и лечения больных, что приводит к замедлению прогрессирования заболевания, с помощью которых достигается контроль за состоянием больных гемофилией, сокращение дней пребывания в стационаре и снижение риска

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при оценке клинико-лабораторных характеристик комплекса симптомов остеопороза у пациентов с гемофилией:

Утверждена методическая рекомендация «Метод ранней диагностики остеопении и остеопороза у пациентов с гемофилией», разработанная на

основе научных результатов, полученных для ранней диагностики остеопении и остеопороза у пациентов с гемофилией (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/90 от 4 марта 2021 года). Данная методическая рекомендация позволила чередовать течение и раннюю диагностику остеопороза и остеопороза при гемофилии;

научные результаты, полученные по улучшению течения, диагностики и лечения остеопении и остеопороза у пациентов с гемофилией, были применены в практике здравоохранения, в том числе в практике детского многопрофильного медицинского центра Андижанской области и Многопрофильного медицинского центра Бухарской области (Заключение Министерства здравоохранения № 08-09/11827 от 10 сентября 2021 года). Внедрение полученных результатов на практике, ранняя диагностика, прогнозирование течения заболевания, альтернатива своевременной профилактике возникающих осложнений, а также улучшение качества жизни пациентов и повышение эффективности лечебных мероприятий.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены в 5 научно-практических конференциях, в том числе, на 3 международных и 2 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них: 4 статьи, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы изучения остеопороза у больных гемофилией»** представлены общие сведения об остеопорозе, о его развитии у больных гемофилией, эпидемиологии, этиологии, клинике, основных методах диагностики, профилактики и коррекции остеопороза у больных с гемофилией.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы»** освещены объекты и методы исследования. Приведены подробные данные о методах исследования минеральной плотности кости (МПК), гематологических,

коагулологических, биохимических, иммуноферментных и статистических методах исследования.

В исследование включены больные гемофилией А и В в количестве 120 человек – лица мужского пола в возрасте от 1 года (min) до 54 лет (max), состоящих на учете в отделении гемофилии и гемодепрессий Республиканского специализированного научно практического центра гематологии МЗ РУз. Средний возраст обследованных составил 27,5 лет.

Выбрано 120 больных гемофилией А и В, у которых был выявлено изменение костной структуры, в частности понижение минеральной плотности кости (остеопороз), из них с гемофилией А – 105 (87,5%) пациентов и гемофилией В-15 (12,5%) пациентов, в возрасте от 18 до 45 лет.

По минеральной плотности кости (МПК) 120 больных поделили на две основные группы – с риском перелома кости (с остеопорозом) и без риска перелома (без остеопороза).

Пациенты в обеих группах были подразделены на подгруппы, из которых пациенты одной подгруппы получали только стандартное лечение, а во второй комплексную (см. таблицу 1).

Таблица 1

Общая схема распределения больных с риском и без риска костных переломов получавших стандартную и комплексную терапию

Группы	С остеопорозом (n=93)	Без остеопороза (n=27)
Стандартная терапия	40	14
Комплексная терапия	53	13

В обеих исследованных группах всем больным было проведено стандартное лечение, включавшее:

- ✓ препараты кальция (Ca) (500-1000 мг/сут);
- ✓ витамин Д (D) (800-1000 МЕ/сут);
- ✓ бифосфонат (алендронат 70 мг в неделю 1 раз в течение 6-ти мес до 1 года);
- ✓ нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС): мелоксикам 15 мг (таблетки per os)

Комплексная терапия включала следующие компоненты:

- ✓ препараты Ca (500-1000 мг/сут);
- ✓ витамин Д (800-1000 МЕ/сут);
- ✓ бифосфонат (алендронат 70 мг в неделю 1 раз в течение 6-ти мес до 1 года);
- ✓ нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС): мелоксикам 15 мг (таблетки per os);
- ✓ хондроитин сульфат 500 мг таб. 2-3 раза в сутки в течение 6-ти месяцев;
- ✓ комплекс витаминов группы В (Витабен) (Витамин В₁ (15 мг) + витамин В₆ (15 мг) + витамин В₁₂ (25 мкг) +

Пантотеновая кислота (23 мг) + Ниацин (50 мг) + Биотин (200 мкг)) таб per os в течение 1 месяца.

Контрольную группу составили 20 здоровых людей мужского пола (доноры), средний возраст которых составил $36,7 \pm 1,85$ лет.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, с применением специального пакета программ на персональном компьютере при помощи программы «Microsoft Office Excel 2007» и «Биостатистика 4.03». Критерием статистической достоверности служило $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Результаты исследований маркеров остеопороза больных гемофилией**» представлены результаты исследования распространенности остеопороза среди пациентов с гемофилией в Узбекистане, изучения клинических особенностей, структуру и характер осложнений у больных гемофилией А и В, исследования минеральной плотности костной ткани у пациентов с гемофилией, изучения параметров плазменно-коагуляционного гемостаза у больных гемофилией, биохимических маркеров остеопороза и остеопении, а также специфических маркеров остеопороза до и после проведения терапии у пациентов с гемофилией. Был проведен анализ изменений результатов проведенных исследований маркеров остеопороза у больных гемофилией.

Было проведено исследование региональной распространенности остеопороза среди обследованных пациентов с гемофилией. Обследованные пациенты с гемофилией неравномерно были распределены по областям Республики (рис. 1).

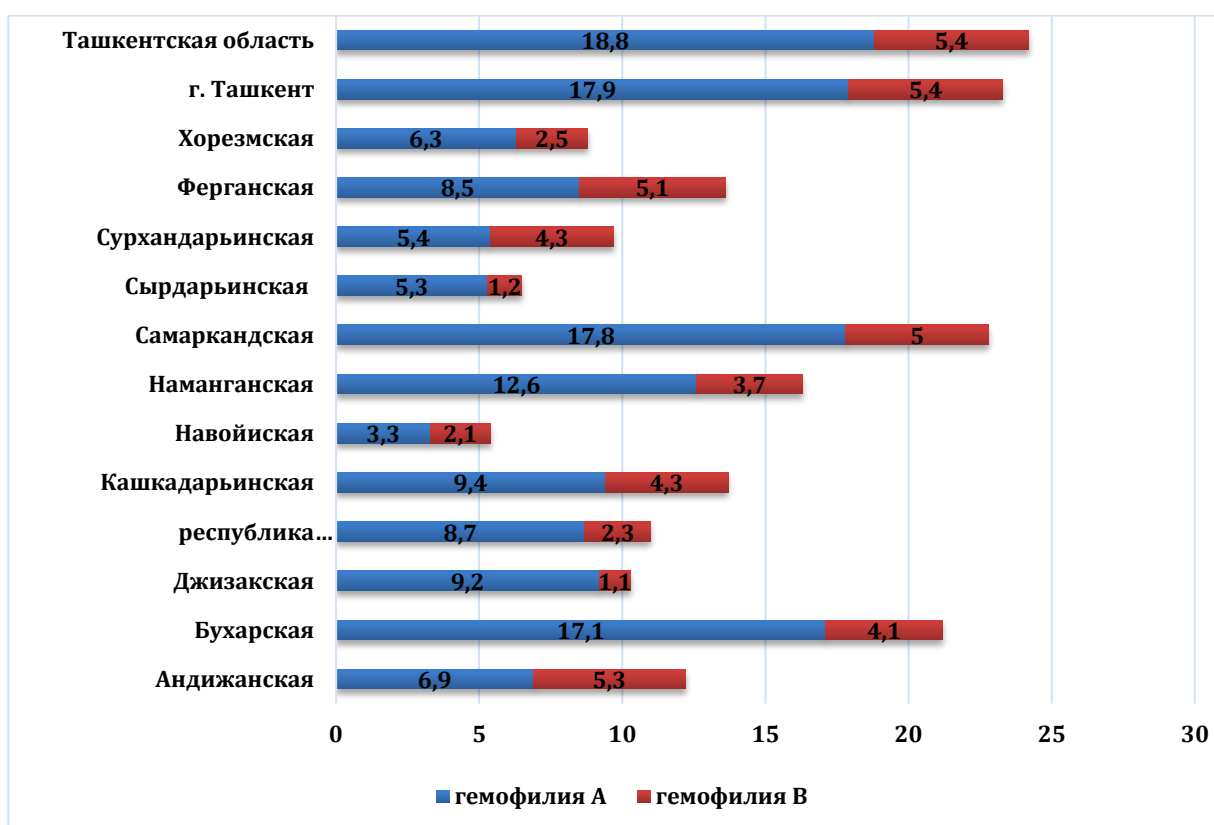


Рисунок 1. Распространенность гемофилии А и В по областям (%)

В процентном соотношении наибольшая доля пациентов с гемофилией была выявлена в г. Ташкент (17,9) и Ташкентской болаести (18,8%), после которых по степени убывания идут: г. Самарканд (18,8%), Бухарская (17,1%), Кашкадарьинская (9,4%), Джизакская (9,2%), Ферганская (8,5%), Ташкентская области. На среднем уровне частота выявленных случаев гемофилии находилась в Андижанской (6,9%), Наманганской областях (12,6%), республике Карапалкистан (8,7%) и Сурхандарьинской области (5,4%). При этом меньше всего (4,1-3,3 %) пациентов с гемофилией А было выявлено из Навойиской (3,3%), Сырдарьинской (5,3%) и Хорезмской областях (6,3%).

Гемофилия В, в целом была выявлена в значительно меньшем количестве. При этом наибольший процент случаев выявления гемофилии В был обнаружен в г. Ташкент (5,4%), Ташкентской области (5,4%), Ферганской (5,1%), Самаркандской (5,0%), Андижанской (5,3%), Кашкадарьинская (4,3%), Бухарской (4,1%), Сурхандарьинской (4,3%). Значительно меньший процент случаев гемофилии В был выявлен в Сырдарьинской (2,1%), Хорезмской (2,5%), Республике Каракалпакстан (2,3%).

Также было исследовано распределение частоты выявления остеопороза различной степени у пациентов с гемофилией среди пациентов из различных регионов Узбекистана (рис 2).

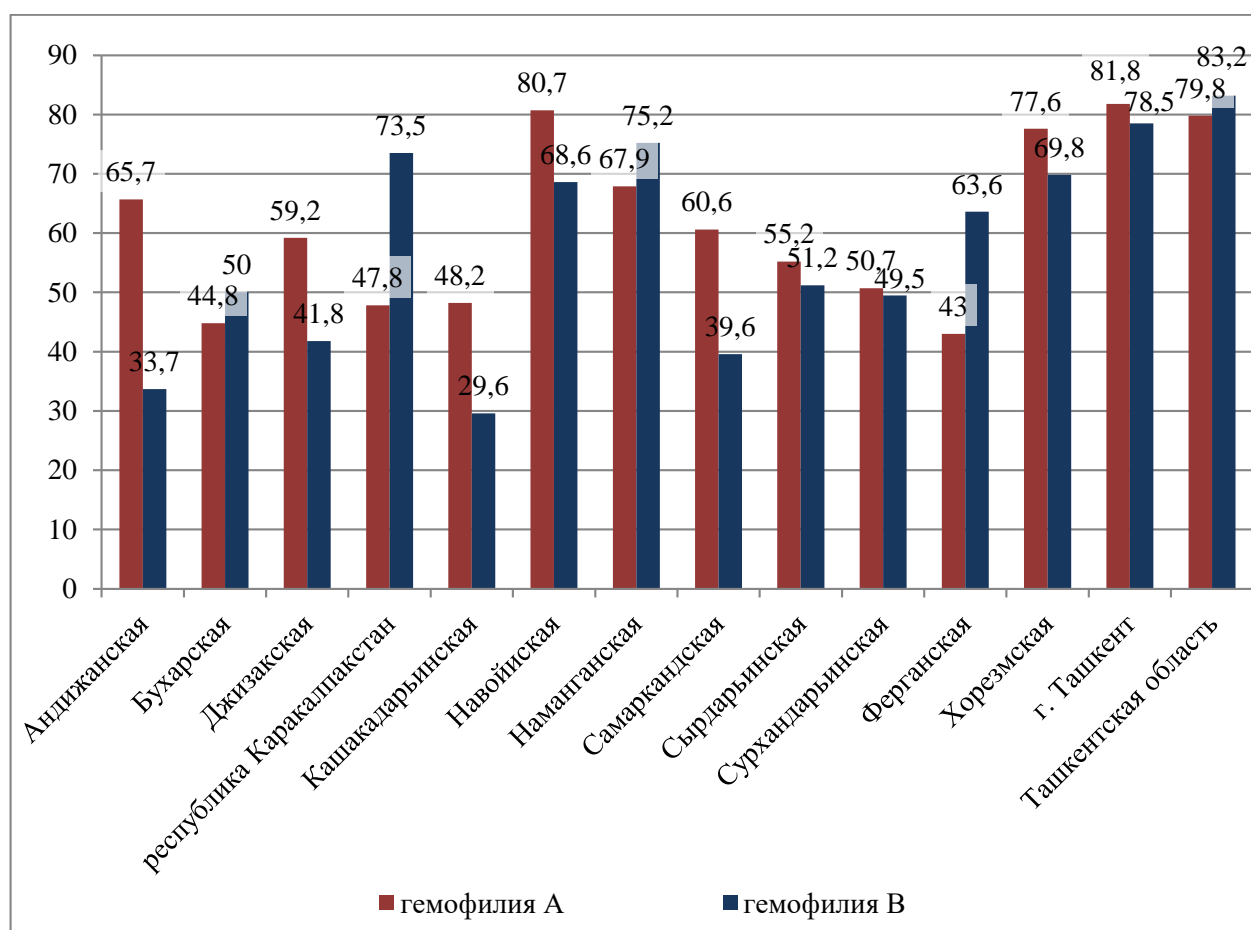


Рисунок 2. Частота выявляемости остеопороза, среди пациентов с гемофилией А и В по областям (%)

Проведенное исследование показало, что наибольший процент понижения минеральной плотности костной ткани, проявляющийся в виде

остеопороза был обнаружен в Ташкент (81,8%), Ташкентская область (79,8%), Хорезмской (77,6%) Навойской (80,8%) и областях, после которых по степени убывания шли Наманганская (67,9%), Андижанская (65,7%), город Самаркандская (60,6%), Джизакская (59,2%), Сырдарьинская (55,2%), Сурхандарьинская (50,7%) и Кашкадарьинская (48,2%) областях и республике Каракалпакстан (47,8%). В наименьшем проценте случаев остеопороз при гемофилии А был обнаружен в Бухарской (44,8%) и Ферганской (43,0%) областях.

Остеопороз при гемофилии В был обнаружен г. Ташкент (78,5%), Ташкентской области (83,2%), Республике Каракалпакстан (73,2%), Наманганской (67,9%), Ферганской (63,6%), Хорезмской (69,8%) и Навойской (68,6%) областях. Также при гемофилии В остеопороз был выявлен и в других областях: Сурхандарьинской (49,5%), Сырдарьинской (51,2%), Самаркандской (39,6%), Бухарская (50,0%), Джизакская (41,8%), Андижанская (33,7%), Кашкадарьинская (29,6%).

Таким образом, изучение распространенности остеопороза у больных гемофилией в зависимости от места проживания показало, что почти 50% пациентов проживает в городе Ташкенте (81,8%) и Ташкентской области (83,2%), что связано также с их миграцией из других областей. Затем Навойской (80,7%) и Хорезмской (77,6%). Возможно, это указывает на то, что у жителей города Ташкент и Ташкентской области больше возможностей для обследования, чем у жителей более отдаленных регионов страны. С одной стороны, это может объясняться более активной их обращаемостью в специализированные лечебные учреждения, с другой – тем, что жители других регионов с течением времени мигрируют в г. Ташкент и Ташкентскую область, увеличивая тем самым абсолютное число больных гемофилией А, в том числе и больных с остеопорозом.

У обследованных нами больных в клинической картине заболевания преобладали геморрагические явления. Наиболее типичными проявлениями были кровотечения в различные органы и ткани, связанные с травмой (64%) или возникшие спонтанно (36%). С возрастом характер кровоточивости менялся: чаще наблюдались упорные, длительные кровотечения. Однако профузные кровотечения возникали как у взрослых больных, так и у детей.

Наиболее часто геморрагии возникали в суставы – 47%, под кожу и мышцы – 23%. Частые носовые и десневые кровотечения наблюдались у 12,1%, гематурия – у 6,8%, желудочно-кишечные кровотечения – у 8,4% пациентов (табл. 1).

Поражения опорно-двигательного аппарата у больных были весьма разнообразными: в основном это были кровоизлияния в суставы, кости и мышцы. Первые кровоизлияния в сустав, как правило, возникали после какой-нибудь травмы. Повторные гемартрозы появлялись самостоятельно, без видимых причин, а иногда даже при соблюдении больными постельного режима и во сне. Это объясняется тем, что в результате кровоизлияний в суставах происходят значительные изменения, которые сами по себе способствуют развитию повторных геморрагий.

Оценку степени тяжести поражения суставов проводили по трехбалльной системе, рекомендованной Е.А. Распоповой [1997], согласно острый и рецидивирующий гемартроз был принят за 1 балл, хронический гемосиновит – 2 балла, все проявления деструктивно-геморрагического остеоартроза – 3 балла.

Анализ данных выявил закономерность между тяжестью течения гемофилии и степенью поражения суставов. Так, среднее число пораженных суставов на одного больного при тяжелой форме болезни было почти в 4 раза больше, чем при легкой форме, а тяжесть поражения суставов на одного больного (в баллах) возрастает с 1,5 при легкой до 12,7 при крайне тяжелой форме. Соответственно усиливается и дисфункция опорно-двигательного аппарата.

Одним из главных пусковых механизмов возникновения и развития гемофилической артропатии является гемартроз вследствие травмы. На её значение указывают анамнестические данные – появление первого гемартроза в период обучения ребенка ходьбе, преимущественное поражение суставов, выполняющих наибольшую механическую и статическую нагрузки (коленный, локтевой, голеностопный).

Основной задачей данного раздела явилось проследить зависимость снижения минеральной плотности костных тканей у больных гемофилией.

Как правило, у больных с гемофилией остеопороз развивался на фоне остеоартрозов (рис. 3).



Рисунок 3. Артроз и понижение минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с остеопорозом

По результатам проведенной денситометрии получено значительное уменьшение МПК в обеих группах. Для первой группы медиана уменьшение костной массы у больных гемофилией составила 61,7% (Т-критерий составил 3,0 SD), а во второй группе - 62,3% (Т-критерий составил 2,8 SD).

Это свидетельствует о существенном проявлении остеопоротических процессов в костях больных гемофилией по сравнению с возрастной массой костной ткани здоровой популяции. На первый план в развитии остеопороза у больных гемофилией выходят проявления заболевания, связанные, прежде всего, с гемофилической артропатией.

Для определения коагулологического статуса больных гемофилией был проведен сравнительный анализ коагуляционных показателей представителей 3-х разнозначных групп (по числу обследованных): 1-я группа – здоровые (20 доноров), 2-я группа – 100 больных гемофилией А, 3-я группа – 20 больных гемофилией В.

Во 2-ю и 3-ю группы были включены пациенты с тяжелой формой заболевания при уровне фактора VIII и IX в пределах 1-3%.

Время свертывания капиллярной крови было нарушено (увеличено более 10 мин) практически у всех наблюдаемых нами больных гемофилией А и В и не поддавалось статистической обработке (при нормальных его показателях $235,16 \pm 9,12$ с) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у больных с гемофилией А и В ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые, (n=20) 1-я группа	Гемофилия «А», (n=105) 2-я группа	Гемофилия В, (n=15) 3-я группа
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$214,3 \pm 5,3$	$210,2 \pm 3,2$ $p_{2-1} > 0,05$	$216,5 \pm 7,7$ $p_{3-1} > 0,05, p_{2-3} > 0,05$
Время свёртывания крови, с	$6,0 \pm 0,2$	более 10 мин $17,1 \pm 0,4$	более 10 мин $15,3 \pm 1,24$
АПТВ, с	$40,2 \pm 0,5$	$112,7 \pm 2,9$ $p_{2-1} < 0,001$	$108,6 \pm 7,43$ $p_{3-1} < 0,001, p_{2-3} > 0,05$
ПТИ, %	$99,9 \pm 2,3$	$89,2 \pm 2,2$ $p_{2-1} < 0,001$	$91,9 \pm 6,35$ $p_{3-1} < 0,05, p_{2-3} > 0,05$
Фибриноген, г/л	$3,22 \pm 0,12$	$3,99 \pm 0,10$ $p_{2-1} < 0,001$	$3,87 \pm 0,28$ $p_{3-1} < 0,001, p_{2-3} > 0,05$
Тромбиновое время, с	$14,0 \pm 0,34$	$13,6 \pm 0,32$ $p_{2-1} > 0,05$	$13,2 \pm 0,98$ $p_{3-1} > 0,05, p_{2-3} > 0,05$
Фактор VIII (%)	$94,8 \pm 5,1$	$1,6 \pm 0,04$ $p_{2-1} < 0,001$	$86,5 \pm 5,57$ $p_{3-1} > 0,05, p_{2-3} > 0,05$
Фактор IX (%)	$79,6 \pm 3,9$	$62,1 \pm 1,5$ $p_{2-1} > 0,05$	$2,1 \pm 0,16$ $p_{3-1} > 0,05, p_{2-3} > 0,05$

Примечание. p_{2-1}, p_{3-1} – коэффициент достоверности по отношению к контрольной группе; p_{2-3} и p_{3-1} – коэффициент достоверности по отношению к сравниваемой группе.

Показатели скрининговой коагулограммы больных гемофилией 2 и 3-й группы свидетельствовали о выраженной гипокоагуляции по внутреннему пути за счет дефицита прокоагулянтов (фактора VIII и IX) I фазы свертывания крови.

АПТВ у пациентов 2 и 3-й группы были в пределах от 70 до 200 с и более (при норме $40,2 \pm 0,34$ с) ($p_{2-1} < 0,001$, $p_{3-1} < 0,001$). То есть, время свертывания крови по данным АПТВ у больных гемофилией А и В превышало норму более чем в 2-5 раз.

Показатели протромбинового индекса у больных всех трех групп, хотя и были достоверно изменены по сравнению с контролем (1-я гр.) ($p_{2-1} < 0,001$, $p_{3-1} < 0,001$, соответственно), но оставались в пределах нормы.

То же касалось и концентрации фибриногена у больных гемофилией А ($p_{2-1} < 0,001$) и гемофилией В ($p_{3-1} < 0,001$), соответственно. Среднестатистические значения этого показателя укладывались в диапазон нормальных значений, и изменения в сравниваемых группах были не достоверными ($p_{3-1} < 0,001$).

Среднее значение тромбинового времени у больных двух групп не отличалось от контроля (соответственно $p_{2-1} > 0,05$, $p_{3-1} > 0,05$). То есть, по измененным показателям, характеризующим общекоагуляционный потенциал крови ВСК и АПТВ можно заподозрить гемофилию А и В.

Как показал анализ уровней F-VIII и F-IX у больных гемофилией А и В достоверно превышал контрольные значения (соответственно $p_{2-1} > 0,05$ и $p_{3-1} > 0,05$) более чем в 90 раз.

Можно сделать вывод, что для оценки коагуляционного потенциала крови больных гемофилией А и В характерными лабораторными признаками являются время свертывания капиллярной крови и активированное парциальное тромбопластиновое время, а также количественное определение уровней FVIII и FIX.

Нами изучены показатели периферической крови больных с гемофилией А и В. По результатам исследования показатели красной части крови у больных характеризовались снижением количества эритроцитов у пациентов с гемофилией А и составило $2,88 \pm 0,75 \times 10^{12}/л$, что оказалось достоверно сниженным по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Количество эритроцитов у пациентов с гемофилией В составило $3,08 \pm 0,15 \times 10^{12}/л$, тогда как в контрольной группе количество эритроцитов было $4,22 \pm 0,37 \times 10^{12}/л$. Анемия тяжелой степени у больных с гемофилией чаще была диагностирована у больных, с тяжелой формой гемофилией и имеющих в анамнезе различные геморрагические синдромы.

Результаты исследования показали, что при тяжелой форме гемофилии чаще отмечалась постгеморрагическая и железодефицитная анемия тяжелой степени.

В ходе проведенного исследования было определено содержание в сыворотке крови кальция (Ca) и других параметров биохимического анализа, представляющих собой факторы риска развития остеопении и остеопороза в метаэпифизах костей у больных гемофилией.

Таблица 3

Показатели периферической крови больных с гемофилией А и В

Показатели	Контроль (n=20)	Гемофилия «А» (n=105)	Гемофилия В (n=15)
Гемоглобин, г/л	120,7±0,6	92,3±1,09 ¹	98,6±3,38 ^{1,2}
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,2±0,05	3,75±0,05 ¹	3,8±0,12 ^{1,2}
Цветовой показатель	0,86±0,01	0,74±0,01	0,78±0,02
Ретикулоциты	5:1000 5,0±0,63	7:1000 ¹ 7,2±0,24	5:1000 5,2±0,61
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	233,5±6,2	225,3±3,6	215,4±6,3
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	4,7±0,3	5,42±0,15	6,01±0,42
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,1±0,26	2,36±0,12	2,6±0,36
Сегментоядерные нейтрофилы, %	65,0±1,4	59,2±0,6	60,1±2,0
Эозинофилы, %	2,0±0,38	2,3±0,16	3,02±0,52
Базофилы, %	0,2±0,06	0,02±0,010	0,29±0,07
Лимфоциты, %	26,2±1,4	32,0±0,6	29,1±1,7
Моноциты, %	4,5±0,4	4,2±0,2	4,8±0,5
Плазматические клетки, %	0,1±0,04	0,03±0,01	0,1±0,05
СОЭ, мм/час	4,22±0,23	8,6±0,26	7,2±0,9

Примечание: достоверное отличие (P<0,05) по сравнению; 1 – с контрольными значениями, 2 - с значениями группы гемофилии А и В.

Так у пациентов с гемофилией, с риском костных переломов, содержание общего и ионизированного кальция было на 20,0% и на 14,2% (p₁<0,0001) выше соответственно, чем у пациентов без остеопороза, фосфора было на 22,9% (p₁<0,01) ниже, чем у пациентов-гемофиликов без риска переломов.

Также при отсутствии риска перелома была отмечена более высокая активность щелочной фосфатазы, что косвенно указывает на истощение ферментных систем играющих ключевое значение в костном метаболизме. При этом следует отметить, что в обеих сравниваемых группах содержание щелочной фосфатазы находилось в пределах физиологической нормы. Так у пациентов с остеопорозом содержание щелочной фосфатазы было на 8.8% ниже (p₁<0,05).

Исследования уровня витамина Д показало отсутствие статистически значимой взаимосвязи в его концентрации между группами с наличием и отсутствием остеопороза.

Полученные в результате сравнения групп пациентов с гемофилией с различной минеральной плотностью костной ткани данные показали наличие значимых различий в уровне основных биохимических индикаторов костного метаболизма.

Изучение эффективности лечения показало, что в подгруппе пациентов с остеопорозом, имевших изначально риск возникновения костных переломов (II подгруппа) показатели биохимического анализа, характеризующие костный метаболизм после проведенного курса стандартной антирезорбтивной терапии имели статистически значимые по сравнению с показателями до лечения (табл. 4).

Таблица 4

Результаты биохимического анализа у больных с гемофилией с остеопорозом до и после стандартной антирезорбтивной терапии (M±m)

Показатели	С остеопорозом		t	p	95% CI:
	Исходные данные, n=93	Через 6 мес после лечения (стандартной терапии) n=40			
Ca, ммоль/л (2,15-2,55)	2,5±0,05*	1,9±0,04*	7,43	<0,0001	0,44 – 0,76
Ca ²⁺⁺ , ммоль/л (1,03-1,29)	1,37±0,01*	1,03±0,02	16,92	<0,0001	0,30 – 0,38
P, ммоль/л (0,81-1,62 ммоль/л)	3,7±0,08*	4,6±0,10	-6,5	<0,0001	-1,17 - -0,63
ЩФ, Ед/л (U/L) (м: 80-306/ ж: 64-306)	249,3±5,0*	380,3±10,2	- 12,93	<0,0001	-151 – -111
Вит Д, нг/мл (30.00-100.00)	13,3±0,3	23,7±0,7	- 16,07	<0,0001	-11,68 – -9,12

Примечание: * – достоверность различия ($p_1 < 0,05$) при сравнении результатов с исходными данными, полученными в I группе.

Так через 6 мес после лечения концентрация общего кальция в сыворотке крови была на 20,8% ниже ($p_1 < 0,0001$), а ионизированного кальция – на 24,8%, в то время как содержание фосфора – на 24,3% выше ($p_1 < 0,0001$), как и значение щелочной фосфатазы, содержание которой было на 52,5% выше. Также было отмечено на 78,2% ($p < 0,0001$) более высокое содержание витамина Д.

Отличия в содержании таких маркеров костного метаболизма как более низкое содержание кальция можно объяснить более ускоренным включением данного макроэлемента в состав костной ткани.

Повышенное содержание фосфора можно объяснить временным дисбалансом содержания макроэлементов костного метаболизма, что также,

по-видимому, связано с витамином Д, наступившим после проведенного курса лечения.

Описанные выше различия свидетельствуют о наличии определенного дисбаланса после проведенного курса лечения. При этом значения исследуемых показателей в обеих группах укладываются в пределах границ референсного диапазона. Наблюдаемое повышение содержания минеральных веществ в крови обследуемых является временным и связано различиями в усвояемости макроэлементов, насыщаемости, обусловленным предшествующим латентным дефицитом минеральных веществ. Проведенное лечение на фоне повышенной усвояемости лечение обусловило более высокий уровень макроэлементов, щелочной фосфатазы и витамина Д в крови пациентов. При этом в группе пациентов гемофилией у которых проведенное лечение не вызвало такое же повышение крови концентрации исследуемых веществ.

Результаты анализа биохимического анализа исследуемых подгрупп до и после лечения показали, что у пациентов с гемофилией с понижением МПК, без остеопороза и без риска переломов были отмечены статистически значимые различия.

В группе пациентов после лечения концентрация общего кальция была статистически значимо, на 15% ($p_1 < 0,0001$) выше, ионизированного кальция – на 20,8% ниже, содержание фосфора было статистически незначимо ($p_1 > 0,05$) ниже после проведенного курса терапии. Активность щелочной фосфатазы повысилась и была на 48,6% ($p_1 < 0,0001$) выше, чем у больных с гемофилией с риском костного перелома, что свидетельствует о повышении активности процессов костного метаболизма и перестройки костной ткани.

Содержание витамина Д также повысилось после проведенного курса стандартной терапии, включавшего его назначение, и было на 71,2% ($p_1 < 0,0001$), выше, чем до лечения, что связано в первую очередь с его экзогенным введением во время терапии.

Было проведено сравнение результатов у пациентов с гемофилией с остеопорозом и с риском переломов кости до и после проведения стандартной антирезорбтивной терапией.

Проведенное лечение способствовало повышению уровня общего кальция в сыворотке крови: после лечения концентрация кальция была на 10,5% ($p_1 < 0,0001$) выше, чем исходные данные. Концентрация фосфора, при этом, существенно не изменилась. Отмечалась лишь тенденция к нарастанию содержания фосфора в крови пациентов с гемофилией без остеопороза. В то же время отмечалось значимое повышение щелочной фосфатазы на 6,9% ($p_1 < 0,05$), что свидетельствует об активизации метаболизма в целом и повышении метаболической активности костной ткани, в частности.

Также, наблюдалась статистически незначимая тенденция к повышению концентрации витамина Д ($p_1 > 0,05$), по сравнению с подгруппой пациентов с гемофилией с остеопорозом до лечения.

Также был проведен сравнительный анализ биохимических показателей крови у больных с гемофилией без риска перелома кости, до и после проведения комплексной терапии.

Уровень общего кальция у больных с гемофилией без риска переломов кости, после применения комплексной терапии был на 22,1% выше ($p < 0,05$), а ионизированного на 8,2%. Концентрации фосфора в сыворотке крови после проведения комплексной терапии возросла на 7,9%.

Значительно, на 49,8% ($p < 0,05$) возросла концентрация щелочной фосфатазы, что указывает на повышение активности процессов ремоделирования костной ткани после проведения комплексной терапии.

У пациентов без риска костных переломов в 2,2 раза ($p < 0,05$) повысилась концентрация витамина Д после проведения комплексной терапии, что также является положительным индикатором формирования костной ткани.

В целом проведение комплексной терапии положительно повлияло на состояние базовых индикаторов состояния костного метаболизма у пациентов с гемофилией без переломов кости.

Также был проведен сравнительный анализ биохимических показателей крови у больных с гемофилией без риска перелома кости, до и после проведения комплексной антирезорбтивной терапии (табл. 5).

Так, было отмечено повышение общего кальция сыворотки крови на 20,0% ($p < 0,05$), а ионизированного кальция – на 9,3%. Уровень фосфора в сыворотке крови поднялся на 32,4% ($p < 0,05$).

Таблица 5

Результаты биохимического анализа у больных с гемофилией с остеопорозом до и после проведения комплексной терапии (M±m)

Показатели	Без остеопороза		t	p	95% CI:
	Исходные данные, n=93	Через 6 мес после комплексной терапии, n=53			
Ca, ммоль/л (2,15-2,55)	2,5±0,05*	1,7±0,03*	11.42	<0,0001	0.66 – 0.94
Ca ²⁺⁺ , ммоль/л (1,03-1,29)	1,37±0,01*	0,95±0,02	20.93	<0,0001	0,38 – 0,46
P, ммоль/л (0,81-1,62 ммоль/л)	3,7±0,08*	4,9±0,06	-10.40	<0,0001	-1.43 – -0.97
ЩФ, Ед/л (U/L) (м: 80-306/ ж: 64-306)	249,3±5,0*	408,5±9,2	-16.6	<0,0001	-178.2 - -140.2
Вит Д, нг/мл (30.00-100.00)	13,3±0,3	24,0±0,7	-16.20	<0,0001	-12.01 - -9.40

Примечание: * – достоверность различия ($p_1 < 0,05$) при сравнении результатов с исходными данными, полученными в I группе.

Также изменилась концентрация витамина Д, которая повысилась на 80,5% или в 1,8 раза ($p < 0,05$). Активность щелочной фосфатазы у пациентов с гемофилией с риском возникновения костных переломов после проведения комплексной резорбтивной терапии выросла в 1,6 раза ($p < 0,05$), что указывает на повышение активности ремоделирования костной ткани и соответственно свидетельствует об эффективности выбранного вида лечения.

Таким образом, наблюдалось изменение основных биохимических показателей у пациентов с гемофилией и с остеопорозом до и после проведения как стандартной, так и комплексной антирезорбтивной терапии.

Однако после проведения комплексной терапии, дополнительно включавшей препараты направленные на восстановление функции суставов и содержащие хондроитин-сульфат (структум) и комплекс витаминов группы В, эффект восстановления основных биохимических показателей был заметно более выраженный, чем после стандартной антирезорбтивной терапии.

Несмотря на то, что в достаточно полной мере изучены изменения стандартных биохимических маркеров при остеопорозе, не прекращаются исследования новых нетипичных маркеров понижения минеральной плотности кости на фоне гемофилии. Так, значение исследования содержания гомоцистеина в крови больных давно является предметом изучения исследователей, занимающихся проблемой гемофилии. Установлено, что у пациентов с гемофилией уровень повышения гомоцистеина был статистически значимо выше, по сравнению с условно-здоровыми лицами.

Как известно, при гемофилии гипергомоцистэнэмия является одним из сопутствующих факторов. При этом в группе с повышенным риском возникновения переломов наблюдалась тенденция к повышению среднего уровня гомоцистеина, по сравнению с пациентами, у которых не было повышенного риска переломов.

По литературным данным известно, что повышенный уровень гомоцистеина может не только способствовать снижению кровоснабжения кости, а также обладает способностью влиять на биомеханические свойства кости. К настоящему времени по данным авторов известен как маркер риска возникновения остеопороза. По данным Gjesdal C.G. et al. отклонения в уровне гомоцистеина могут являться факторами риска остеопороза.

По данным наших исследований у пациентов с гемофилией без риска переломов кости были выявлены более высокие значения остеокальцина и более низкие значения гомоцистеина, по сравнению с группой больных с гемофилией с риском перелома.

У пациентов с риском перелома содержание остеокальцина в сыворотке крови было на 22,8% выше, чем у пациентов без риска возникновения переломов ($p < 0,05$). В то же время гомоцистеин у пациентов с риском возникновения перелома был на 21% выше, относительно группы гемофиликов без риска возникновения перелома ($p < 0,05$).

В обеих группах больных гемофилией была проведена стандартная терапия остеопороза, включавшая препараты кальция (Ca) и витамина Д (D) в дозировках 60 тыс. Ед. в неделю 1 раз за период от 4 до 8 недель (среднее 6 недель) (табл. 6).

Было проведено сравнение ключевых показателей метаболизма костной ткани у больных с гемофилией без риска перелома. В группе больных с гемофилией без риска костных переломов, получавших стандартную терапию уровень остеокальцина после проведения курса лечения повышался на 13,9% ($p > 0,05$). Гипергомоцистеинемия, наблюдаемая у пациентов с гемофилией после курса стандартной терапии, снижалась. Так, у больных без риска перелома после лечения концентрация гомоцистеина в сыворотке крови была на 13,0% ниже ($p > 0,05$).

В целом полученные данные не противоречат и согласуются с данными литературы. Так по данным исследователей было определено, что у пациентов с повышенным риском остеопоротических переломов кости наблюдалось снижение данного показателя, относительно пациентов с гемофилией без риска переломов.

Данные изменения могут свидетельствовать о низкой эффективности проводимой стандартной терапии. Также незначительность изменений может быть связана с исходно незначительной потребностью в полученном лечении, что связано с тем, что у данной категории пациентов отсутствует риск переломов кости.

У пациентов с гемофилией с риском перелома костей изначально наблюдались более низкие значения остеокальцина – ключевого метаболизма костной ткани (табл. 6).

Таблица 6

Показатели маркеров костного метаболизма у больных с гемофилией с остеопорозом, получавших стандартную терапию, до и после лечения (M±m)

Показатель	Больные гемофилией с остеопорозом кости (стандартное лечение)		t	p	95% CI:
	До лечения, n=93	После лечения, n=40			
Остеокальцин, нг/мл (11.00 - 43.00)	12,2±0,3	14,5±0,5	4,09	<0,0001	-3,41 - -1,19
Гомоцистеин, пмоль/л (0.00 - 10.00)	19,6±0,4	16,1±0,5	5,05	<0,0001	2,13 – 4,87

Примечание: то же, что и в таблице №4

После проведения стандартного лечения уровень остеокальцина в крови пациентов с риском перелома кости был незначимо, на 18,9% выше, по сравнению с исходными значениями ($p > 0,05$).

Наблюдавшиеся повышенные значения гомоцистеина у больных гемофиликов с риском возникновения перелома кости после проведения курса стандартной терапии были незначимо ниже, чем до лечения на 17,9% ($p > 0,05$).

У пациентов с риском переломов потребность в компонентах, включенных в состав была выше, что может объяснить более выраженные изменения основных маркеров метаболизма костной ткани.

Проведенное комплексное лечение препаратами алендроновой кислоты, относящихся к группе бифосфонатов, «Остеогенон» и хондропротективным препаратом «Структум» позволили более значительно, чем стандартная терапия влиять на изменение метаболической активности костной ткани, что было подтверждено изменениями значений маркеров костного метаболизма.

Так, содержание остеокальцина в сыворотке крови после полученного курса лечения алендроновой кислотой было выше на 22,2% выше, относительно исходных значений ($p < 0,05$).

После проведенного курса комплексной терапии включавшим препарат из группы бифосфонатов, содержащим алендроновую кислоту, была нивелирована гомоцистеинемия наблюдавшаяся у пациентов с гемофилией без риска переломов кости. Концентрация гомоцистеина после лечения была на 42,6% ниже. Лечение бифосфонатами, остеогеноном и хондропротективными препаратами показало более высокую эффективность что связано с патогенетичностью проводимой терапии.

У больных с гемофилией с риском перелома кости, также была проведена комплексная антирезорбтивная терапия, включавшая дополнительно препарат хондропротективного действия и комплекс витаминов группы В (табл. 7).

Таблица 7

Результаты исследования маркеров костного метаболизма у больных с гемофилией с остеопорозом, получавших комплексную антирезорбтивную терапию, до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Больные гемофилией с остеопорозом (комплексная терапия)		t	p	95% CI:
	До лечения, n=93	После лечения, n=53			
Остеокальцин, нг/мл (11.00 - 43.00)	12,2±0,3	23,5± 0,7	-17,11	<0,0001	-12,61 - -9,99
Гомоцистеин, пмоль/л (0.00 - 10.00)	19,6±0,4	7,1±0,4	20,49	<0,0001	11,29 – 13,71

Примечание: то же, что и в таблице 4.

Наиболее значимое повышение маркеров костного метаболизма у пациентов с гемофилией и риском перелома. Исходно повышенные значения остеокальцина проведения комплексной антирезорбтивной терапии нормализовывались, нивелировались проявления гемоцистеинурии.

Концентрация остеокальцина после проведенного курса терапии была выше на 68,0% ($p < 0,05$).

Содержание гомоцистеина в крови после проведения комплексной терапией пациентов с риском перелома понизилось на 53,1% ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

При этом стоит отметить практически отсутствие значимых различий между значениями пациентов с отсутствием и с наличием риска переломов кости после проведенного лечения алендроновой кислотой, что свидетельствует о высокой эффективности проводимой терапии.

Исследования, проводимые в различных регионах мира, подтверждают наличие изменений в костной ткани при гемофилии. Наблюдаемые исследователями деструктивные изменения костной ткани, сопровождающиеся понижением МПК, как правило, имеют околоуставную локализацию и связаны с рецидивами гемартрозов.

Исследования Федорова Д.В. и Климовой Е.Е. (2007, 2009) подтверждают колебания кальция и активности щелочной фосфатазы в организме. В частности, обследование больных с гемофилией показало наличие кальцийурии и изменение активности щелочной фосфатазы в моче, что связывают с поражением почек при гемофилии.

Недавняя серия случаев из Австралии показала, что дети с гемофилией могут иметь более низкую плотность костной ткани или остеопению, чем здоровые люди из контрольной группы. Это открытие привело к неуверенности среди пациентов и их врачей в отношении того, показано ли лечение бисфосфонатами для лечения остеопении и предотвращения остеопороза у детей или молодых людей с гемофилией. Фактически, несколько исследований подтвердили, что отдельные пациенты с гемофилией были ниже ростом, меньше весили, имели пониженную физическую активность, что обуславливает более низкую пиковую костную массу.

Некоторые из этих факторов могут ускорить потерю костной массы в возрасте от 20 до 50 лет, когда костная масса в противном случае должна быть стабильной.

Однако, еще нет подтвержденных достоверных данных, относится ли это к пациентам с гемофилией. Могут быть рекомендованы лечение с использованием физических нагрузок, физиотерапии и хирургии для ремобилизации больных суставов, а также добавление кальция и витамина D для всех в любом возрасте.

Лечение антирезорбтивными препаратами (обычно бисфосфонатами) не показано при низкой пиковой массе кости, которая в противном случае

будет поддерживаться пациентом в возрасте от 20 до 50 лет. С другой стороны, на индивидуальной основе проведение комплексной антирезорбтивной терапии может быть показано для пациентов, у которых быстрая потеря костной массы была подтверждена последовательными измерениями МПК, или у которых уже были переломы, наблюдалась повышенная хрупкость костной ткани, или которые достигли возраста и значения МПК, которые помещают их в категорию высокого риска с оценкой 10-летнего риска перелома.

Добавление к протоколу стандартной антирезорбтивной терапии у больных страдающих гемофилией хондропротективных препаратов благоприятно влияет на патологию суставов, уменьшая явления артрита и артроза, что, несомненно, будет патогенетически положительно влиять на течение остеопороза у данной категории пациентов, у которых наиболее характерным являются периартритические остеопорозы.

Комплекс витаминов группы В, также входящий в состав комплексной антирезорбтивной терапии призван уменьшить метаболические нарушения, наблюдаемые при гемофилии. Терапия основного заболевания благоприятно влияет на улучшение метаболизма в печени и на выработку фактора свертывания крови – витамина К. Также данное обстоятельство положительным образом влияет на нормализацию метаболизма фолатов и соответственно уровень гомоцистеина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему «Изучение особенностей клинико-лабораторного симптомокомплекса остеопороза у больных гемофилией» сформулированы следующие выводы:

1. Определено, что частота возникновения остеопороза тесно коррелирует со степенью тяжести гемофилии «А» и составляет 38% среди всех пациентов Республики, с максимальной встречаемостью в возрасте 36-45 лет характеризующиеся выраженным нарушением процессов остеогенеза в околосуставной зоне.

2. Установлено, что раннее выявление биохимических маркеров остеопении и ранняя коррекция этих нарушений, у пациентов гемофилией с гемофилическими артропатиями и остеопорозами, может предупредить развитие вторичного остеопороза во взрослом возрасте. ($P \leq 0,0001$).

3. Установлено, что показатели денситометрического обследования, повышенные уровни содержания гомоцистеина (22,8%) и пониженные значения остеокальцина в крови (21%) обследуемых пациентов с гемофилией могут быть признаны диагностическим критерием возможности возникновения «патологических» переломов трубчатых костей у больных гемофилией с поражением опорно-двигательного аппарата.

4. Доказано, что комплексное лечение, включающее хондропротективный препарат хондроитин-сульфат и комплекс витаминов группы «В», позволило более значительно, чем стандартная терапия влиять на восстановление значений маркеров костного метаболизма.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 ON
AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT THE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENCE-PRACTICAL MEDICAL
CENTRE OF HEMATOLOGY**

AKHRAROVA NAIMAKHON KOBILOVNA

**STUDY OF FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY
SYMPTOMOCOMPLEX OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH
HEMOPHILIA**

14.00.29- Hematology and transfusiology

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

TASHKENT – 2021

This dissertation of PhD has been registered with the number B2019.2.PhD/Tib994 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan

The dissertation has been prepared at Republican specialized scientific and practical medical center of hematology.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information and educational portal (www.ziynet.uz).

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

Official opponents: **Babjanova Shoiraguzumovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Bakhovadinov Burkhoniddin Bakhoviddinovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Russian Federation)

Leading organization: **Andijan state medical institute**

The defence of the dissertation will be held on « 9 » November 2021, at 15:00 at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., 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 Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. 495). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on « 28 » October 2021 y.
(Registry record No. 15 dated « 28 » October 2021 y.)



A.G. Gadaev
Chairman of the One-time Scientific Council
for the Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the One-time Scientific
Council for the Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, docent

N.M. Nurillayeva
Chairman of the One-time Scientific Seminar
at the Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical
Sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to develop clinical and laboratory features of symptoms and methods for correcting osteoporosis in patients with hemophilia.

The object of the study was the main group, consisting of 120 patients with hemophilia, including patients with hemophilia A-110 (91,7%) and hemophilia B-10 (8,3%), divided equally into two groups (60 patients each): who received standard and complex antiresorptive therapy.

Scientific novelty of the research work is as follows:

the peculiarities of hemorrhagic syndrome and orthopedic state were revealed depending on the type, severity, age and presence of inhibitors of blood coagulation factors VIII and IX in patients with hemophilia "A" and "B";

for the first time substantiated in hemophilia "A" and "B" the dependence of the nature and structure of complications on hemorrhagic syndrome, transfusion replacement therapy and disorders of the musculoskeletal system;

a relationship was found between an increase in the degree of development of osteoporosis and an increase in osteocalcin and homocysteine in hemophilia on the dependence of the duration and severity of hemarthrosis;

the efficacy and safety of antiresorptive treatment in patients with hemophilia accompanied by osteoporosis, which leads to a decrease in symptoms of the disease, in patients with hemophilia "A" and "B" was evaluated.

Implementation of the research results: Based on the scientific results obtained when assessing the clinical and laboratory characteristics of the complex of symptoms of osteoporosis in patients with hemophilia:

The methodological recommendation "Method for early diagnosis of osteopenia and osteoporosis in patients with hemophilia" was approved, developed on the basis of scientific results obtained for the early diagnosis of osteopenia and osteoporosis in patients with hemophilia (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r / 90 dated March 4, 2021). This methodological recommendation made it possible to alternate the course and early diagnosis of osteoporosis and osteoporosis in hemophilia;

scientific results obtained to improve the course, diagnosis and treatment of osteopenia and osteoporosis in patients with hemophilia were applied in healthcare practice, including in the practice of the children's multidisciplinary medical center of the Andijan region and the Multidisciplinary medical center of the Bukhara region (Conclusion of the Ministry of Health No. 08-09 / 11827 dated September 10, 2021). Implementation of the results obtained in practice, early diagnosis, predicting the course of the disease, an alternative to timely prevention of complications that arise, as well as improving the quality of life of patients and increasing the effectiveness of therapeutic measures.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion and list of references. The volume of the thesis is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Махмудова А.Д., Бергер И.В., Ахрарова Н.К., Абдурахманова Ш.А., Набиева М.И. Тактика ведения больных с геморрагическим инсультом больных гемофилией. Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана», 2014. – №4. – С 215-216. (14.00.00; № 7).

2. Махмудова А.Д., Бергер И.В., Набиева М.И., Мухаммадиев М.М., Алмедова Н., Ахрарова Н.К., Мадашева А.Г. Значение уровня фактора VIII у больных гемофилией при заместительной терапии препаратами факторов свертывания // Инфекция, Иммунология и Фармакология, 2016. – №2. – С. 107-110. (14.00.00; № 15).

3. Мадашева О.Г., Махмудова А.Д., Ахрарова Н.К. Клинико-неврологические изменения у больных гемофилией с мышечными патологиями // Журнал теоретической и клинической медицины. 2019. – №2. – С. 85-88. (14.00.00; № 3).

4. Naimakhon Qobilovna Akhrarova, Aziza Djumanovna Makhmudova, Anajon Gazkhanovna Madasheva Ultrasonic Densitometry and Determination of Calcium Concentration in Blood Serum in Patients with Heavy and Medium Heavy Form Hemophilia // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – №10(6). – 2020. – P.374-377 DOI: 10.5923/j.ajmms.20201006.05. (14.00.00; № 2).

II бўлим (II часть; II part)

5. Махмудова А.Д., Ахрарова Н.К., Абдурахманова Ш.А., Алиев Э.И. Остеопороз у больных гемофилией. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний системы крови // Актуальные проблемы трансфузиологии: Сб. науч. тр. – Ташкент, 2006. – С. 63-66.

6. Махмудова А.Д., Ачилова О.У., Мухаммадиев: М.М., Мадашева А.Г., Ахрарова НК. Молекулярно-генетический анализ мутации и полиморфизма гена фактора VIII у больных с гемофилией А. Научно-практический журнал «Здравоохранение Таджикистана». 2011. – №4. – С. 88.

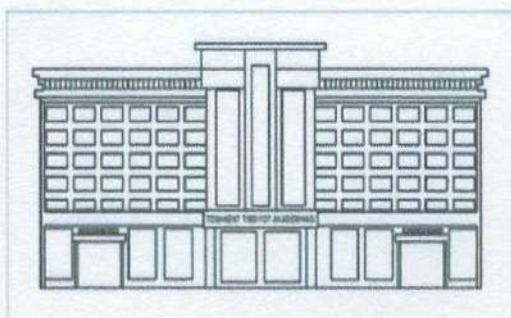
7. Мадашева А.Г., Ахрарова Н.К., Ачилова О.У., Махмудова А.Д. Изучение электромиографических особенностей мышц нижней конечности у больных с гемофилией А и В. Сборник научных трудов научно-практической конференции «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии». 27-28 октября, Ташкент, 2011. – С. 72.

8. Махмудова М.А., Ахрарова Н.К., Махмудова А.Д. «Оценка препарата аммония глицерат у больных с гемофилией и депрессией» Сборник научных трудов; научной конференции "Профилактика, лечение заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии". – 2012. – С.74.

9. Aziza Makhmudova, Aziza Azlarova, Dilorom Makhmudova, Inna Berger, Maya Makhmudova, Naima Ahrarova, Ozoda Madasheva. Functional conditions of the liver in hemophilia patients infected by hepatitis B. Европейское научное обозрение, 2018 – №5-6. – С.207-209.

10. Ахрарова Н.К., Махмудова А.Д., Мадашева А.Г., Абдурахманова Ш.А., Хусанова Д.З. Способ ранней диагностики остеопении и остеопороза у пациентов с гемофилией // Методические рекомендации, г. Ташкент. – 2020. – 24с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 20 октября 2021 года
Объем – 2,8 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1190-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru