

ISSN: 2181-4007

www.tnmu.uz

THE JOURNAL

OF HUMANITIES & NATURAL SCIENCES

GUMANITAR VA TABIIY FANLAR JURNALI

ISSUE 5
VOLUME I

2023



Informing scientific practices around the world through research and development



TIBBIYOT
NASHRIYOTI
MATBAA UYI

**Gumanitar va
tabiiy fanlar
jurnali**



**Journal of
humanities &
natural sciences**

ЖУРНАЛ ГУМАНИТАРНЫХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

ISSN: 2181-4007 (print)

№ 5 (11), 2023. Vol. 1

Jurnal O'zbekiston Respublikasi Prezidenti Administratsiyasi huzuridagi Axborot va ommaviy kommunikatsiyalar agentligi tomonidan ro'yxatdan o'tkazilgan (guvohnoma № 040226).

Jurnal O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan 2023 yil 1 iyundan tibbiyot fanlari bo'yicha dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlar ro'yxatiga kiritilgan (2023 yildagi 01-07/710/1-sonli xat).

Журнал зарегистрирован Агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан (свидетельство № 040226).

Журнал включен в перечень научных изданий, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций по медицинским наукам с 1 июня 2023 года Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан (письмо № 01-07/710/1 от 2023).

TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI
O'zbekiston Respublikasi. Toshkent shaxri. Olmazor tumani. Farobiy ko'chasi - 2. 100109
Tel.: (+998-91) 164-24-40, (+998-71) 214-90-164,
websayt: www.tmmu.uz, e-mail: asmehrid@gmail.com

TAHRIRIYAT JAMOASI

BOSH MUHARRIR:

D.Sc., professor
Gaybullayev Asilbek Asadovich

TAHRIRIYAT RAISI:

D.Sc., professor
Madazimov Madamin Muminovich

BOSH MUHARRIR O'RINBOSARI

D.Sc., professor
Teshayev Oktyabr Ruxillayevich

MA'SUL KOTIB

Niyazova Zebiniso Anvarovna, Ph.D
Xegay Lyubov Nikolaevna, t.f.n.

TAHRIRIYAT HAY'ATI A'ZOLARI

D.Sc., professor Pavalkis Dainius (Litva)	t.f.f.d., dotsent Iskandarov Sherzod Abdig'anievich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Megalhayz Tereza (Portugaliya)	t.f.n., dotsent Kadomseva Larisa Viktorovna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Syed Naqi Abbas (Hindiston)	Ph.D., dotsent Karimdjanova Guzal Akmal'djanovna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Ayji Mano (Yaponiya)	Ph.D., professor Akramova Nozima Akramovna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Yusupov Azamat Farxadovich (O'zbekiston)	Ph.D., professor Gaybullayev Elbek Azizbekovich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Gavrilova Tatyana Valeryevna (Rossiya)	Ph.D., dotsent Iriskulova Elmira Uraimkulovna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Karimova Muyassar Xamitovna (O'zbekiston)	Ph.D., dotsent Abdullayeva Shakhlo Kurbanburiyevna (O'zbekiston)
D.Sc., professor Ruziev Sherzod Ibodullaevich (O'zbekiston)	f-m.f.n., dotsent Bazarbaev Muratali Irisalievich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Nazarov Azadbek Axmedovich (O'zbekiston)	f.f.n., dotsent Oltiev Temir Jonimboevich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Muftaydinov Kiyomidin Xamdamovich (O'zbekiston)	Ph.D., dotsent Ergashev Jamol Djuraboyevich (O'zbekiston)
D.Sc., professor Nikonova Lyudmila Ivanovna (Rossiya)	Ph.D., dotsent Xalillaev Adilbek Kurambaevich
D.Sc., dotsent Zufarov Aziz Alimjanovich (O'zbekiston)	Ph.D. Nuraliev Farid Nekkadamovich
D.Sc., dotsent Salaxiddinov Kamoliddin Zuxriddinovich (O'zbekiston)	t.f.n. Muftaydinova Shaxnoza Kiyomiddinovna (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Baxronova Dilrabo Keldiyorovna (O'zbekiston)	Ph.D. Turamuratova Iroda Ilxombaevna (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Usmanova Durdona Djurabaevna (O'zbekiston)	Ph.D. Ismailova Jadida Axmedjanovna (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Omonova Umida Tulkinovna (O'zbekiston)	Ph.D. Abidov Xasanxodja Alisherovich (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Daminova Kamola Maratovna (O'zbekiston)	Ph.D. Jo'raev Abdunazar Xatamnazarovich (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent Velázquez Vima Vilchis (Meksika)	Ph.D. Babaraximova Sayyora Boriyevna (O'zbekiston)
D.Sc., dotsent José Ramón González García (Meksika)	Ph.D. Akromov Ulug'bek Sharobiddinovich (O'zbekiston)
D.Sc. Mahkamova Dilbar Kamaldjanovna	Ph.D. Uzbekov Timur Sakenovich (O'zbekiston)
t.f.n., dotsent Daminova Malika Nasirovna (O'zbekiston)	Ph.D. Ismailova Mahfuza Ubaydullaevna (O'zbekiston)

МУНДАРИЖА – ОГЛАВЛЕНИЕ – CONTENTS

Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Ибрагимов М.Н. / Экспериментальная терапия новыми кровезаменителями антиоксидантного действия при термической травме.....	6
Шевченко Л.И., Хужахмедов Ж.Д., Каримов Х.Я., Рахманбердиева Р.К. / Исследование влияния реоамбрасола на процессы липопероксидации и антиоксидантную систему печени при геморрагическом шоке.....	10
Хужахмедов Ж.Д., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. / Оценка эффективности реоамбрасола на выраженность маркеров гипоксии, активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при нитритной интоксикации.....	13
Давлатова Г.Н., Ассесорова Ю.Ю., Мохаммед Дин Асмо, Нуритдинов А.И., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. / Стратегия генетического обследования больных с гемоглобинопатией и диагностика β-талассемии в Республике Узбекистан.....	17
Исхаков Э.Д., Нигматова М.С., Латипова Н.Р., Ашрабходжаева К.К., Султанова У.А., Арзуметов К.Т., Опанасюк С.А. / Результаты лечения острого промиелоцитарного лейкоза взрослых по программе «АТРА-АТО-СТ».....	24
Курязов А.М., Исламов М.С., Махмудова А.Д., Зоиров Ш.Г., Бобоев К.Т. / Роль полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков RS179985 гена CYP2C9 и RS1048943 гена CYP1A1 в развитии гемобластозов.....	27
Зайнутдинова Д.Л., Бабаджанова Ш.А., Эргашева М. / Акушерская клиника беременных с тромбоцитопатиями.....	30
Azimova S.B., Mamadiyarova D.U., Asrarova N.M. / Oziqlantirish turiga qarab quyonlarda homiladorlikning turli davrlarida ferritin miqdorining dinamikasi.....	36
Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Исмоилова З.А., Мадашова А.Г. / Наследственный дефицит фактора XIII – фактор лаки-лоранда.....	39
Бергер И.В., Махмудова А.Д., Мадашева А.Г., Ходжаева Н.Н. / Полиморфизм провоспалительных цитокинов в генезе тромбообразования при тромбофилии и АФС.....	43
Певцов Д.Э., Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А., Кулагина И.И., Шарапова М.А., Лихачева М.В., Кучер М.А., Кулагин А.Д. / Об особенностях производственной деятельности отделения переливания крови университетской клиники.....	47
Баховадинов Б.Б., Кучер М.А., Ашурзода Г.С., Кубиддинов А.Ф., Одиназода А.А., Ашуралиев Н.К. / О частоте встречаемости и методах снижения гемолитических трансфузионных реакций.....	55
Ахрарова Н.К., Курязов А.М., Зоиров Г.З., Махмудова А.Д., Бегулова А.А. / Иммуно тромбоцитопения бўлган беморларда геморрагик синдром билан боғлиқ ошқозон-ичак тизими томонидан юзага келган бузилишлар.....	65
Акбарова Р.К., Сулейманова Д.Н. / Оценка основных факторов патогенеза анемии хронических заболеваний.....	69
Курязов А.М., Казакбаева Х.М., Машарипов О.Х. / Нарушение функции желудочно-кишечного тракта, связанной с приемом иматиниба у больных с хроническим миелолейкозом.....	72
Исламов М.С., Бобоев К.Т., Давлатова Г.Н., Садикова Ш.Э., Алланазарова Б.Р., Бердиева Ш.О., Каракулова А.М., Алимов Т.Р. / Талассемия: этиология, патогенез, лечение и прогноз.....	76
Шокирова Ф.Ж., Бердиева Х.Х., Сулейманова Д.Н. / Сурункали касалликлар анемияси бўлган кексаларда овқатланишни баҳолаш.....	80

Жуламанова Д.И., Абдусаттаров Ж.Ф., Тоиров А.Б., Гайратов Б.А. / Внутривенное лазерное облучение крови (влок) в комплексной интенсивной терапии септическим шоком у иммунокомпетированных больных.....	83
Болтоева Ф.Г., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мадримов З.Х. / Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда гепарин ва эноксипаринни антикоагулянт самарадорлиги ва асоратларини баҳолаш.....	87
Саматова Л.Д., Бобожонова Ш.Д., Мусаков М.С. / ИФА – метод в диагностике и мониторинге цитомегаловирусной инфекции у доноров.....	91
Байматова Н.А., Турсунова Н.А., Ибрагимова Г.М. / Опыт использования агонистов тромбопозитивных рецепторов у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой	95
Саидов А.Б., Исмаилова З.А., Миняева Ф.А., Мадолимов А.М. / Донор қонининг алт ферменти бўйича яроқсизлиги таҳлили.....	99
Султонова Ш.Х., Бобоев К.Т., Казакбаева Х.М. / Молекулярно-генетический мониторинг хронического миелоидного лейкоза у больных с дополнительными хромосомными aberrациями	102
Пулатова Н.С., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Маткаримова Д.С. / Особенности полиморфного гена глутатион S-трансферазы GSTM1 (C/T) при остром миелобластном лейкозе	105
Жахонов А.Х., Саидов А.Б., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. / Роль полиморфных локусов цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) при аутоиммунной гемолитической анемии	108
Ризаева Ф.А., Ибрагимова С.З., Маткаримова Д.С. / Эффективность блинатумаба у детей с в - клеточным острым лимфобластным лейкозом (B-ALL)	112
Бабаханова Н.Н., Маткаримова Д.С., Асесорова Ю.Ю. / Система гемостаза и ее нарушение при острых лейкозах у детей.....	116
Юнусова З.Д. / Анализ гематологических проявлений у больных с миелодиспластическим синдромом.....	120
Ахмедова Ф.Б., Бобоев К.Т., Маткаримова Д.С. / Вклад гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFβ1 (ARG25PRO) в повышенный риск формирования острых лейкозов	123
Ахмедова З.Б., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. / Ассоциация цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) с формированием апластической анемии	126
Сулейманова Д.Н., Улугова Ш.Т. / Ўтқир ва сурункали лейкозларда анемик синдромни баҳолаш.....	130
Маткаримова Д.С., Джураева Д.Э., Набиева М.И. / Общее представление и состояние проблемы распространенности иммунной тромбоцитопении.....	133
Маткаримова Д.С., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Хайтимбетов Ж.Ш., Солихов М.У. / Связь полиморфных генов провоспалительных цитокинов с формированием тяжелого течения иммунного микротромбоваскулита	136
Хамидова Ф.И., Махамадалиева Г.З., Ачилова А.У., Каюмов А.А., Обидова М.М., Буранов Ш.М., Абдуллаева Н. / Сравнительная оценка мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от дозировки гранулоцитарного колониестимулирующего фактора	141
Бергер И.В., Омонов М.О. / Роль тестирования на тромбофилию у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями	146
Мадашева А.Г., Азизова Ш.М., Сирожева Д.И. / Радиацион зарарланишларда суяк кўмигидаги ўзгаришлар	151

Каюмов А.А., Ачилова О.У., Дроков М.Ю., Махамадалиева Г.З., Исламов М.С., Бергер И.В., Юнусова З.Д., Каххарова Н.Х., Обидова М.М., Абдуллаева Н.Ш., Ражабова З.А. / Опыт проведения родственной трансплантации стволовых клеток костного мозга в Узбекистане	154
Ибрагимова Г.М., Каюмов А.А., Ачилова О.У., Мадашева А.Г. / Диагностика и методы терапии иммунной тромбоцитопении. Обзор современных данных.....	157
Ачилова О.У., Каюмов А.А., Обидова М.М., Махамадалиева Г.З., Каххарова Н.Х., Абдуллаева Н.Ш., Ражабова З.А., Йигитов А.У., Махмонов Л.С., Мадашева А.Г. / Опыт применения плериксофора и афереза стволовых клеток костного мозга в Самарканде.....	164
Усманова Х.А., Максудова М.М., Курбанбекова Д.С., Каюмов А.А., Ачилова О.У. / Применение вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки с ингибиторной формой дефицита FVIII..	167
Махмудова М.Р. / Оценка эффективности реформирования службы крови в Республике Узбекистан...	170
Азимова С.Б., Каюмов А.А., Асрарова Н.М. / К вопросу о клинико-эпидемиологических аспектах миеломной болезни.....	173
Сабитходжаева С.У., Шамсутдинова М.И., Бергер И.В. / Профилактика тромбоэмболизма антикоагулянтным препаратом у больных с COVID-19.....	176
Махмудова А.Д., Курязов А.М., Бобоев К.Т., Бергер И.В. / Хронические миелопролиферативные заболевания: состояние и проблемы молекулярно-генетической диагностики.....	180
Бобожонова Ш.Д., Маткаримова Д.С., Саматова Л.Д., Собиров А.Б., Муллакулов Ж.Ж. / Донорлар қонининг бруцеллэз учун ретроспектив таҳлили қашқадарё вилояти 2011-2020 йиллар кесими бўйича.....	184
Сабирова Ш.Г., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. / Хронический миелолейкоз: анализ экспрессии химерных онкогенов BCR/ABL P210, P190 И P230	187
Sayfutdinov Z.A. / Modern approaches to the treatment of tuberculosis patients resistant to new anti-tuberculosis drugs	191
Сабитходжаева С.У., Набиева М.И., Шамсутдинова М.И., Самадова Л.Д. / Лечение анемии, препаратом железа, микроэлементами и эритропоэтином у больных с COVID – 19.....	194
Машарипов А.Х., Курязов А.М., Саидхужаев А.С. / Цитологическое исследование тромбоцитов и их значение в диагностике тромбоцитопении	198

МЕДИЦИНА

УДК: 616-001.36-02:616-005.4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НОВЫМИ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Алимов Тимур Рауфович – к.м.н.

Шевченко Лариса Ивановна – к.б.н.

Каримов Хамид Якубович – д.м.н., профессор

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

Ибрагимов Мирзоанвар Нуриддин угли – соискатель

Ферганский медицинский институт общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель исследования. Изучение эффективности действия препаратов «Реоманнисол» и «Реоамбрасол» на модели термической травмы.

Методы. Опыты проводились на 60 крысах -самцах весом 180-200г на модели ожогового шока. Результаты исследования позволили установить коррекцию биохимических показателей при ожоговом шоке (ОШ) новыми кровезаменителями: реоманнисолом и реоамбрасолом.

Применение реоманнисола и реоамбрасола у экспериментальных животных при ОШ приводила к уменьшению активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), восстановлению ферментативной активности антиоксидантной системы (АОС).

Выводы. Результаты проведенных исследований дают основания рекомендовать антиоксидантные кровезаменители реоманнисол и реоамбрасол при термических травмах.

Ключевые слова: ожог, шок, антиоксидант, кровезаменители, эксперимент.

TERMİK SHIKASTLANISHDA YANGI ANTIOKSIDANT QON O'RNINI BOSUVCHI MODDALAR BILAN EKSPERIMENTAL TERAPIYA

Tadqiqot maqsadi. Termik shikastlanish modelida qon o'rnini bosuvchi "Reomannisol" va "Reoambrasol" samaradorligini o'rganish.

Ussullari. Tajribalar og'irligi 180-200 g bo'lgan 60 ta erkak kalamushlarda kuyish zarbasi modelida o'tkazildi. Tadqiqot natijalari yangi qon o'rnini bosuvchi moddalar: "Reomannisol" va "Reoambrasol" bilan kuyish shokida biokimyoviy ko'rsatkichlarni tuzatishga imkon berdi.

Kuyish shoki bo'lgan eksperimental hayvonlarda reomannisol va reoambrasoldan foydalanish lipid peroksidlanish (LPO) jarayonlari intensivligining pasayishiga, antioksidant tizim fermentlarining faolligini tiklashga olib keldi.

Xulosa. O'tkazilgan tadqiqotlar natijalari antioksidant qon o'rnini bosuvchi "Reomannisol" va "Reoambrasol"ni termik shikastlanishlar uchun tavsiya etishga asos beradi.

Kalit so'zlar: kuyish, zarba, antioksidant, qon o'rnini bosuvchi moddalar, tajriba.

Известно, что в патогенезе глубоких нарушений клеточного метаболизма при ожоговой травме лежит гипоксия, развивающаяся вследствие нарушения кислородного гомеостаза расстройствам энергообмена, которая закономерно приводит к избыточному накоплению продуктов ПОЛ и к недостаточности антиоксидантной системы.

Использование антиоксидантов в терапии термической травмы способствует повышению энергетического потенциала клеток и восстановлению их метаболизма в условиях гипоксии. В лаборатории кровезаменителей РСНПМЦГ были разработаны два кровезаменителя:

«Реоманнисол» и «Реоамбрасол» антиоксидантного действия [4, 7].

Цель исследования. Изучение эффективности действия препаратов «Реоманнисол» и «Реоамбрасол» на модели термической травмы.

Материалы и методы

В эксперименте были задействованы 90 крыс-самцов (180-200г). Модель ОШ воспроизведена наложением медной пластинки (3x3 см) нагретой до 200°C в области спины крысы, под эфирным наркозом. Животные были распределены по группам:

I группа - интактные животные,

II группа (контрольная) - животные с ожогом с физиологическим раствором натрия хлорида, который вводили в течение 3 суток,

В IIIа группе в течение 3 дней вводили «Реоманнисол»,

В IIIб группе в течение 5 дней вводили «Реоманнисол»,

В IVа группе на протяжении 3 дней вводили «Реоамбрасол»,

В IVб группе на протяжении 5 дней вводили «Реоамбрасол»:

Кровезаменители вводили следующим образом: через 2 часа после моделирования ОШ вводили 40 мл/кг массы тела животного, а в последующие дни по 10 мл/кг массы тела животного.

У животных были исследованы: рН артериальной крови, уровень липопероксидации (ПОЛ) (содержание МДА, диеновых кетонов, диеновых конъюгатов) [1, 6], активность каталазы (КТ) в крови [5], активность супероксиддисму-

тазы (СОД) (1978) [2], активность глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы [3].

Статистическую обработку проводили с использованием приложений «Excel» и «Биостатистика» (для Windows) с использованием $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. На основании экспериментальных данных разработанный в нашей лаборатории кровезаменитель реоманнисол (содержащий в своем составе 2 антиоксиданта янтарную кислоту и маннитол) оказывал эффективное действие на показатели биохимического анализа крови при ОШ. Как видно, из рисунка 1, у крыс во II группе при ОШ концентрация АЛТ повысилась в 1,5 раза ($p < 0,05$), АСТ – в 1,3 раза ($p < 0,05$), креатинина – в 1,4 раза ($p < 0,05$), мочевины – в 1,6 раза ($p < 0,05$) и понижение уровня общего белка в 1,4 раза ($p < 0,001$) (рис. 2). рН крови снизился до $7,33 \pm 0,01$ ед., что на 0,09 ед. меньше, по сравнению с исходными данными.

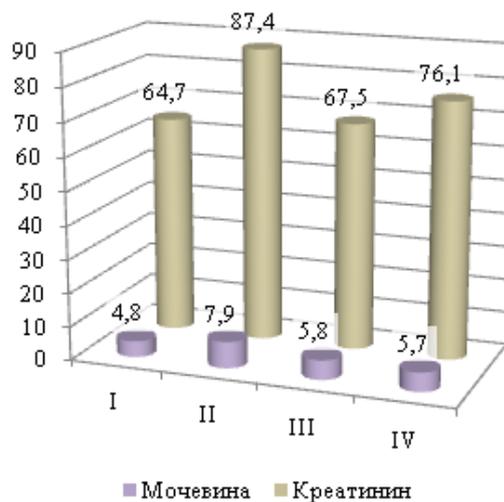
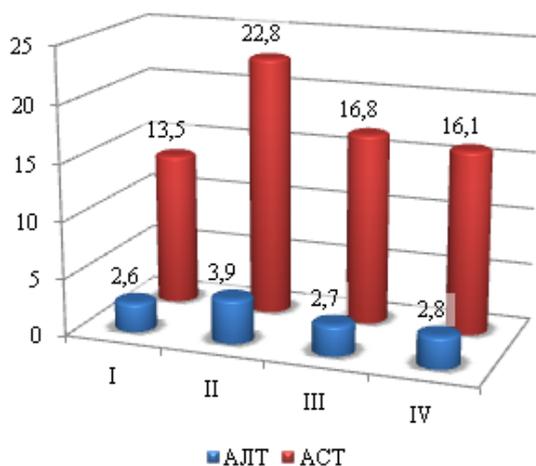


Рис. 1. Показатели биохимического анализа крови крыс при ОШ и после инфузии исследуемых препаратов

После инфузии реоманнисола в течение 3-х суток в III группе, содержание АЛТ снижалось в 1,4 раза ($p < 0,05$), АСТ – в 1,3 раза ($p < 0,05$), концентрация мочевины в 1,4 раза ($p < 0,05$), креатинина в 1,3 раза ($p < 0,05$). рН крови после реоманнисола в III группе увеличивался до $7,38 \pm 0,02$ ед. или на 0,05 ед. ($p < 0,05$), по сравнению с его уровнем у животных во II группе, после ожога.

Разработанный кровезаменитель реоамбрасол содержит в своем составе комплексное соединение янтарной кислоты и подсахарида. После применения реоамбрасола в IV группе содержание АЛТ снижалось в 1,4 раза ($p < 0,05$), АСТ – в 1,4 раза ($p < 0,05$), концентрация мочевины в 1,3 раза ($p < 0,05$), креатинина в 1,15 раза ($p < 0,05$). рН крови после реоамбрасола в IV группе увеличивался до $7,37 \pm 0,01$ ед. или на 0,04 ед. ($p < 0,05$),

по сравнению с его уровнем у животных после ожога, что было сопоставимо с его значением после применения реоманнисола. Полученные данные показывают, что реоманнисол и реоамбрасол оказался эффективным средством при ОШ.

Термическая травма способствовала повышению интенсивности процессов ПОЛ по сравнению с интактной группой животных. После ОШ в мембранах эритроцитов у крыс было установлено избыточное накопление промежуточных продуктов ПОЛ: концентрация МДА плазмы крови повысилась в 2,4 раза ($p < 0,05$), в мембранах эритроцитов уровень МДА был выше, чем у интактных животных – в 2,5 раза ($p < 0,01$). Уровень Дкет во II группе в 2,6 раза ($p < 0,001$), а уровень Дкон в 2,5 раза превышали соответствующие значения животных в I группе.

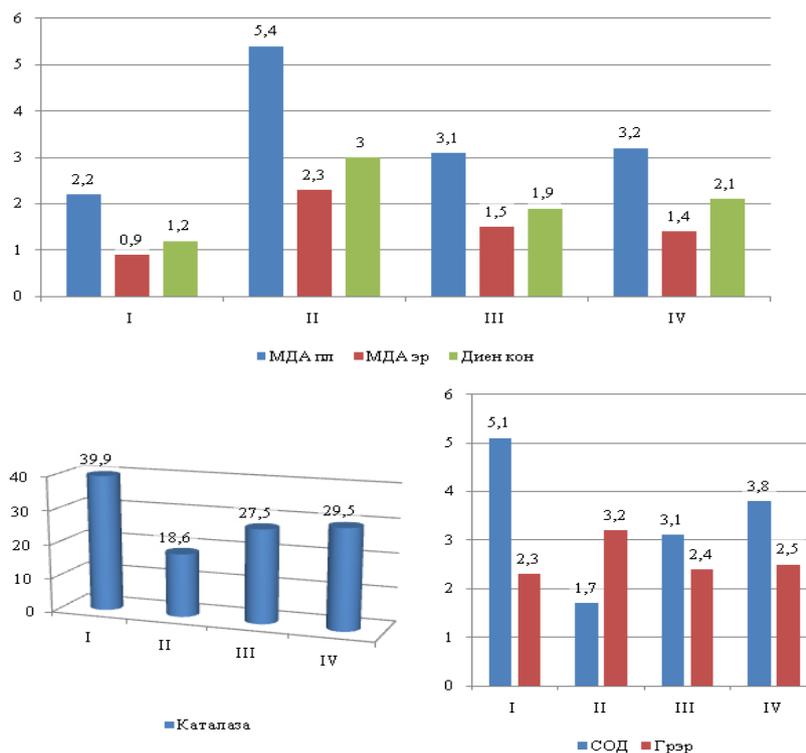


Рис. 2. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы ОШ и после инфузии исследуемых препаратов

Рост уровня продуктов ПОЛ при ОШ сопровождался истощением антиоксидантной системы. Характерные изменения включали снижение активности каталазы на в 2,1 раза, СОД - на в 3,0 раза, ГПО - в 3,3 раза, в тоже время ГР повысилась в 1,5 раза (рис.2).

Применение реоманнисола в IIIа группе приводило к снижению интенсивности процессов ПОЛ в крови: уменьшению содержания МДАпл в 1,7 раз ($p < 0,05$), МДАэр - в 1,5 раз ($p < 0,05$), Дкет - в 1,5 раз ($p < 0,05$), Дкон - в 1,6 раз ($p < 0,05$).

Использование реоамбрасола в IVа группе при ОШ приводило к снижению содержания продуктов ПОЛ: содержание МДА уменьшилось - в 1,7 раз ($p < 0,05$), Дкет - в 1,6 раз ($p < 0,05$), Дкон - в 1,4 раз ($p < 0,05$). Восстанавливалась активность ферментов АОС в IVа группе, по сравнению со II группой: активность каталазы была выше в 1,6 раз, СОД - в 2,2 раз ($p < 0,05$), ГПО - в 2,8 раз ($p < 0,05$) и ГР ниже в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов. При ОШ происходит изменение биохимических показателей: АЛТ и АСТ, которые увеличивались, достоверно снижался уровень общего белка в крови и повышалось содержание мочевины и креатинина в крови, что свидетельствует о нарушении функции печени и почек при ожоговой травме. На фоне термической травмы происходит активация процессов ПОЛ и на фоне напряжения истощения антиоксидантной системы, что приводит к формированию окислительного стресса. В та-

ких условиях введение новых кровезаменителей реоманнисола и реоамбрасола стабилизирует процессы ПОЛ биомембран и восстанавливает уровень продуктов пероксидации и активность ферментов антиоксидантной системы. в первую очередь связано с тем, что оба препарата содержат янтарную кислоту, которая способна восстанавливать дыхательную цепь митохондрий и восстанавливать антиоксидантную активность. Янтарная кислота при ограничении НАДН - зависимого пути окисления обеспечивается активность и способность к окислительному фосфорилированию во втором и третьем пунктах сопряжения, что способствует поддержанию более высокого уровня макроэргов и увеличивает степень энергизации клетки. В составе кровезаменителя «Реоманнисол» содержится еще один антиоксидант - маннитол, который при совместном применении с янтарной кислотой усиливает антиоксидантные свойства реоманнисола.

В составе реоамбрасола содержится полисахарид растительного происхождения, который облегчает проникновение янтарной кислоты в клетку и его последующее окисление в дыхательной цепи, что и усиливает антиоксидантные свойства реоамбрасола.

Биологически активный состав, включающий полисахарид и биоэнергетический субстрат обладает хорошим антигипоксическим, антиоксидантным, дезинтоксикационным, мембранопротекторным эффектом. Таким образом, активные компоненты реоманнисола и реоамбрасола

обладают взаимопотенцирующими эффектами, определяют их антиоксидантную активность при термических травмах.

Научная новизна исследования. Проведенное исследование новых препаратов «Реоманнисол» и «Реоамбрасол» доказало эффективность их положительного воздействия на биохимические показатели, его способность снижать интенсивность свободнорадикальных процессов и восстанавливать ферментативную активность антиоксидантной защиты при ОШ.

Выводы:

1. Введение реоманнисола и реоамбрасола у экспериментальных животных при ОШ снижает биохимические показатели, интенсивность процессов ПОЛ, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной системы.

2. Результаты исследования дают основания рекомендовать антиоксидантные кровезаменители реоманнисол и реоамбрасол при термических травмах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И. и др. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с

тиобарбитуровой кислотой. Лаб. дело. 1988; 11:41-43.

2. Брусов О.С. и др. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина. Бюлл. эксп. биологии и медицины. 1976;81(1): 33-35.

3. Власова С.Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. Лаб. Дело 1990;(8): 19-22

4. Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Стафорова Е.Ю., Кузьмичева Е.Л. Состав кровезаменителя (Патент № IAP 05053). Расмий ахборотнома, 31.07.2015. – 2015; 7(171): 37-37

5. Королюк М.А. и др. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988; 4: 44-47.

6. Титеева Г.Р., Коровина Н.Н. Перекисное окисление липидов: норма и патология. Центральнo-Азиатский мед. журнал, 1996; 4: 78-84.

7. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Рахманбердиева Р.К., Сагдуллаев Ш.Ш. Полифункциональный кровезаменитель гемодинамического действия. (Патент IAP 06029 от 28.10.2015). Расмий ахборотнома, 2019; 11(223): 59-59.

EXPERIMENTAL THERAPY WITH NEW BLOOD SUBSTITUTING INFUSION DRUGS OF ANTIOXIDANT ACTION IN THERMAL TRAUMA INJURY

SUMMARY. Purpose of the study. To study the efficacy of infusion medicines "Reomannisol" and "Reoambrasol", on the model of thermic injury.

Methods. The experiments were carried out on 60 male rats weighing 180-200g on the model of burn shock. The results of the study allowed to establish the correction of biochemical parameters in burn shock by new blood substitutes: rheomannisol and rheoambrasol.

The use of "Reomannisol" and "Reoambrasol" in experimental animals in burn shock led to a decrease in the intensity of lipid peroxidation processes (LPO), restoration of the activity of antioxidant system enzymes.

Conclusions. The results of the conducted studies give grounds to recommend antioxidant blood substitutes "Reomannisol" and "Reoambrasol" in thermal traumas.

Keywords: burn, shock, antioxidant, blood substitutes, experiment

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РЕОАМБРАСОЛА НА ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ

Шевченко Лариса Ивановна - к.б.н.

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)*

Хужахмедов Жамол Джалолиддинович – PhD

Молекулярно-генетическая лаборатория "GenoTechnology"

Каримов Хамид Якубович – д.м.н., профессор

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)*

Рахманбердиева Рано Каримовна – д.х.н., профессор,

Институт Химии растительных веществ АН РУз.

РЕЗЮМЕ. *Целью работы является изучение влияния реоамбрасола на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему в печени при геморрагическом шоке.*

Материалы и методы. *Работа выполнена на модели геморрагического шока (ГШ) на кроликах (n=40). В динамике были изучены: перекисное окисление липидов, состояние антиоксидантной системы и выживаемость животных. По результатам исследования было установлено, что новый кровезаменитель «Реоамбрасол» увеличивает выживаемость животных при геморрагическом шоке.*

Выводы. *Применение нового кровезаменителя «Реоамбрасол» при геморрагическом шоке способствует подавлению интенсивности процессов ПОЛ и активизирует ферментативную активность АОС в печени.*

«Реоамбрасол» при геморрагическом шоке оказался эффективным средством защиты печени от свободнорадикального окисления и по эффективности действия превосходит «Реополиглюкин».

Ключевые слова: *гипоксия, геморрагический шок, антигипоксикант, ПОЛ, АОС, печень.*

GEMORRAGIK SHOKDA "REOAMBRASOL"NING LIPID PEROKSIDLANISH JARAYONLARIGA VA JIGARNING ANTIOKSIDANT TIZIMINING HOLATIGA TA'SIRINI O'RGANISH

XULOSA. *Tadqiqot maqsadi* gemorragik shokda reoambrosolning gipoksiyani qo'zg'atuvchi omil lipid peroksidatsiyasiga va jigarda antioksidant tizimga ta'sirini o'rganishdir.

Usullari. *Ish 40 ta erkak shinshilla quyonlarida gemorragik shok (HSh) modelida bajarildi. Vaqt o'tishi bilan quyidagilar o'rganildi: lipid peroksidatsiyasi, antioksidant tizimning holati (katalaza, superoksid dismutaza, glutation reduktaza, glutation peroksidaza) va hayvonlarning omon qolishi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, yangi qon o'rnini bosuvchi reoambrosol antigipoksik ta'sirga ega bo'lib, gemorragik shokda hayvonlarning tirik qolishini oshiradi.*

Xulosa. *Gemorragik shok uchun yangi qon o'rnini bosuvchi "Reoambrosol" dan foydalanish lipid peroksidlanish jarayonlarining intensivligini bostirishga yordam beradi va jigarda AOS fermentlarining faolligini faollashtiradi.*

Gemorragik shok uchun "Reoambrosol" jigarni erkin radikal oksidlanishdan himoya qilishning samarali vositasi bo'lib chiqdi va samaradorlik jihatidan reopoliglyuksindan ustundir.

Kalit so'zlar: *gipoksiya, gemorragik shok, antigipoksikant, LPO, AOS, jigar.*

В последнее время большое внимание уделяется разработке эффективных антигипоксических средств метаболического типа действия для лечения экстремальных состояний [2]. Одним из таких средств, является новое антигипоксическое средство «Реоамбрасол», содержащий комплекс полисахарида, полученного из местного растительного сырья и метаболита цикла Кребса, способного при гипоксических состояниях защитить клетки от свободнорадикального окисления и восстановить нарушенный энергетический обмен в клетках [7].

Цель работы. Изучение влияние реоамбрасола на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему в печени при геморрагическом шоке.

Материалы и методы. Работа выполнена на модели геморрагического шока (ГШ) на кроликах-самцах (n=40) массой 2,2 ± 0,2 кг.

Животные были разделены на 4 группы:

I – интактные (n=20),

II – после ГШ (n=16),

После инфузии препаратов:

III – «Реополиглюкин» (n=7),

IV – «Реоамбрасол» (n=8).

ГШ моделировали дробным кровопусканием из бедренной артерии в течение 1ч до снижения артериального давления до 40 мм рт. ст., с последующей реинфузией 1/3 выпущенной крови [3]. Общее количество выпущенной в резервуар крови соответствовало $28,0 \pm 2,6$ мл/кг. После ГШ через 1 час животным однократно инфузироваи «Реоамбрасол» в опытной IV группе и препарат «Реополиглюкин» в III группе (сравнения) в объеме 40 мл на 1 кг массы тела. В гомогенате печени определяли содержание продуктов ПОЛ (МДА, диеновых кетонов (Дкет) и диеновых конъюгатов (Дкон)) и ферментативную активность АОС (каталазы [4]. супероксиддисмутазы (СОД) [1,5], глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) [6]). Все измерения производили на спектрофотометре «UNICO».

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи критерия Стьюдента с использованием критерия статистической достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования. Результаты исследования, полученные при геморрагическом шоке, показали, что состояние экспериментальных кроликов, было крайне тяжелым, о чем свидетельствует резкое, место выраженная активность ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное увеличение показателей ПОЛ при геморрагическом шоке. Так, в печени животных содержание МДА повысилось в 2,7 раза ($p < 0,05$), Дкет- в 1,9 раза ($p < 0,05$) и Дкон - в 2,1 раза ($p < 0,05$) (табл. 1,рис.1).



Рис. 1. Изменение МДА в печени при геморрагическом шоке (ГШ) и после инфузии кровезаменителей ($M \pm m$)

Как известно, накопление продуктов ПОЛ в клетках печени при геморрагическом шоке приводит к ингибированию ферментативной системы антиоксидантной защиты.

Экспериментальная терапия реоамбрасолом при ГШ в печени снизила интенсивность процессов ПОЛ: Так содержание МДА снижается в 2,4 раза ($p < 0,05$), Дкет- в 1,5 раза ($p < 0,05$), Дкон

- в 1,8 раза ($p < 0,05$), относительно группы с геморрагическим шоком.

Следует отметить, что, по сравнению с результатом после лечения реополиглюкином в III группе, после применения реоамбрасола в IV группе показатели процессов восстановления были более выражены: содержание МДА было ниже на 42,8% ($p < 0,05$), Дкет- на 19,1% и Дкон - на 25,5% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Состояние процессов ПОЛ и АОС печени при ГШ и после инфузии препаратов ($M \pm m$)

Показатели	интактные, n=10	ГШ, n=20	Инфузия препаратов	
			Реополиглюкин, n=10	Реоамбрасол, n=10
Группы:	I	II	III	IV
КТ, 10^4 ед./ч х кг	$1056,3 \pm 38,0$	$480,1 \pm 19,5^*$	$668,2 \pm 20,1^{*\wedge}$	$912,2 \pm 20,1^{*\wedge\#}$
СОД, 10^3 ед./ч х кг	$169,2 \pm 1,6$	$99,1 \pm 2,8^*$	$118,5 \pm 1,9^*$	$162,5 \pm 1,9^{*\wedge\#}$
ГР, нмоль/мг	$30,2 \pm 1,7$	$23,2 \pm 0,1^*$	$22,6 \pm 0,1^{*\wedge}$	$31,8 \pm 0,2^{*\wedge\#}$
ГПО, ммоль/кг	$6,9 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,1^{*\wedge}$	$6,0 \pm 0,1^{*\wedge\#}$
Дкет, нмоль/мг	$0,87 \pm 0,05$	$1,65 \pm 0,03^*$	$1,36 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,05^{*\wedge\#}$
Дкон, нмоль/мг	$0,9 \pm 0,08$	$1,89 \pm 0,1^*$	$1,41 \pm 0,09^{*\wedge}$	$1,05 \pm 0,08^{*\wedge\#}$

Примечание: * - достоверность различия ($p < 0,05$) относительно исходных данных в I группе; ^ - ($p < 0,05$) относительно данных во II группе; # - ($p < 0,05$) относительно данных в III группе.

Инфузионная терапия ГШ реоамбрасолом приводила к повышению активности ферментов АОС в печени, относительно их значений после ГШ: активность каталазы восстанавливалась в 1,9 раз ($p < 0,05$), СОД - в 1,6 раза ($p < 0,05$), ГР - в 1,4 раза ($p < 0,05$) и ГПО в 1,3 раза - ($p < 0,05$) (табл. 1). По сравнению со значениями показателей, полученных после применения препарата «Реополюгликин» в III группе, через 1 час после введения нового кровезаменителя реоамбрасола в печени активность каталазы была выше на 36,5% ($p < 0,05$), СОД - на 37,1% ($p < 0,05$), ГР - на 40,7% ($p < 0,05$) и ГПО - на 17,6% ($p < 0,05$).

Выживаемость животных после инфузии препарат «Реоамбрасол» составила 9 из 15 (66,6%) ($p < 0,05$) и была выше на 28,3%, при сравнительном изучении с инфузией реополигликина.

Проведенные исследования показали, что геморрагический шок активацией процессов ПОЛ и подавлением компенсаторных возможностей антиоксидантной защиты в печени у животных. Фармакотерапия реоамбрасолом приводит к угнетению процессов ПОЛ и более выраженному восстановлению активности ферментов АОС, по сравнению с терапией реополигликином. Это связано с тем, что в основе противогипоксического и антиоксидантного действия реоамбрасола лежат биоэнергетические механизмы метаболита сукцината, который окисляется по сукцинатаксидазному пути дыхательной цепи в митохондриях. В тоже время проникновению сукцината в клетку и его последующему окислению в дыхательной цепи, способствует наличие в составе препарата «Реоамбрасол» полисахарида растительного происхождения, что и усиливает его антиоксидантные свойства.

Научная новизна. Впервые было проведено исследование нового антиоксидантного средства «Реоамбрасол», содержащего комплекс полисахарида, полученного из местного растительного сырья и метаболита цикла Кребса, *при геморрагическом шоке*.

Выводы:

1. Новый кровезаменитель «Реоамбрасол» увеличивает выживаемость животных при геморрагическом шоке.

2. Реоамбрасол при геморрагическом шоке оказался эффективным средством защиты печени от свободнорадикального окисления, по эффективности действия превосходит реополюгликин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусов О.С. и др. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1976;1(81): 33-35.

2. Зыблев С.Л., Дундаров З.А. Состояние метаболизма при экспериментальной острой массивной кровопотере в зависимости от проводимой терапии. Новости хирургии. 2013; 5(21): 3-10.

3. Искусных И.Ю. и др. Интенсивность свободнорадикальных процессов и экспрессия глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в сердце крыс при адреналиновом миокардите. Биомедицинская химия. 2012; 5(58): 530-538.

4. Королюк М.А. и др. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988; 4: 44-47.

5. Сирота Т.В. и др. Активность цитоплазматической супероксиддисмутазы-чувствительный показатель состояния антиоксидантной системы печени и мозга крыс. Биомедицинская химия. 2014; 1(60): 63-71.

6. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Функционально-метаболические изменения при экстремальных состояниях и коррекция их кровезаменителями. (монография) Ташкент, 2014: 1-175.

7. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Рахманбердиева Р.К., Сагдуллаев Ш.Ш. Полифункциональный кровезаменитель гемодинамического действия. Патент IAP 06029 от 28.10.2015. Расмий ахборотнома, 2019; 11(223): 59-59.

EFFECT OF THE NEW DRUG REOAMBRASOL ON LIPID PEROXIDATION & ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE LIVER BY HEMORRHAGIC SHOCK

SUMMARY. *The aim of the work is to study the effect of the medicine "Reoambrasol" in hemorrhagic shock (HSh) on lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS) in the liver.*

Methods. *The work was performed on the HSh's model in rabbits (n=40). Studied: lipid peroxidation, state of antioxidant system and survival rate of animals. According to the results of the study, it was found that a new infusion medicine of antihypoxant "Reoambrasol" increases the survival rate of animals in experimental HSh.*

Conclusions. *Application of a new medical medicine "Reoambrasol" in hemorrhagic shock suppresses the processes of lipoperoxidation and activates the AOS's enzymatic activity in the liver.*

"Reoambrasol" in hemorrhagic shock turned out to be an effective means of liver protection from free-radical oxidation and surpasses the drug "Reopolyglukin" in terms of effectiveness.

Keywords: *hypoxia, HSh, antihypoxant, LPO, AOS, liver.*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕОАМБРАСОЛА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ГИПОКСИИ, АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ ПРИ НИТРИТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Хужахмедов Жамол Джалолиддинович – PhD

Молекулярно-генетическая лаборатория "GenoTechnology"

Шевченко Лариса Ивановна – к.б.н.

Каримов Хамид Якубович – д.м.н., профессор

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Целью данной работы является изучение влияния реоамбрасола на выраженность маркеров гипоксии (HIF-1 α , эритропоэтин), перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) при одномоментной и длительной нитритной интоксикации.

Методы. Эксперименты выполнены на 185 крысах самцах на двух моделях с использованием нитрита натрия [модель острой нитритной гипоксии (НГ) и модель токсической метгемоглобинемии (ТМ)]. Результаты исследования показали, что при однократном и длительном применении нитрита натрия развивается метгемоглобинемия, повышаются показатели гипоксических маркеров HIF-1 α и ЭПО, как защитная реакция на дефицит кислорода, активируются процессы перекисного окисления липидов и снижается общий антиоксидантный статус.

Выводы. «Реоамбрасол» обладает антигипоксическим эффектом, который подтверждается снижением показателей маркеров гипоксии HIF-1 α и ЭПО как при токсической гипоксии, так и при метгемоглобинемии. Так же установлено, корректирующее действие реоамбрасола на ПОЛ и активности ферментов АОЗ в условиях вызванной однократной и длительной нитритной интоксикацией.

Ключевые слова: гипоксия, HIF-1 α , эритропоэтин, модель острой нитритной гипоксии (НГ), модель токсической метгемоглобинемии (ТМ).

"REOAMBRASOL" PREPARATINING SAMARADORLIGINI GIPOKSIYA BELGILARINING KUCHAYISHI, LIPID PEROKSIDLANISH FAOLLIGIDAGI O'ZGARISHLAR VA NITRIT BILAN ZAHARLANISHDA ANTIOKSIDANT HIMOYA HOLATI BO'YICHA VAHOLASH

XULOSA. Tadqiqot maqsadi. Ushbu ishning maqsadi "Reoambrazol" ning gipoksiya belgilari (HIF-1 α , eritropoetin) zo'ravonligiga ta'sirini, lipidlarning peroksidlanish faolligini, bir bosqichli va uzoq muddatli nitrit zaharlanishida antioksidant himoyasini o'rganishdir.

Usullari. Natriy nitrit [o'tkir nitrit gipoksiya modeli (NH) va toksik methemoglobinemiya (TM) modeli] yordamida ikkita modelda 185 ta erkak kalamushda tajribalar o'tkazildi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, natriy nitritidan bir martalik va uzoq muddatli foydalanish bilan methemoglobinemiya rivojlanadi, kislorod tanqisligiga himoya reaksiyasi sifatida HIF-1 α va EPO gipoksik markerlari ko'tariladi, lipid peroksidlanish jarayonlari faollashadi va umumiy antioksidant holati pasayadi.

Xulosa. Yangi "Reoambrazol" preparati antihipoksik ta'sirga ega, bu toksik gipoksiyada ham, methemoglobinemiya ham HIF-1 α va EPO gipoksiya belgilarining pasayishi bilan tasdiqlanadi. Shuningdek, reoambrazolning lipid peroksidatsiyasining faolligiga va antioksidant himoya fermentlarining faolligiga bir martalik va uzoq muddatli nitrit zaharlanishidan kelib chiqqan holda tuzatuvchi ta'siri aniqlandi.

Kalit so'zlar: gipoksiya, HIF-1 α , eritropoetin, o'tkir nitrit gipoksiya modeli (NH), toksik methemoglobinemiya modeli (TM).

С каждым годом увеличивается число смертельных случаев при гипоксических состояниях, вызванных токсическими веществами, к которым относится нитрит натрия.

При этом гипоксия приводит к дефициту энергии, активации свободнорадикальных процессов в клетках и снижению резервов мобилизации антиоксидантной защиты. Как известно, препараты антигипоксического и антиоксидантного действия, способные на уровне клетки восстанавливать метаболизм и ее жизнеспособ-

ность, занимают ключевое место в лечении патологических гипоксических состояний, вызванных интоксикацией [5].

К таким препаратам относится, новый препарат – антигипоксикант и антиоксидант обладающий мембранопротекторными свойствами: «Реоамбрасол», содержащий комплексное соединение полисахарида и естественного метаболита цикла Кребса [4].

Целью работы является изучение влияния реоамбрасола на выраженность марке-

ров гипоксии (HIF-1 α , эритропоэтин), перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) при одномоментной и длительной нитритной интоксикации.

Материалы и методы. В эксперименте задействовано 185 крыс (190-220 г). Были использованы 2 модели.

1-я серия (n=100) – модель острой нитритной гипоксии (НГ). НГ воспроизводили подкожной инъекцией 4% раствора нитрита натрия (НН), (90 мг/кг).

2 серия – модель токсической метгемоглобинемии (ТМ). ТМ воспроизводили ежедневным (30 сут.) введением НН (50мг/кг).

В 1-й серии животные были разделены на группы:

- ✓ I интактная группа – составили крысы, находящиеся на стандартном лабораторном рационе;
- ✓ II контрольная группа – крысы с НГ без лечения (через 48 часов после введения токсиканта);
- ✓ III группа сравнения – крысы с НГ после инфузии реополиглобулина,
- ✓ IV опытная группа – крысы с НГ после инфузии реоамбрасола.

Во 2-й серии животные были разделены группы:

I интактная группа – крысы, находящиеся на стандартном лабораторном рационе;

На 30 сутки после введения НН выделяли следующие группы:

II контрольная группа – крысы с ТМ без лечения;

III сравнения группа – крысы с инфузией реополиглобулина (на 30-е сут. после НН);

IV основная группа – крысы с инфузией реоамбрасола (на 30-е сут. после НН).

Исследуемые препараты (в III и IV группах) вводили крысам в хвостовую вену. В I серии экспериментов инфузию препаратов проводили в течение 5 дней, начиная введение, через 48 часов после введения НН. Во II серии инфузионную терапию проводили через 30 дней после введения НН.

В крови крыс были исследованы: концентрация HIF-1 α , ЭПО, интенсивность ПОЛ [2] и общего антиоксидантного статуса (АОС).

Полученные данные обрабатывали с помощью приложений Excel и “Biostat 4.03” и р-критерия <0,05.

Результаты исследования. Экспериментальные исследования маркеров гипоксии (HIF-1 α , ЭПО) показали, что они отчетливо реагировали на токсическую гипоксию. Изучение гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1 α) в крови в 1-й серии показало, что он возрастал в 6,4 раза ($p_1 < 0.05$). При этом изучение гемопозиндуцирующих свойств сыворотки периферической крови выявило возрастание концентрации эритропоэтина (ЭПО) в 1-й серии экспериментов в 4,1 раза ($p < 0.001$).

При токсической метгемоглобинемии, во 2-й серии, изучение показателя (HIF-1 α) показало, что на 30-е сутки его уровень увеличился в 3,0 раза ($p < 0,001$), по сравнению с исходным состоянием (рис. 1). Во 2-й серии на 30-е сутки при токсической метгемоглобинемии концентрация ЭПО увеличивалась в 1,9 раза ($p < 0,01$).

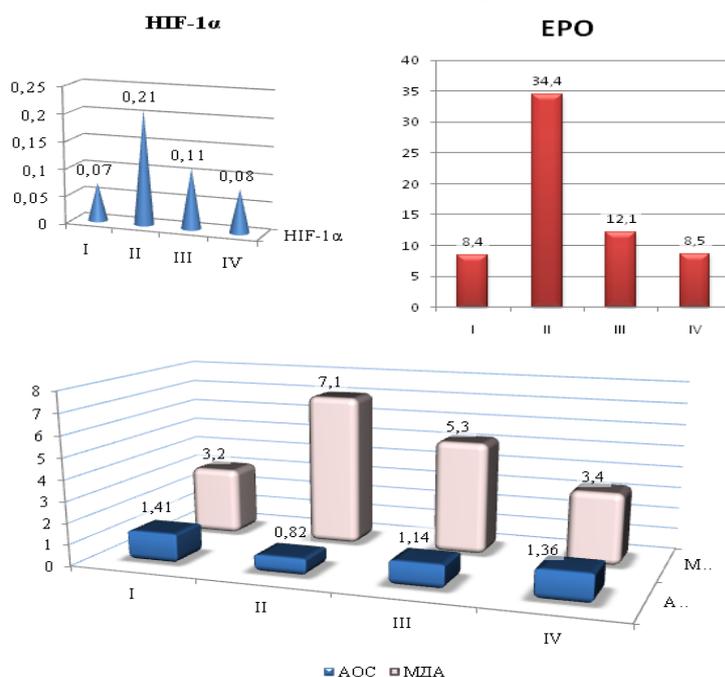


Рис. 1. Изменение содержания фактора гипоксии HIF-1 α , ЭПО, показателя ПОЛ (МДА) и общего АОС при метгемоглобинемии и после инфузии кровезаменителей

Применение кровезаменителей в 1-й и во 2-й сериях приводило к снижению маркеров гипоксии. Так, при токсической гипоксии, в 1-й серии в IV группе, после применения реоамбрасола, концентрация HIF-1 α снижалась в 3,8 раза ($p < 0,05$), что было ниже на 65,5% ($p < 0,05$), по сравнению с результатом, полученным в III группе после введения реополиглюкина. Концентрация ЭПО после применения реоамбрасола в IV группе снижалась до исходных значений ($p < 0,05$) чего не наблюдалось в III группе, после применения реополиглюкина.

Во 2-й серии в IV группе, при токсической метгемоглобинемии, после применения нового кровезаменителя «Реоамбрасол», как видно из рисунка 3 концентрация HIF-1 α была ниже в 2,6 раза ($p < 0,01$), что ниже на 27,3% ($p < 0,05$), относительно значений данного показателя в III группе, после применения реополиглюкина. Концентрация ЭПО в IV группе, после применения реоамбрасола была ниже на 16,0% ($p < 0,05$), относительно III группы (реополиглюкин) (рис. 1).

В 1-й серии, при токсической гипоксии, интерпретация показателей перекисного окисления липидов по конечному продукту перекисидации МДА показала, что содержание его увеличилось в плазме в 2,0 раза ($p < 0,05$). После введения кровезаменителя «Реоамбрасол» концентрация МДА приближалась к исходным значениям. Так содержание МДА в крови достоверно снижалось в 1,9 раза ($p < 0,05$). Возможная обусловленность гиперлипเปอร์оксидации дисбалансом в системе АОЗ послужила причиной для изучения уровня общего АОС в крови. Общий АОС во II группе, при токсической гипоксии, был снижен в 1,7 раза ($p < 0,05$), по сравнению с I группой.

После применения реоамбрасола общий АОС увеличивался и был на 19,2% выше, по сравнению с реополиглюкином. Анализ полученных результатов показал, что в 1-й и 2-й сериях экспериментов в ответ на дефицит кислорода происходит активация защитного механизма и повышение уровня HIF-1 α в крови [5], что связано с тем, что белок HIF-1 α активирует экспрессию генов, мобилизуя внутриклеточные адаптационные механизмы и активируя эритропоэз.

По экспериментальным данным, значение этих показателей было выше в 1-й серии при токсической гипоксии. В 1-й и 2-й сериях эксперимента активизируются процессы ПОЛ и снижается активность ферментов АОЗ, показатели которых были более выражены во 2-й серии с метгемоглобинемией. Эффективность действия нового кровезаменителя «Реоамбрасол» однозначна была выше, как в 1-й, так и во 2-й серии экспериментов, по сравнению с реополиглюкином. Эффективность действия реамбрасола

связана наличием в его составе полисахаридного комплекса с естественным метаболитом, которые способствуют **выведению из организма токсичных веществ и препятствуют образованию свободных радикалов, восстанавливают повреждённые клетки при гипоксии.** «Реоамбрасол» обладает **высокой реологической активностью, восстанавливает микроциркуляцию, улучшая кровоснабжение тканей, устраняя гипоксию и стабилизируя метаболизм клеток.**

Научная новизна исследования. Была показана **эффективность нового кровезаменителя «Реоамбрасол»** при восстановлении маркеров гипоксии (HIF-1 α , ЭПО), ПОЛ, состояние АОЗ на экспериментальных моделях одномоментной и длительной нитритных интоксикаций.

Выводы:

1. Токсическая гипоксия, как и токсическая метгемоглобинемия увеличивают уровень показателей гипоксических маркеров HIF-1 α и ЭПО, как защитная реакция на дефицит кислорода, активируются процессы ПОЛ и снижается общий АОС.

2. Установлено коррегирующее действие реоамбрасола на маркеры гипоксии HIF-1 α и ЭПО как при токсической гипоксии, так и при метгемоглобинемии.

3. Применение реоамбрасола снижает активность ПОЛ и ферментативную активность АОЗ в условиях вызванной однократной и длительной нитритной интоксикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игбаев Р.К. Экспериментальная коррекция прооксидантно-антиоксидантного равновесия в условиях гипоксии и токсической метгемоглобинемии: дис ... канд. мед. наук ФГБОУ ВПО "Российский университет Дружбы народов" – Сочинский филиал РУДН. 2006 – 1-165.

2. Титеева Г.Р., Коровина Н.Н. Перекисное окисление липидов: норма и патология. Центрально-Азиатский медицинский журнал. 1996; 4: 78-84.

3. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Функционально-метаболические изменения при экстремальных состояниях и коррекция их кровезаменителями. Ташкент, 2014: 1-175.

4. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Рахманбердиева Р.К., Сагдуллаев Ш.Ш. Полифункциональный кровезаменитель гемодинамического действия (Патент IAP 06029 от 28.10.2015) Расмий ахборотнома, 2019; 11(223): 59-59.

5. Lee J.W. et al. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. Exp Mol Med. 2019; 51: 1-13.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE DRUG "REOAMBRASOL" ON THE SEVERITY OF THE INCREASE IN MARKERS OF HYPOXIA, CHANGES IN THE ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN NITRITE INTOXICATION

SUMMARY. *The aim of this work is to study the effect of "Reoambrosol" on the severity of hypoxia markers (HIF-1 α , erythropoietin), lipid peroxidation activity, antioxidant defense in one-stage and long-term nitrite intoxication.*

Methods. *Experiments were performed on 185 male rats in two models using sodium nitrite [acute nitrite hypoxia (ANH) model and toxic methemoglobinemia (TM) model]. The results of the study showed that single and prolonged application of sodium nitrite resulted in the development of methemoglobinemia, increased indices of hypoxic markers HIF-1 α and EPO as a protective response to oxygen deficiency, activated processes of LPO and decreased overall AOS.*

Conclusions. *«Reoambrosol's» the antihypoxic effect of is confirmed by a decrease in the concentration of hypoxia markers: HIF-1 α and EPO, which was revealed both in toxic hypoxia and methemoglobinemia. The corrective effect of «Reoambrosol» on LPO and AOS in conditions of single and long-term nitrite intoxication was established*

Keywords: *hypoxia, HIF-1 α , erythropoietin, model of acute nitrite hypoxia (NH), model of toxic methemoglobinemia (TM).*

СТРАТЕГИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕМОГЛОБИНОПАТИЕЙ И ДИАГНОСТИКА В-ТАЛАССЕМИИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Давлатова Гульчехра Нажметдиновна - PhD

Ассесорова Юлиана Юрьевна - PhD

Моҳаммед Дин Асмо – заведующая лабораторией

Нурутдинов Абдурахмон Имомович - врач-лаборант

Каримов Хамид Якубович – д.м.н., профессор

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич - д.м.н., профессор

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Одной из наиболее часто встречающихся форм наследственных гемоглобинопатий является β -талассемия, которая возникает из-за генетического дефекта, приводящего к снижению или отсутствию синтеза β -глобиновой цепи. **Целью данного исследования стало** изучение популяционного спектра и региональных особенностей генетических нарушений в гене β -глобина и разработка стратегии генетического обследования больных с гемоглобинопатией для диагностики β -талассемии в Республике Узбекистан.

Методы. Исследование проводилось с использованием клинико-лабораторных и генеалогического методов, ПЦР и секвенирования по Сэнгеру. Результаты исследования показали, что использование классических методов генетического тестирования позволяет установить наследственный фактор в развитии гемоглобинопатии, ПЦР – быстро и точно выявлять известные мутации β -талассемии, имеющие важное диагностическое значение для установления подтипов и особенностей гемоглобинопатии, а секвенирование – идентифицировать новые мутации.

Выводы. Разработанная стратегия генетического обследования больных с клинико-лабораторными признаками гемоглобинопатии показала высокую результативность, что позволяет рекомендовать ее для пренатальных исследований, а также для обследования родственников пробанда, предполагающих вступить в брак, для расчета риска рождения детей, больных β -талассемией, и планирования семьи.

Ключевые слова: гемоглобинопатия, β -талассемия, генетическая диагностика, ПЦР, секвенирование.

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASIDA GEMOGLOBINOPATIYASI VA B-TALASSEMIA DIAGNOZI BO'LGAN BEMORLARNI GENETIK TEKSHIRUV DAN O'TKAZISH STRATEGIYASI

XULOSA. Tadqiqot maqsadi. Irsiy gemoglobinopatiyalarning eng keng tarqalgan shakllaridan biri β -talassemiya bo'lib, u b-globin zanjiri sintezining kamayishi yoki yo'qligiga olib keladigan genetik nuqson tufayli yuzaga keladi. Ushbu tadqiqotning maqsadi β -globin genidagi genetik o'zgarishlar populyatsiya spektri va mintaqaviy xususiyatlarini o'rganish va O'zbekiston Respublikasida β -talassemiya tashxisi uchun gemoglobinopatiya bilan og'riqan bemorlarni genetik tekshirish strategiyasini ishlab chiqishdan iborat edi.

Usullari. Tadqiqot klinik, laboratoriya va genealogik usullar, PCR va Sanger ketma-ketligi yordamida amalga oshirildi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, klassik genetik tekshiruv usullaridan foydalanish gemoglobinopatiya rivojlanishida irsiy omilni aniqlash imkonini beradi. PCR gemoglobinopatiyaning pastki turlari va xususiyatlarini aniqlash uchun muhim diagnostik ahamiyatga ega bo'lgan ma'lum β -talassemiya mutatsiyalarini tez va aniq aniqlash imkonini beradi, va sekvensiya yangi mutatsiyalarni aniqlash imkonini beradi.

Xulosa. Gemoglobinopatiyaning klinik va laboratoriya belgilari bo'lgan bemorlarni genetik tekshirish bo'yicha ishlab chiqilgan strategiya yuqori samaradorlikni ko'rsatdi, bu uni prenatal tadqiqotlar uchun tavsiya qilish, shuningdek, turmush qurmoqchi bo'lgan qarindoshlarning qarindoshlarini tekshirish, farzand ko'rish xavfini hisoblash imkonini beradi β -talassemiya bilan va oilani rejalashtirish uchun.

Kalit so'zlar: gemoglobinopatiya, β -talassemiya, genetik diagnostika, PCR, sekvensiya.

Среди социально значимых заболеваний особую значимость имеют наследственные гемоглобинопатии. Развитие гемоглобинопатии обу-

словлено спектром генетических изменений, приводящих к модификации скорости синтеза полипептидных цепей глобина или замене ами-

нокислот в полипептидных цепях и дезорганизации структуры гемоглобина, вследствие чего возникают клинически или лабораторно регистрируемые нарушения его функциональных свойств, связанных с транспортом кислорода или строения и функции эритроцитов [11]. Одной из наиболее часто встречающихся форм гемоглобинопатий является β -талассемия, которая возникает из-за генетического дефекта, приводящего к снижению или отсутствию синтеза β -глобиновой цепи в тетрамере гемоглобина [6,8]. В результате несвязанные альфа-цепи осаждаются в эритроидных предшественниках, что приводит к неэффективному эритропоэзу и потенциальному гемолизу [10]. Клинический и гематологический спектр проявлений β -талассемии варьирует от бессимптомного состояния носительства до клинической манифестации признаков болезни, которые могут проявляться в виде как легкой анемии и микроцитоза, так и выраженной клинической картины промежуточной β -талассемии или основной β -талассемии [4,6].

Клинически проявляющиеся признаки талассемии выявлены у 1-5% населения земного шара, при этом носителей мутаций β -талассемии в мире насчитывается порядка 80 миллионов человек [1,6]. Наиболее широко данное расстройство гемоглобиновой системы распространено в бассейне Средиземного моря, на Ближнем Востоке и в Азии [7,16,17].

Для успешного лечения пациентов с β -талассемией, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных необходимо раннее выявление заболевания. Первичная диагностика β -талассемии проводится на основании клинических данных и данных лабораторной диагностики. Однако у детей с β -талассемией при рождении выраженных клинических проявлений заболевания, как правило, не наблюдается: клиническая картина основной талассемии проявляется в период от 6 до 24 месяцев, промежуточная и малая формы заболевания могут быть диагностированы в еще более поздние сроки, когда неэффективный эритропоэз, гемолиз и развитие тяжелой анемии приводят к задержке развития, деформация костей, повреждение органов и восприимчивость к инфекциям и другим клиническим проявлениям [7]. Лабораторная диагностика β -талассемии часто ориентируется на повышение уровней гемоглобина HbA₂ и фетального гемоглобина (HbF). Вместе с тем уровень данных показателей при различных формах патологии может широко варьировать, что также затрудняет выявление β -талассемии. Таким образом, единственным способом провести дифференциальную диагностику гемоглобино-

патии являются молекулярные методы исследования [13]. Выбор молекулярной стратегии в контроле заболеваемости β -талассемией имеет огромное значение и как эффективный метод профилактики, поскольку позволяет выявлять индивидуумов-носителей генетической патологии, подверженных риску рождения ребенка с гемоглобинопатией [13,14].

Подходы к молекулярному исследованию пациентов с подозрением на β -талассемию могут включать целенаправленный анализ нуклеиновых кислот на наличие известных патогенных мутаций или тестирование структурной целостности всего гена β -глобина, включая кодирующую и регуляторную области. Часто встречающиеся мутации гена β -глобина обнаруживаются с помощью технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР). Поскольку распространенные патогенные мутации ограничены популяционными группами, в первую очередь может быть рассмотрен целевой анализ спектра патогенных вариантов на основе этнического происхождения больного. Если целевой анализ мутаций, наиболее распространенных в популяции, из которой произошел больной, не позволяет обнаружить генетическое изменение, если пораженный патологией индивидуум не имеет предков с высоким риском заболевания, то проводится исследование анализа последовательности гена β -глобина, что осуществляется на основе технологии секвенирования [2,9,12].

Применяемые в клинической практике других стран протоколы диагностики β -талассемии, используют молекулярные методы, ориентированные на мутации β -глобинового гена, характерные для региона Средиземноморья и Восточно-Азиатского региона [5,15,16].

Цель исследования. *Данного исследования стало* изучение популяционного спектра и региональных особенностей генетических нарушений в гене β -глобина и разработка стратегии генетического обследования больных с гемоглобинопатией для диагностики β -талассемии в Республике Узбекистан.

Материалы и методы.

Генетическое исследование включало 3 основных этапа:

1) клинико-генеалогический анализ больных β -талассемией (пробандов);

2) молекулярно-генетическое исследование на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческой тест-системы, которая позволяет одновременно охватить мутации β -глобинового гена, характерные для региона Средиземноморья;

3) секвенирование с определением последовательности секвенс-продукта, позволившее подтвердить наличие мутаций β -глобинового гена, выявленных методом ПЦР с использованием коммерческой тест-системы, а также выявить новые мутации.

Объектом исследования стали анамнестические данные, данные о больных и здоровых родственниках пациентов и ДНК 78 больных с отягощенной наследственностью и клинико-лабораторными признаками гемоглобинопатии. Венозная кровь в объеме 3 мл отбиралась в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Выделение ДНК из клеток крови проводилось с помощью комплекта реагентов, который предназначен для выделения тотальной ДНК.

В ходе анализа исследуемые образцы ПК обрабатывались раствором для лизиса, в результате чего происходила деструкция клеточных мембран и других биополимерных комплексов и высвобождение нуклеиновых кислот и клеточных компонентов. После добавления раствора для преципитации и центрифугирования растворенная ДНК выпадала в осадок, в то время как другие компоненты лизированного клинического материала оставались в растворе и удалялись последующими отмывками. На завершающей стадии экстракции проводили растворение осадка в буфере для элюции. В результате указанной процедуры получали очищенный препарат ДНК, свободный от ингибиторов реакции амплификации. Концентрацию и чистоту выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США) при длине волны 260/280 нм по стандартной методике. Раствор геномной ДНК 1 мг/мл, эквивалентный 20 о.е. ДНК, хранился при -20°C .

Секвенирование биополимеров нуклеиновых кислот с целью определения их нуклеотидной последовательности проводили по Сэнгеру с использованием автоматизированного ДНК-секвенатора (Applied Biosystems с одновременной детекцией четырех красителей (TAMRA, FAM, ROX, JOE), возбуждаемых излучением аргонового лазера). Процесс секвенс-анализа включал четыре основных блока (этапа):

I – наработка матрицы интересующей последовательности для последующего проведения с ней секвенс-реакции, включавший экстракцию ДНК из биологического материала с помощью коммерческих наборов для выделения ДНК; фрагментацию молекул ДНК ультразвуком до отрезков размера 50-400 пар нуклеотидов; удаление или достраивание, а затем легирование адаптерными олигонуклеотидами концов ДНК-фрагментов; амплификацию участка ДНК, содер-

жащего последовательность гена β -глобина, методом ПЦР, очистку продукта ПЦР реакции в агарозном геле;

II – непосредственная постановка и проведение секвенс-реакции и очистка ее продукта;

III – капиллярный электрофорез в полиакриламидном геле (полностью автоматизированный процесс, происходящий в секвенаторе);

IV – анализ данных полученных в ходе проведения секвенирования.

Результаты исследования. Для проведения генетической диагностики β -талассемии нами была сформирована группа пациентов с подозрением на гемоглобинопатию. Подозрение о наличии гемоглобинопатии, обусловленной нарушением структуры и функции гена β -глобина, было основано на показателях, связанных с микроцитарной анемией, легкой желтухой и гепатоспленомегалией, проявляющихся с 2-х-летнего возраста и старше. При гематологических исследованиях у данных больных были выявлены микроцитарная анемия, гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз и ядродержащие эритроциты. У ряда обследуемых было отмечено отсутствие эритробластов и менее выраженное снижение показателей MCV, MCH и эритроцитов, а также вариабельность повышенных уровней HbA₂ и HbF. На основании клинико-лабораторных данных больным был поставлен предварительный диагноз гемоглобинопатия и далее проведено исследование генетическими методами.

Клинико-генеалогический анализ включал изучение патологических признаков у пробанда (больного), его больных и здоровых родственников с целью составления родословной. Сбор данных для составления родословной включал вопросы о возрасте, национальности пробанда и его родителей, наличие кровно-родственных браков в родословной между любыми родственниками, выявление индивидов с признаками гемоглобинопатии: бледность, желтушность кожи и слизистых, увеличение селезенки; патология развития скелета (башенный череп, уплощенная переносица, искривленный позвоночник), патологические переломы длинных трубчатых костей; боли в длинных трубчатых костях, отеки кистей; симптомы желчнокаменной болезни уже в детском возрасте, наличие длительно незаживающих язв на коже голеней, более различной интенсивности и локализации и др. Анализ родословное позволил определить наследственный характер заболевания (признака) и вариант наследования (моногенный, рецессивный). На рис. 1 в качестве примера изображена родословная одного из обследуемых нами пробандов.

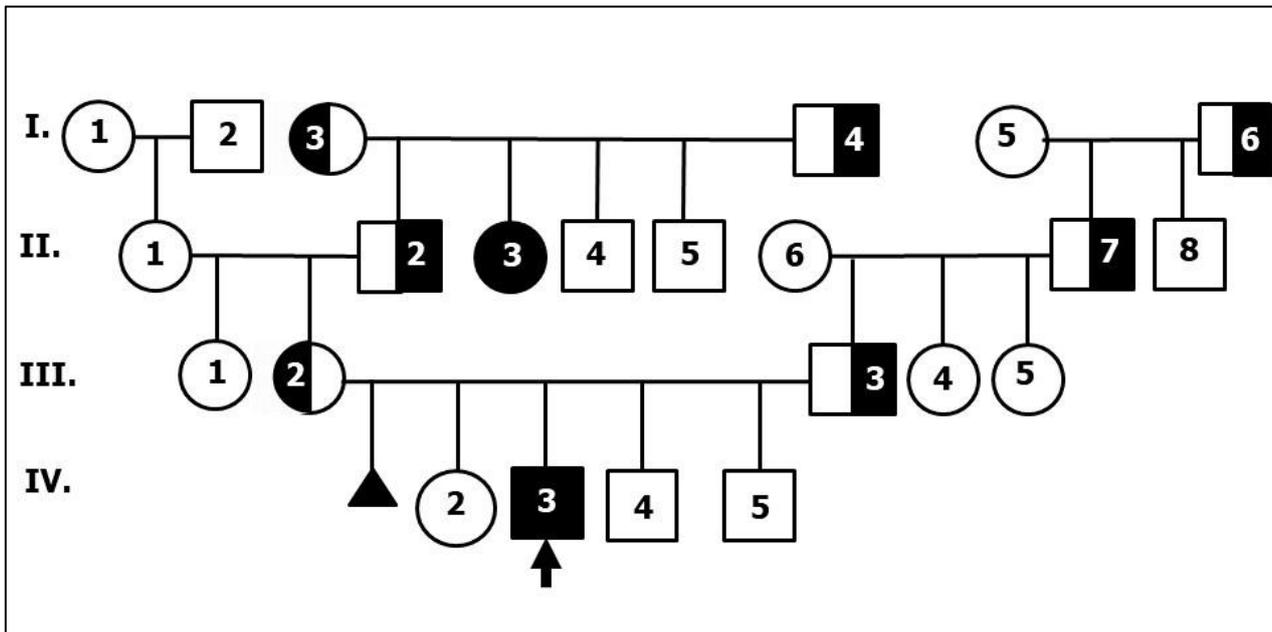


Рис. 1. Родословная больного Б. (2019 г.р.). Кругом обозначены лица женского пола, квадратом – мужского пола. Стрелкой обозначен пробанд. Римские цифры обозначают исследуемые семейные поколения, арабские цифры – нумерация членов одного поколения. Полностью черным цветом маркированы члены семьи с признаками гемоглобинопатии, наполовину черным цветом – потенциальные носители мутации гена β -талассемии.

После завершения сбора анамнестических данных и составления родословной нами проводился генеалогический анализ, заключающийся в определении вовлеченности в формирование патологии у пробанда фактора наследственности и типа наследования заболевания. Для подтверждения аутосомно-рецессивного типа наследования, присущего β -талассемии, мы опирались на следующее теоретические положения:

- 1) Родители пробанда клинически здоровы, но заболевание может обнаруживаться у их детей и внуков.
- 2) У больного родителя могут рождаются здоровые дети.
- 3) Риск рождения больного ребенка равен 25% (соотношение больных и здоровых лиц составляет 1:3).
- 4) В случае кровно-родственных браков будет наблюдаться увеличение числа больных в родословной, поскольку доля носителей мутации гена β -глобина у членов семьи пробанда выше частоты встречаемости в общей популяции.

Если анализ родословной показывал, что больные с признаками гемоглобинопатии обнаруживаются не во всех поколениях (исключается доминантный характер наследования признака), если признаки гемоглобинопатии встречаются как у мужчин, так и у женщин (исключается сцепление с Y-хромосомой), если имеет место передача заболевания от отцов к сыновьям (исключается сцепление с X-хромосомой), нами выдвига-

лась гипотеза об аутосомно-рецессивном типе наследования признака.

Молекулярно-генетическое исследование на основе ПЦР. На сегодняшний день идентифицировано более 350 мутаций гена β -глобина, около сорока из которых связаны с β -талассемией [3,4]. Часто встречающиеся мутации β -талассемии выявляются с помощью методов, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Подходы к молекулярному тестированию методом ПЦР включают целенаправленный анализ на наличие определенных патогенетических вариантов β -глобинового гена. Ввиду недостаточной изученности спектра талассемических мутаций в различных регионах Республики Узбекистан мы выбрали тест-системы праймеров, которые позволяют охватить спектр мутаций β -глобинового гена, наиболее характерных для региона Средиземноморья, включая:

-30(T>A)	-101(C>T)
-87(C>G)	Codon5(-CT)
IVS1-1(G>A)	Codon6(G>A) HbC
IVS1-5(G>C)	Codon6(A>T) HbS
IVS1-6(T>C)	Codon6(-A)
IVS1-110(G>A)	Codon8(-AA)
IVS1-116(T>G)	Codon8/9(+G)
IVS1-130(G>C)	Codon15(TGG>TGA)
IVS2-1(G>A)	Codon27(G>T)
IVS2-745(C>G)	Codon39(C>T)
IVS2-848(C>A)	Codon44(-C)

Т.о., для выявления мутаций β -талассемии у пациентов с признаками наследственной гемоглобинопатии (с учетом популяционной обусловленности и родословной обследуемых) нами использовался метод ПЦП с набором праймеров, комплементарных мутациям, наиболее распространенным в средиземноморской популяции – как популяции наиболее близкой изучаемой популяции среднеазиатского региона.

В результате исследований пациентов ($n=78$) нами было выявлено 11 специфических генетических аномалий (Табл.1):

IVS1-5(G>C)	Codon5(-CT)
IVS1-110(G>A)	Codon44(-C)
IVS2-1(G>A)	Codon15(TGG>TGA)
IVS2-745(C>G)	Trp15Stop
IVS1-6(T>C)	Codon39(C>T)
IVS1-1(G>A)	-30(T>A)

Таблица 1.

Генетические изменения в гене β -глобина, выявленные у больных ($n=78$) с клиническими признаками гемоглобинопатии и аутосомно-рецессивным типом наследования аномалии с использованием тест-системы мутаций, характерных для региона Средиземноморья

Мутация	Кол-во больных, у которых выявлены мутации		Кол-во гетерозигот среди больных (Aa)		Кол-во гомозигот среди больных (aa)	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
IVS1-5(G>C)	28	35,90	17	21,79	11	14,10
IVS1-110(G>A)	17	21,79	11	14,10	6	7,69
IVS2-1(G>A)	11	14,10	10	12,82	1	1,28
Codon5(-CT)	7	8,97	4	5,13	3	3,85
IVS2-745(C>G)	7	8,97	4	5,13	3	3,85
Codon44(-C)	3	3,85	2	2,56	1	1,28
IVS1-6(T>C)	2	2,56	2	2,56	0	-
IVS1-1(G>A)	2	2,56	2	2,56	0	-
Codon15 (TGG>TAG) Trp15Stop	2	2,56	1	1,28	1	1,28
Codon39 (CAG>TAG) Gln39Stop	1	1,28	1	1,28	0	-
-30(T>A)	1	1,28	1	1,28	0	-
ВСЕГО больных, у которых были выявлены мутации	63	80,77				

Таким образом, коммерческая тест-система праймеров для ПЦП, предназначенная для выявления мутаций β -талассемии, характерных для региона Средиземноморья, позволила обнаружить 11 генетических изменений β -глобинового гена из 22 исследуемых. Мутации β -талассемии были обнаружены у 63 (80,77%) больных из 78 (с учетом того, что у одного пациента могли

встречаться по 2 мутации – компаунды), при этом у 19,23% пациентов диагноз гемоглобинопатии остался неverifiedированным.

Секвенирование. Секвенирование позволило охватить более широкий спектр мутаций, включая небольшие инсерции и делеции, однонуклеотидный полиморфизм (SNP) и вариации с большим числом копий (CNV) (Таблица 2).

Таблица 2.

Мутации β -глобинового гена, выявленные ПЦП и подтвержденные методом секвенирования по Сэнгеру

Мутации талассемии, выявленные ПЦП и подтвержденные методом секвенирования по Сэнгеру (всего 11 мутаций)	Мутации талассемии, выявленные методом секвенирования по Сэнгеру (всего 14 мутаций)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ IVS1-5(G>C) ➤ IVS1-110(G>A) ➤ IVS2-1(G>A) ➤ Codon5(-CT) ➤ IVS2-745(C>G) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAP-1(A>C) silent ➤ Codon Start (ATG>ACG) ➤ Codon16(-C) ➤ Codon17(AAG>TAG) Lys17Stop ➤ Codon26(GAG>AAG) Glu26Lys (HbE)

- Codon44(-C)
- IVS1-6(T>C)
- IVS1-1(G>A)
- Codon15(TGG>TAG) Trp15Stop
- Codon39(CAG>TAG) Gln39Stop -30(T>A)

- Codon29(GGC>GGT) Gly29Gly
- Codon30(AGG>ACG) Arg30Thr (Hb Monroe)
- Codon30(AGG>AAG) Arg30Lys
- Codon41-42(-TTCT)
- Codon 8-9(insG)
- Codon8(-AA)
- IVS1-109>(del25)
- IVS1-128(T>G) IVS1-129(A>C)

В результате исследований, проведенных методом секвенирования по Сэнгеру, наличие мутации β -глобинового гена в обследуемой группе учетных больных (n=78) с клиническими признаками гемоглобинопатии было выявлено нами у всех пациентов. Генетическое исследование методом секвенирования подтвердило наличие мутаций, выявленных ПЦР, а также позволило обнаружить мутации β -глобинового гена, не вошедшие в использованную тест-систему праймеров (Табл. 2).

Анализ выявленных генетических изменений с использованием базы данных *Globin Gene Server* (<https://globin.bx.psu.edu/>) и *A database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemias* (https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query_vars3) позволил установить патогенетическую принадлежность к β -талассемии всех генетических изменений, выявленных нами методом секвенирования по Сэнгеру.

Заключение. Использование современных *методов генетического тестирования позволяет выявлять новые мутации, имеющие важное диагностическое значение для установления подтипов и особенностей гемоглобинопатии, что играет большую роль для принятия клинических решений. Идентификация новых и редких патогенетических вариантов β -талассемии позволяют улучшить профилактику заболевания, особенно в регионах с высокой распространенностью.* Проведенное нами исследование показало, что разработанная стратегия генетического обследования больных с клинико-лабораторными признаками гемоглобинопатии, помимо клинико-генеалогического анализа и молекулярного анализа на основе ПЦР с тест-системой базовых маркерных мутаций гена β -глобина, должна опираться на результаты секвенирования по Сэнгеру. При невозможности осуществить все этапы стратегии генетической диагностики, предпочтение должно отдаваться методу секвенирования. Высокая результативность последнего позволяет рекомендовать его для пренатальных исследований, а также для обследования родственников пробанда, предполагающих вступать в брак, для расчета риска рождения детей, больных β -талассемией, и разработки индивидуальной стратегии планирования семьи.

Разработанная стратегия генетического исследования больных с подозрением на

β -талассемию позволит: минимизировать возможность пропуска генетических перестроек, идентифицирующих гемоглобинопатию как наследственное заболевание, связанное с изменением структуры и функции гена β -глобина; дифференцировать форму талассемии (α - и β -талассемия); прогнозировать клинический вариант β -талассемии (большая, промежуточная, малая); иметь оперативную информацию для анализа и планирования дальнейшего клинического ведения пациентов с β -талассемией, а также для принятия семьей решения о судьбе беременности в случае наличия у плода гомозиготных мутаций в гене β -глобина (пренатальная диагностика) и для расчета риска рождения детей, больных β -талассемией (планирование семьи).

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hematol.* 2016 May;38 Suppl 1:32-40. doi: 10.1111/ijlh.12527. PMID: 27183541.
- 2) Chen P, Yu X, Huang H, Zeng W, He X, Liu M, et al. Evaluation of Ion Torrent next-generation sequencing for thalassemia diagnosis. *J Int Med Res.* 2020 Dec;48(12):300060520967778. doi: 10.1177/0300060520967778. PMID: 33342339.
- 3) De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M, et al. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017 Feb 20;9(1):e2017018. doi: 10.4084/MJHID.2017.018. PMID: 28293406.
- 4) Gunes AK, Gozden HE. The Spectrum of Beta-Thalassemia Mutations in Syrian Refugees and Turkish Citizens. *Cureus.* 2021 Jun 4;13(6):e15434. doi: 10.7759/cureus.15434. PMID: 34258108.
- 5) Jaing TH, Chang TY, Chen SH, Lin CW, Wen YC, Chiu CC. Molecular genetics of β -thalassemia: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2021 Nov 12;100(45):e27522. doi: 10.1097/MD.000000000027522. PMID: 34766559; PMCID: PMC8589257.
- 6) Hu S, Zhan W, Wang J, Xie J, Zhou W, Yang X, et al. Establishment and application of a novel method based on single nucleotide polymorphism analysis for detecting β -globin gene cluster deletions. *Sci Rep.* 2020 Oct 26;10(1):18298. doi: 10.1038/s41598-020-75507-6. PMID: 33106596.

- 7) Mahajan PS, Kolleri JJ, Ait Souabni S, Prasad S, Belhaddad EH, Mohammed H. Report of a Rare Case of Beta-Thalassemia Major With Subperiosteal Hematomas. *Cureus*. 2022 Apr 2;14(4):e23770. doi: 10.7759/cureus.23770. PMID: 35509765.
- 8) Makis A, Hatzimichael E, Papassotiriou I, Voskaridou E. 2017 Clinical trials update in new treatments of β -thalassemia. *Am J Hematol*. 2016 Nov; 91(11): 1135-1145. doi: 10.1002/ajh.24530. PMID: 27502996.
- 9) Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Front Mol Biosci*. 2020 May 27;7:74. doi: 10.3389/fmolb.2020.00074. PMID: 32671092.
- 10) Murad H, Moasses F, Dabboul A, Mukhalalaty Y, Bakoor AO, Al-Achkar W, et al. Geographical distribution of β -globin gene mutations in Syria. *Hematology*. 2018 Oct;23(9):697-704. doi: 10.1080/10245332.2018.1461291. PMID: 29637841.
- 11) Needs T, Gonzalez-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia. 2022 May 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30285376.
- 12) Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med*. 2017 Jun;19(6):609-619. doi: 10.1038/gim.2016.173. PMID: 27811859.
- 13) Sabath DE. Molecular Diagnosis of Thalassemias and Hemoglobinopathies: An ACLPS Critical Review. *Am J Clin Pathol*. 2017 Jul 1;148(1):6-15. doi: 10.1093/ajcp/aqx047. PMID: 28605432.
- 14) Şanlıdağ B, Çağın B, Özenli Ö, Şahaloğlu Ö, Dalkan C, Galip N, et al. Prevalence of Thalassemia Trait & Iron Deficiency Anemia during Infancy in 2011-2013 in a Thalassemia Prevalent Region: North Cyprus. *Iran J Public Health*. 2016 Aug;45(8):1038-1043. PMID: 27928530.
- 15) Soontornpanawet C, Singha K, Srivorakun H, Tepakhan W, Fucharoen G, Fucharoen S. Molecular basis of a high Hb A₂/Hb F β -thalassemia trait: a retrospective analysis, genotype-phenotype interaction, diagnostic implication, and identification of a novel interaction with α -globin gene triplication. *PeerJ*. 2023 May 3;11:e15308. doi: 10.7717/peerj.15308. PMID: 37159832; PMCID: PMC10163868.
- 16) Thein SL. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 May;70:54-65. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.001. PMID: 28651846.
- 17) Uludağ A, Uysal A, Uludağ A, Ertekin YH, Tekin M, Kütük B, et al. Prevalence and mutations of β -thalassemia trait and abnormal hemoglobins in premarital screening in Çanakkale province, Turkey. *Balkan J Med Genet*. 2016 Aug 2;19(1):29-34. doi: 10.1515/bjmg-2016-0004. PMID: 27785405.

STRATEGY OF GENETIC EXAMINATION OF PATIENTS WITH HEMOGLOBINOPATHY And DIAGNOSIS OF B-THALASSEMIA IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

SUMMARY. Purpose of the study. One of the most common forms of hereditary hemoglobinopathies is β -thalassemia, which occurs due to a genetic defect that leads to a decrease or absence of synthesis of the β -globin chain. The aim of this research was to study the population spectrum and regional features of genetic disorders in the β -globin gene and to develop a strategy for genetic examination of patients with hemoglobinopathy for the diagnosis of β -thalassemia in the Republic of Uzbekistan.

Methods. The study was conducted using clinical laboratory and genealogical methods, PCR and Sanger sequencing. The results of the study showed that the use of classical methods of genetic testing makes it possible to establish a hereditary factor in the development of hemoglobinopathy. PCR allows to quickly and accurately identify known mutations of β -thalassemia, which are of important diagnostic significance for establishing subtypes and features of hemoglobinopathy and sequencing makes it possible to identify new mutations. **Conclusion.** The developed strategy of genetic examination of patients with clinical and laboratory signs of hemoglobinopathy has shown high effectiveness, which makes it possible to recommend it for prenatal studies, as well as for examination of proband relatives who intend to marry, for calculating the risk of having children with beta-thalassemia, and family planning.

Keywords: hemoglobinopathy, β -thalassemia, genetic diagnosis, PCR, sequencing.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА ВЗРОСЛЫХ ПО ПРОГРАММЕ «АТРА-АТО-СТ»

Исхаков Элдор Джасурович
Нигматова Маъмура Саитхановна
Латипова Наргиза Рустамовна
Ашрабходжаева Камила Камаловна
Султанова Умида Абдусаматовна
Арзуметов Козим Тоирович

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ
Республики Узбекистан

Опанасюк Светлана Александровна

Отделение гематологии/онкологии клиники «Доктор-Сервис»

Резюме. Проведен анализ эффективности лечения 56 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом по внедренной в клиническую практику протокола «АТРА-АТО-СТ», с применением триоксида мышьяка (*Arsenicumtrioxide*, АТО), полностью транс-ретиноивой кислоты (*Alltransretinoidacid*, АТРА) в сочетании с идарубицином (в период индукции ремиссии). Результаты лечения показали очень высокий показатель достижения первичной ремиссии, общей и безрецидивной 3-х летней выживаемости – 98.2%, минимальный процент индукционной смертности – 1.7%.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, лечение, «АТРА-АТО-СТ», триоксид мышьяка, полностью транс-ретиноивая кислота.

«АТРА-АТО-СТ» DASTURI BO'YICHA KAT'TALARDA O'TKIR PROMIYELOTSITIK LEYKEMIYANI DAVOLASH NATIJALARI

Xulosa. O'tkir promiyelotsitik leykemiya bilan og'rigan 56 bemorni davolash samaradorligini tahlil qilish klinik amaliyotga kiritilgan «АТРА-АТО-СТ» protokoli bo'yicha mishyak t rioksid (*Arsenicum trioxide*, АТО), to'liq trans-retinoik kislota (*All transretinoid acid*, АТРА) yordamida amalga oshirildi, Idarubitsin bilan birgalikda (remissiya induksiyasi davrida). Davolash natijalari birlamchi remissiyaga erishishning juda yuqori ko'rsatgichlarda ekanligini ko'rsatdi, umumiy va kasalliksiz 3 yillik omon qolish – 98.2%, induksion o'limning minimal foizi –1.7% ekanligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: o'tkir promiyelotsitik leykemiya, davolash, mishyak trioksid, (АТО), barcha transretinoid kislota (АТРА).

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) как правило, протекает очень агрессивно, и без неотлагательных лечебных мероприятий может привести к смерти больного в очень короткие сроки. Успехи лечения острых промиелоцитарных лейкозов в последние десятилетия показали, что эта форма заболевания может быть полностью излечена у большинства больных. Впервые, в практику терапии ОПЛ полностью транс-ретиноевой кислотой (*AlltransRetinoicAcid*, АТРА) было успешно применено в 1985 г. Основным механизмом воздействия АТРА является индуцирование дифференцировки опухолевых промиелоцитов в созревающие и зрелые гранулоциты. Это позволило открыть новую страницу в истории терапии ОПЛ [3,4]. Этот препарат совершил революционный переворот в трагическом сценарии течения ОПЛ, став первым «таргетным» препаратом в онкогематологии, способствующий достигать стойких и длительных ремиссий без применения токсичной цитостатической терапии. Усовершенствована

ние методов лечения на основе АТРА, изначально в качестве монотерапии, а в дальнейшем, в сочетании с цитостатиками, позволила значительно улучшить частоту достижения ремиссии ОПЛ до 90,0–95,0 %, а 6-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) – до 86 % (± 10 %) [5,6]. Отрицательной стороной химиотерапии является ее органная и гематологическая токсичность. В связи с этим, в течение последующих десятилетий проводились попытки оптимизации программ лечения и сопроводительной терапии, ставившие перед собой цель уменьшить раннюю индукционную смертность, развития рецидивов, улучшения качества жизни пациентов, вследствие редуцирования токсичности. Результатами многолетних пилотных исследований, отработанных на большом количестве пациентов явилось изобретение протоколов лечения ОПЛ только на основе применения таргетных препаратов - сочетание АТРА и триоксида мышьяка (АТО – от англ. *Arsenic trioxide*). Уникальность такого сочетания заключается в том, что применение токсичных

цитостатиков становится ненужным. Научные исследования в этом направлении проводились в странах запада, России [1,2]. Учитывая обнадеживающие результаты лечения ОПЛ сочетания с АТО и АТРА, было принято решение внедрить новую, для Узбекистана, программу терапии острого промиелоцитарного лейкоза по протоколу «АТРА-АТО-СТ»

Цель исследования. Целью нашего исследования явилось внедрение и оценка клинической эффективности (достижение первичной ремиссии, раннюю смертность, общую и безрецидивную выживаемость), протокола «АТРА-АТО-СТ» при лечении взрослых пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом.

Материалы и методы. Всего в исследование включено 56 (100%) первичных больных с ОПЛ (30 мужчина и 26 женщин) в возрасте от 16 до 50 лет (в среднем 33 ± 17 лет). Диагноз ОПЛ устанавливался на основании морфологического исследования гемограммы, миелограммы, цитохимического исследования промиелоцитов, и в качестве подтверждения диагноза проводилось кариотипическое (наличия маркерной транслокации $(15;17)$) или молекулярно-генетическое исследование (наличия маркерного онкогена PML/RAR alfa). Лишь при наличии всех диагностических параметров, характерных для ОПЛ, пациенты включались в исследование. Все они получали протокол химиотерапии для лечения ОПЛ по программе «АТРА-АТО-СТ»:

Индукция включает АТРА в дозе 45 мг/м²/сут. 1-30 дни, Арсеникум триоксид 0.15 мг/кг в/в кап. 1-30 дни, идарубин в дозе 12 мг/м² 2,4,6 дни в виде короткой в/в инфузии.

Консолидация состоит из 6 курсов. Интервал между курсами составляет 4-5 недель от окончания предыдущего курса лечения. **Консолидация №1:** Арсеникум триоксид 0.15 мг/кг в/в капельно 1-5 дни недели, 4 недели. АТРА 45 мг/м² 1-15 дни, 29-43 дни.

Консолидация №2: Арсеникум триоксид 0.15 мг/кг в/в капельно, 1-20 дни, - АТРА 45 мг/м² 1-15 дни, 29-44 дни. Перерыв 14 дней

Консолидация №3: Арсеникум триоксид 0.15 мг/кг в/в капельно, 1-20 дни, - АТРА 45 мг/м² 1-15 дни, 29-44 дни. Перерыв 14 дней

Консолидация №4: Арсеникум триоксид 0.15 мг/кг в/в капельно, 1-20 дни, - АТРА 45 мг/м² 1-15 дни, 29-44 дни. Перерыв 14 дней

Консолидация №5: Арсеникум триоксид 0.15 мг/кг в/в капельно, 1-20 дни, - АТРА 45 мг/м² 1-15 дни, 29-44 дни. Перерыв 14 дней

Консолидация №6: Арсеникум триоксид 0.15 мг/кг в/в капельно, 1-20 дни, - АТРА 45 мг/м² 1-15 дни, 29-44 дни. Перерыв 14 дней

Поддерживающая терапия начинается через 3 недели после окончания последнего курса консолидации:

- 6-Меркаптопурин 60 мг/м² внутрь длительно, до 2-х лет после достижения ремиссии.

- Метотрексат 20 мг/м² внутрь 1 раз в неделю, до 2-х лет после достижения

- АТРА 45 мг/м² 1-15 каждые 3 месяца, до 2-х лет после достижения ремиссии.

Результаты и их обсуждения. В период с 2018 по 2020 год в исследование вошло 56 больных (30 мужчина и 26 женщин) в возрасте от 18 до 53 лет (в среднем 33 ± 17 лет) с впервые выявленным ОПЛ и 1 больная с поздним рецидивом ОПЛ (через 7 лет), которым проводили протокол «АТРА-АТО-СТ».

Как показано в таблице 1. в общей сложности полная ремиссия в исследовании была достигнута у 55 больных (98.2%), отмечалась индукционная смертность у 1-й больной (1.7%), 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 98.2 % (55 пациентов).

В таблице 1 приведены результаты лечения 56 пациентов с ОПЛ, получавших лечение по протоколу «АТРА-АТО-СТ».

Таблица 1.

Результаты лечения по протоколу «АТРА-АТО-СТ»

Показатели	Протокол «АТРА-АТО-СТ» n=56 (100%)
Достижение первичной ремиссии	55 (98.2%)
Летальность в период индукции ремиссии	1 (1.7%)
Летальность на этапах консолидации и поддерживающей терапии	0 (0%)
3-х летняя безрецидивная выживаемость	55 (98.2%)
Ранний рецидив	0(0%)
Поздний рецидив*	0(0%)

Стационарное лечение в основном проводилось в период индукции ремиссии. Остальные этапы лечения проводились в полу-, или амбулаторных условиях. Индукционное лечение, в подавляющем большинстве случаев, переносилось пациентами удовлетворительно, без длитель-

ных периодов миелотоксической аплазии кроветворения. Кроме того, учитывая непродолжительный период агранулоцитоза (в среднем от 4 до 7 дней), тяжелые инфекционные осложнения практически не развивались. В период индукции ремиссии все пациентам проводилась интенсив-

ная заместительная гемокомпонентная терапия. Ни в одном случае в период консолидации, аплазии кроветворения не развивалось, соответственно, в трансфузиях компонентов крови и антибактериальной терапии пациенты не нуждались. С экономической точки зрения это очень выгодно для системы здравоохранения государства, и нет необходимости долгое время находиться в стационаре.

Таким образом, внедрение в клиническую практику нового протокола лечения острых промиелоцитарных лейкозов по программе «АТРА-АТО-СТ» в Узбекистане, позволило добиться очень хороших результатов, сопоставимыми с общемировыми показателями. Этот протокол воспроизводим в региональных центрах гематологии, что может позволить пациентам получать лечение на местах.

Выводы. Как показывает наш опыт, переход на новый протокол лечения острого промиелоцитарного лейкоза с использованием протокола «АТРА-АТО-СТ» позволяет достигать очень высокий процент достижения первичной ремиссии, 98%-го показателя длительной безрецидивной выживаемости и минимального показателя индукционной ранней летальности. Кроме того, основную часть лечение по протоколу «АТРА-АТО-СТ» реально воспроизводить в амбулаторных условиях, что имеет экономическую преимущества. Более того, консолидационное и поддерживающее лечение может проводиться в региональных гематологических стационарах, где имеет место определенные диагностические и лечебные ограничения. Можно констатировать, что протокол «АТРА-АТО-СТ» имеет много преимуществ над протоколами лечения острых промиелоцитарных лейкозов, применявшихся ранее, и может быть рекомендован в качестве тера-

пии первой линии для всех взрослых первичных пациентов с ОПЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Савченко В.Г. Исследовательский протокол «Риск адаптированная программа терапии больных с ОПЛ (АТРА – АТО - СТ)» с обязательным молекулярным мониторингом. // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. / Под редакцией В.Г. Савченко. М. Практика. 2018-Т.1 – С.961-984.
2. Троицкая В.В. Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2023.
3. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, Falda M, Ferrara F, Lazzarino M, Russo D, Petti MC, Mandelli F. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto (GIMEMA) pilot study. // Blood. 1996 Aug 15;88(4): 1390-8.
4. Asou N. Acute promyelocytic leukemia: state-of-the-art management. // Rinsho Ketsueki. 2018; 59(6):725-734.
5. Girmenia C, Lo Coco F, Breccia M, Latagliata R, Spadea A, D'Andrea M, Gentile G, Micozzi A, Alimena G, Martino P, Mandelli F. Infectious complications in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with the AIDA regimen. // Leukemia. 2013 May;17(5):925-30.
6. Jeddi R, Ghédira H, Ben Amor R, et al. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with AIDA Based Regimen. Update of a Tunisian Single Center Study. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):121-9

RESULTS OF TREATMENT FOR ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IN ADULTS UNDER THE «АТРА-АТО-СТ» PROGRAM

Resume. An analysis of the effectiveness of treatment of 56 patients with acute promyelocytic leukemia was carried out according to the «АТРА-АТО-СТ» protocol introduced into clinical practice, using arsenic trioxide (Arsenicum trioxide, ATO), All transretinoid acid (АТРА) in combination with idarubicin (during the period of induction of remission). The results of treatment showed a very high rate of achieving primary remission, overall and disease-free 3-year survival – 98.2%, a minimum percentage of induction mortality – 1.7%.

Keywords: acute promyelocytic leukaemia, treatment, Arsenicum trioxide, (ATO), All transretinoid acid (АТРА).

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ RS179985 ГЕНА CYP2C9 И RS1048943 ГЕНА CYP1A1 В РАЗВИТИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Куязов Аминжон Машарипович
Исламов Миралишер Садриддинович
Махмудова Азиза Джумановна
Зоиров Шерзод Гулямнозиревич
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)*

Резюме. Проведено изучение вклада полиморфных вариантов rs179985 гена CYP2C9 и rs1048943 гена CYP1A1 в формировании предрасположенности к гемобластозам.

Проведение молекулярно-генетических исследований полиморфизма rs179985 гена CYP2C9 в группе контроля и в основной группе показал умеренный избыток гетерозигот в контрольной группе ($D^* = +0,11$) и незначительный ($D^* = +0,06$) – в основной группе, что свидетельствует о низком популяционном генетическом разнообразии данного полиморфизма в исследуемой группе больных. Следовательно полиморфизм данного гена не имеет диагностическое и клиническое значение в данной группе больных. Аллель G и гетерозиготный генотип полиморфизма rs1048943 гена CYP1A1 являются значимыми маркерами повышенного риска формирования опухолевой клетки из гемопоэтических предшественников ($D^* = +0,23$; $D^* = +0,09$) и могут быть использованы в качестве информативных маркеров развития лейкоза среди населения ($P < 0,05$).

Ключевые слова: гемобластозы, ген CYP2C9, CYP1A1 генотип, полиморфизм.

KSENOBIOTIKLAR BIOTRANSFORMATSİYASI GENLARI CYP2C9 VA CYP1A1 NING GEMOBLASTOZLAR RIVOJLANISHIDAGI ROLI

Xulosa. Ushbu ishda gemoblastoz bemorlari bilan sog'lom kishilar populyasiyasidagi rs179985 CYP2C9 va rs1048943 CYP1A1 genlarining polimorfizmi va ularning gemoblastozlar rivojidagi roli o'rganildi. Asosiy guruxdagi bemorlar bilan sog'lom kishilar populyasiyasida o'tkazilgan molekulyar genetik tekshiruvlar rs179985 CYP2C9 genining polimorfizmi gomozigot turdagi mutant allelli nazorat guruxida ($D^* = +0,11$) va asosiy guruxda ($D^* = +0,06$) – uchrashi aniqlandi. Bu esa ushbu gen polimorfizmining genotipi onkogenetik kasalliklarning yuzaga kelishida va diagnostikasida ahamiyatsiz ekanligini bildiradi. Allel G va geterozigot genotip CYP1A1 genining polimorfizmi rs1048943 axoli o'rtasida leykozning rivojlanishini oldindan baxolashda ahamiyatli markerlar ekani ($D^* = +0,23$; $D^* = +0,09$) aniklandi ($R < 0,05$).

Kalit so'zlar: gen, mieloproliferativ kasalliklar, CYP2C9, CYP1A1 genotip, polimorfizm.

Гены, ответственные за процессы детоксикации, являются важным звеном в патогенезе онкозаболеваний, в том числе гемобластозов. Большая роль среди них принадлежит семейству генов цитохрома P-450 и ферментам глутатион-S-трансфераз [1]. Полиморфизм этих генов определяет характер спектра токсических действия метаболитов ксенобиотика и динамику их детоксикации. Активность этих генов повышается с поступлением ксенобиотиков в организм [6]. Ферменты цитохромов P450 обеспечивают биотрансформацию ксенобиотиков [1,4]. Полиморфизмы rs179985 гена CYP2C9 и rs1048943 гена CYP1A1 представляют собой самостоятельные аллели, что позволяет прогнозировать активность этих ферментов на основании генотипов [3,5]. Несмотря на множество исследований, показывающих значимость ряда полиморфизмов отдельных генов биотрансформации ксенобио-

тиков в онкогенезе, их роль в развитии гемобластозов изучена далеко не полностью [2].

Целью работы явилось изучение вклада полиморфных вариантов rs179985 гена CYP2C9 и rs1048943 гена CYP1A1 в формировании предрасположенности к гемобластозам.

Материалы и методы. Объект исследования: ДНК, выделенная из венозной крови больных ХМПЗ (n=60), находившихся на обследовании и лечении в клинических отделениях РСНПМЦГ МЗ РУз вошедших в основную группу, и биоматериал, полученный от условно здоровых лиц (n=50) в группе контроля. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью наборов АмплиСенс Лейкоз Квант (Интерлабсервис, Россия).

Молекулярно-генетическая работа включала: подбор и оптимизация работы олигопраймеров, забор биоматериала, проведение ПЦР, электрофореза и визуализация результатов.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ частоты распределение полиморфизма rs179985 гена *CYP2C9* в исследуемой группе показали, что частоты аллелей С и Т соответственно составили: 88,1% и 11,9% в основной и в контрольной группе 89,5% и 9,3%. Распределения генотипов С/С, С/Т и Т/Т в основной группе больных 76,5%; 22,4% и 0,8,%. В группе контроля 80,9%; 19,1%; 0,0% соответственно. Статистическая значимость частоты встречаемости: (OR=1,3; $\chi^2=1,6$; P=0,2; 95%CI:0,86-2,03). Исследование распределения генотипа С/С фермента *CYP2C9* не выявило статистически значимого протективного эффекта ($\chi^2=1,3$; P=0,2; OR=0,8; 95%CI:0,48-1,21). При сравнении частоты вариантного аллеля и генотипов С/Т и Т/Т полиморфного гена *CYP2C9* (rs179985) между изучаемыми нозологическими единицами в пределах основной группы тоже не обнаружено достоверной различий.

Распределение частот генотипов полиморфизма rs179985 гена *CYP2C9* показало, что выявленные данные частоты распределения генотипов в обследованных группах описывали полученную картину в соответствии с теоретически ожидаемым распределением и соответствовали равновесию Харди-Вайнберга с выбранным уровнем значимости ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$).

Значения уровня ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности изучаемого нами полиморфизма rs179985 гена *CYP2C9* в группе контроля и в основной группе показали наличие умеренного избытка гетерозигот в контрольной группе ($D^* = +0,11$) и незначительный ($D^* = +0,06$) – в основной группе, что свидетельствует о низком популяционном генетическом разнообразии данного полиморфизма.

При изучении частоты встречаемости аллелей А и G полиморфизма rs1048943 гена *CYP1A1* было выявлено носительство неблагоприятного аллеля G в группах условно здоровых лиц и больных гемобластозами (6,2% против 9,8%, соответственно; $\chi^2=7,5$; P=0,02; OR=1,8; 95% CI:1,12-4,32). Констатировано достоверная ассоциация гетерозиготного генотипа А/G с онкогематологическим заболеванием (21,4% в группе больных против 12,0% в группе контроля). Исходя из этого можно утверждать, что отношения шансов определили риск формирования мутантного опухолевого клона при носительстве гетерозиготного генотипа, который был в 2,1 раза достоверно выше, по сравнению с пациентами, не имеющими генотип А/G ($\chi^2=5,1$; P=0,02; OR=2,2; 95%CI: 1,04-4,13) (Табл. 1).

Таблица 1.

Аллели и генотипы полиморфизма rs1048943 гена *CYP1A1*

Группа	n	аллели				генотипы					
		А		G		А/А		А/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная	60	80	89,3	12	9,8	45	75,8	13	21,4	2	2,1
Контрольная	50	92	94,0	6	6,2	44	87,5	6	12,0	0	0,0

Распределение частоты генотипов полиморфизма rs1048943 гена *CYP1A1* соответствовало теоретически ожидаемым показателям и находилось в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (P>0.05).

В группе условно здоровых лиц ожидаемая частота гомозигот по дикому аллелю генотипа составила А/А=0.85, а наблюдаемая – А/А=0.87; ожидаемая рапределение гетерозиготного генотипа составила А/G=0.13, наблюдаемая –

А/G=0.11; ожидаемая частота гомозиготного по мутантному аллелю генотипа составила G/G=0.0, также как и наблюдаемая – G/G=0.02 ($\chi^2=0.3$; P=0.5 между ожид. и набл). Статистический анализ значимости разницы показателей свидетельствует о том, что отклонение не достоверно. Как известно, что дефицит гетерозигот выявляется при положительном значении индекса D, отрицательное – их избыток.

Таблица 2.

Различие ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности полиморфизма rs1048943 гена *CYP1A1* в основной и контрольной группах

Группы	Наблюдаемая	Ожидаемая	D *
Основная	0,23	0,19	+0,23
Контрольная	0,13	0,12	+0,09

Примечание: $D=(0.23-0.19)/0.19 = +0.23$ для основной группы; $D=(0.13-0.12)/0.13=+0.09$ для контрольной группы

Данное исследование показало (Табл.2), что как в основной, так и контрольной группе индекс D имел положительное значение, что говорит о дефиците гетерозигот полиморфизма rs1048943 гена CYP1A1.

Научная новизна. Впервые в Узбекистане была исследована роль полиморфизма rs1048943 гена CYP1A1 и rs179985 гена CYP2C9 в развитии предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям.

Выводы. Результаты исследования показали, что аллель G и гетерозиготный генотип полиморфизма rs1048943 гена CYP1A1 как маркер повышенного риска формирования опухолевой клетки из гемопоэтических предшественников могут быть использованы в качестве информативных маркеров развития лейкоза среди населения ($P < 0.05$). Вариантные аллели и генотипы полиморфизма rs179985 гена CYP2C9 не ассоциированы с развитием гемобластоза и не могут служить предиктивным маркером развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Книжникова Е.В. и др. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTS) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегоч-

ной системы (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020; 75: 115-125.

2. Костюк С.А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации. Медицинские новости. 2020; 11: 12-16.

3. Кузнецова Е.Ю. Влияние полиморфизма генов систем детоксикации (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9 (*2), CYP 2C9(*3), CYP 2C19, CYP 2E1(PSTI/RSAI), CYP 2E1(TAGI), CYP 3A4) на терапевтическую эффективность лечения больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Современные проблемы науки и образования. 2019; 6;

4. Москалев А.С. и др. Полиморфизм генов цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 и риск колоректального рака в популяции Центральной России. *Медицинская генетика*. 2020; 19(6):60-61

5. Сетко Н.П. и др. Полиморфизм генов детоксикации цитохрома P-450 у подростков в зависимости от степени контаминации организма тяжёлыми металлами. Гигиена и санитария. 2020; 99(5): 478-482.

6. Dorado P. et al. Frequency of CYP2C9 Promoter Variable Number Tandem Repeat Polymorphism in a Spanish Population: Linkage Disequilibrium with CYP2C9*3 Allele. *J Pers Med*. 2022 May 12; 12(5):782.

POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION GENES RS179985 OF CYP2C9 GENE AND RS1048943 OF CYP1A1 GENE: ROLE IN THE DEVELOPMENT OF HEMOBLASTOSES

Summary. The contribution of polymorphic variants rs179985 of the CYP2C9 gene & rs1048943 of the CYP1A1 gene in the formation of predisposition to myeloproliferative diseases was studied.

Molecular genetic studies of the rs179985 polymorphism of the CYP2C9 gene in the control group and in the main group showed a moderate excess of heterozygotes in the control group ($D^* = +0.11$) & a slight excess ($D^* = +0.06$) in the main group, which indicates about low population genetic diversity of this polymorphism in the studied group of patients. Therefore, the polymorphism of this gene does not have diagnostic and clinical significance in this group of patients. The G allele & the heterozygous genotype of the rs1048943 polymorphism of the CYP1A1 gene are significant markers of an increased risk of tumor cell formation from hematopoietic precursors and can be used as informative markers for the development of leukemia among the population ($P < 0.05$).

Key words: hemoblastosis, CYP2C9 gene, CYP1A1 genotype, polymorphism.

АКУШЕРСКАЯ КЛИНИКА БЕРЕМЕННЫХ С ТРОМБОЦИТОПАТИЯМИ**Зайнутдинова Дилафруз Лабитовна****Бабаджанова Шоира Агзамовна***Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)***Эргашева Мохира***Ташкентский Государственный Стоматологический Институт (Ташкент, Узбекистан)*

Анотация. Преждевременная отслойка плаценты у беременных вследствие патологий тромбоцитов, маточные кровотечения, кровоизлияния в жизненно важные органы, а также большие кровопотери в родах и неонатальная тромбоцитопения представляют опасность не только для жизни матери, но и для жизни плода. Цель: определить распространенность тромбоцитопатий среди беременных, изучить акушерский анамнез и оценить клиническое состояние. Получены данные от 231 беременной, находившихся на лечении по поводу тромбоцитопатий в период с 2019 по 2023 год. Изучены жалобы, объективное обследование, акушерский анамнез и клиническая картина. Обследованные пациенты были в возрасте от 18 до 47 (29,3±5,0) лет, большую часть из них (43,86%) составляли женщины в возрасте от 26 до 30 лет (P=0,001).

Ключевые слова: беременность, тромбоцитарный гемостаз, тромбоцитопатия, кровотечение.

TROMBOTSITOPATIYALAR BILAN KASALLANGAN HOMILADOR AYOLLARNING AKUSHERLIK KLINIKASI

Xulosa. Trombotsitar patologiyalar sababli homilador ayollarda platsenta erta ko'chishi, bachadondan qon ketishi, hayotiy muhim organlarga qon quyilishi, va tug'ruq vaqtida ko'p qon yo'qotish hamda neonatal trombotsitopeniya nafaqat ona balki homila hayoti uchun ham xavf tug'diradi. Maqsad: Trombotsitopatiyalarning homilador ayollar orasida tarqalish darajasini aniqlash va akusherlik tarixini o'rganish va klinik holatiga baho berish. Ma'lumotlar 2019 – 2023– yillar davomida trombotsitopatiyalar bilan davolangan 231 nafar homilador ayollardan olindi. Shikoyatlari, obyektiv ko'ruv, akusherlik anamnezi va klinikasi o'rganildi. Bemorlar yosh taqsimoti 18 yoshdan 47 yoshgacha (29,3±5,0) bo'lgan bemorlarning aksariyatini 26-30 yosh oralig'ida 43,86% (225/513) tashkil etdi (p=0,001).

Kalit so'zlar: homiladorlik, trombotsitar gemostaz, trombotsitopatiya, qon ketish.

Muammoning dolzarbligi. Bir qancha mam-lakatlarda olib borilgan ko'plab tadqiqotlar homiladorlik davrida gemostazning xususiyatlari bilan bog'liq muammolarni o'rganishga bag'ishlangan bo'lib, bu ona va bola hayotining xavf ostida qolishi, nogironlik kelib chiqish tendensiyasini kamaytirish va o'lim xavfini oldini olishga qaratilgan chora tadbirlardan iborat. Shu bilan birga, ushbu mavzu bo'yicha nashrlarni tahlil qilganda, tadqiqotchilarning e'tibori ko'proq gemostazning koagulyatsion qismiga qaratilganligi, birlamchi ya'ni tomir trombotsitar gemostaz e'tibordan chetda qolganligi ma'lum bo'ladi. Ayni vaqtda qon tomir trombotsitar gemostaz tizimining normal ishlashi homiladorlikning fiziologik kalitidir va xuddi shu tizim homiladorlik davrida normadan har qanday o'zgarishida birinchi bo'lib yaqqol namoyon bo'ladi. [25,32,33,35,31].

Gemorragik sindromli homilador ayollarda trombotsitar gemostazda gipokoagulyativ o'zgarishlar 60,8% da topilgan. Bu o'zgarishlarning 29,4% trombotsitopeniya va 31,4% trombotsitopatiya bilan bog'liq bo'lib, 7,8% hollarda trombotsitopeniyaning sababi immun trombotsitopenik purpura, 9,8% ichki kasalliklar tufayli ikkilamchi trombotsitopeniya va 11,8% homiladorlik bilan bog'liq trombotsitopeniya hisoblanadi [27,34,26].

Homiladorlik davrida trombotsitopeniya barcha homiladorlik holatlarining 7-8 foizida aniqlanadi [6,17,22,3,1,12,18]. Trombotsitopeniya 100000 aholiga 15-20 ta holatni tashkil qiladi va bugungi kunda ba'zi xorijiy mualliflarning fikriga ko'ra homiladorlik mobaynida trombotsitopeniya bilan kasallanish 11,6% ga yetadi [4,5,16,28,15,21,29].

Homilador ayollarning qonidagi trombotsitlarning o'rtacha soni (213-250) × 10⁹/l [64] ni tashkil qiladi. Homiladorlik davrida trombotsitlar soni o'rtacha - (70-100) × 10⁹/l gacha kamayadi, ammo bu gemorragik asoratlarning rivojlanishiga sabab bo'lmaydi va aksariyat hollarda qon ketishlar qon ivish faktorlarining nuqsonlari, buyrak patologiyalari yoki antikoagulyantlarning yuqori dozasi bilan bog'liq [2,13,3,7,31,8]. Gemorragik sindromning rivojlanishi trombotsitlarning angiotrofik funksiyasining buzilishi tufayli yuzaga keladi, buning natijasida qon tomir endoteliy ko'proq o'tkazuvchan bo'ladi, bu esa o'z navbatida o'z-o'zidan qon ketishning rivojlanishiga olib keladi. Trombotsitopeniyalar 75% gacha patogenetik jihatdan homiladorlik bilan bog'liq [11,9,23,14]. Og'ir trombotsitopeniya holatlari tizimli shikastlanish bilan birga bo'lishi mumkin va jiddiy perinatal asoratlarni rivojlanish xavfi yuqori. Trombotsitlar sonining kamayishi ba'zi hollarda erta tug'ilish va normal joylashgan yo'ldoshning erta ajra-

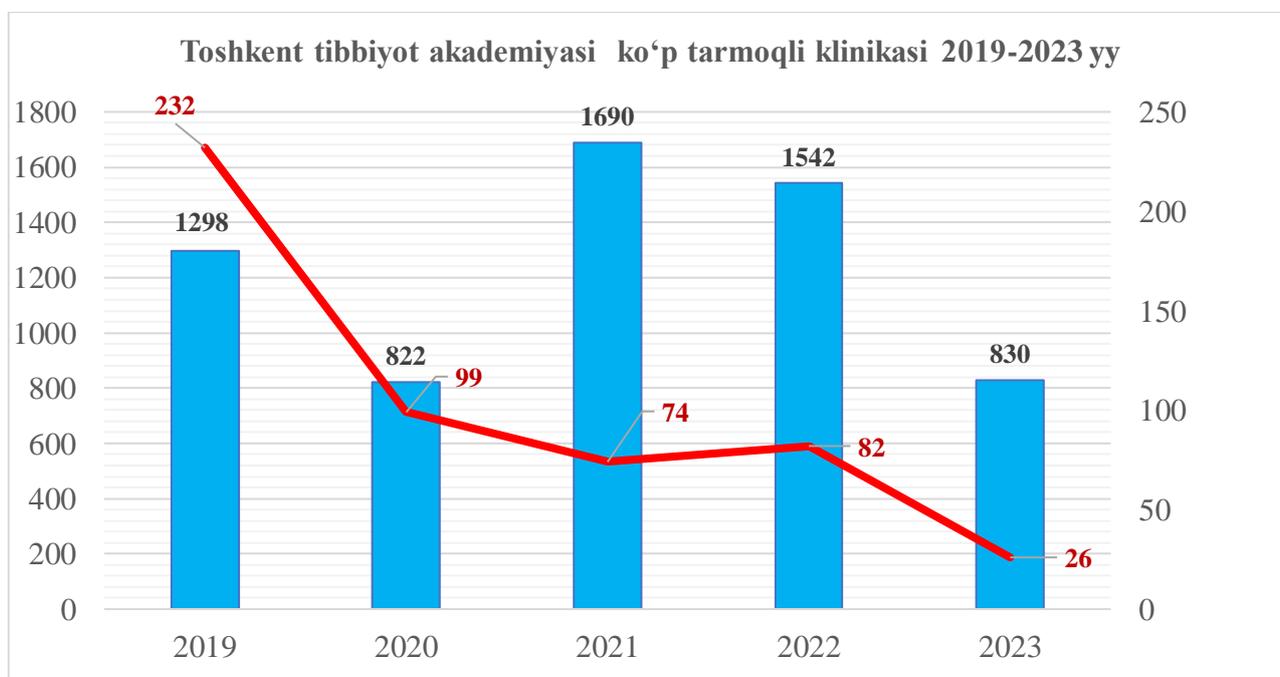
lishi kabi homiladorlik asoratlarning rivojlanishiga olib keladi [19,10,20,24,30]. Trombotsitopeniya bilan kasallangan homilador ayollar trombogemorragik asoratlarni rivojlanish xavfi ostida ayolning yoshi, ortiqcha tana vazni, qo'shimcha somatik patologiyalarining mavjudligi yotadi. Akusherlik amaliyotida gemostazning o'z vaqtida aniqlanmagan yashirin nuqsonlari jiddiy xavf tug'diradi, bu esa homiladorlikning salbiy klinik natijalariga olib kelishi mumkin.

R.S. Kuzdenbayeva va boshqalar anemiya bilan og'rikan homilador ayollarda periferik qondagi trombositlar soni sog'lom homilador ayollar qonidagi trombositlar darajasiga nisbatan 14% ga kam bo'lishini aniqladilar, shu bilan birga trombositlar funksional qobiliyati pasayganligi kuzatilgan [31,6]

Tadqiqot maqsadi. Trombositopatiyalarining homilador ayollar orasida tarqalish darajasini aniqlash va akusherlik tarixini o'rganish va klinik holatiga baho berish.

Tadqiqot materiallari va usullari. Ma'lumotlar 2019 – 2023– yillar davomida Toshkent tibbiyot akademiyasining ko'p tarmoqli klinikasida trombositar patologiyalar bilan davolangan homiladorlardan olindi. Kuzatuv jarayonida jami 6182 nafar kasal o'rganildi. Tadqiqotda 18 yoshdan 47 yoshgacha ($29,3 \pm 5,0$) bo'lgan bemorlar ishtirok etishdi. Barcha bemorlar homiladorlik paytida ushbu tibbiy muassasa sharoitida kuzatildi. Bemorlarning shikoyatlari, akusherlik tarixi, obyektiv va subyektiv o'rganildi.

Tekshiruv natijalari va muhokamasi. Kuzatuv jarayonida jami o'rganilgan homilador ayollardan (6182) 513 nafarida trombositar patologiyalar aniqlandi (8,3%). Trombositar patologiyalar trombositopeniya, trombositopatiyalar ko'rinishida bo'lib, jami kasallarning 282 tasi (54,97%) trombositopeniya, 231 tasi (45%) trombositopatiyalar bilan kasallangan homilador ayollar tashkil etdi (1-rasm).



1 - Rasm. 2019-2023-yillar davomida homiladorlarda trombositar patologiyalar uchrash taqsimoti.

2019 – yil 1298 ta bemorlarning kasallik tarixidan 232 tasida (17,87%) trombositar patologiya aniqlangan bo'lib, 109 nafari trombositopatiya ko'rinishida uchradi. 2020 – yil 822 ta kasallik tarixidan 99 tasida (12%) trombositar patologiya aniqlangan bo'lib, 23 nafari trombositopatiya holatida uchradi. 2021 – yil 1690 ta kasallik tarixidan 74 tasida (4,38%) trombositar patologiya aniqlangan bo'lib, 51 nafari trombositopatiya ko'rinishida uchradi. 2022 – yil 1542 ta bemorlarning kasallik tarixidan 82 tasida (5,32%) trombositar patologiya aniqlangan bo'lib, 42 nafari trombositopatiya ko'rinishida uchradi. 2023 – yil (4 oy) 830 ta bemorlarning kasallik tarixidan 26 tasida (3,13%) trombosi-

tar patologiya aniqlangan bo'lib, 6 nafari trombositopatiya ko'rinishida uchradi (2-rasm).

2-rasmdan ma'lumki, 2019-2023 yillar fonida trombositar patologiyalar pasayish tendensiyasiga ega ekanligini ko'rishimiz mumkin.

Trombositar patologiyalar rivojlanishining patogenetik mexanizmlarini aniqlash uchun tadqiqotda ishtirok etgan barcha homilador ayollar orasida uchta guruh aniqlandi:

1. Asosiy (birinchi) guruh (n=63) – tug'ma trombositopatiya bilan kasallangan homilador ayollar;

2. Asosiy (ikkinchi) guruh (n=168) – orttirilgan trombositopatiya bilan kasallangan homilador ayollar;

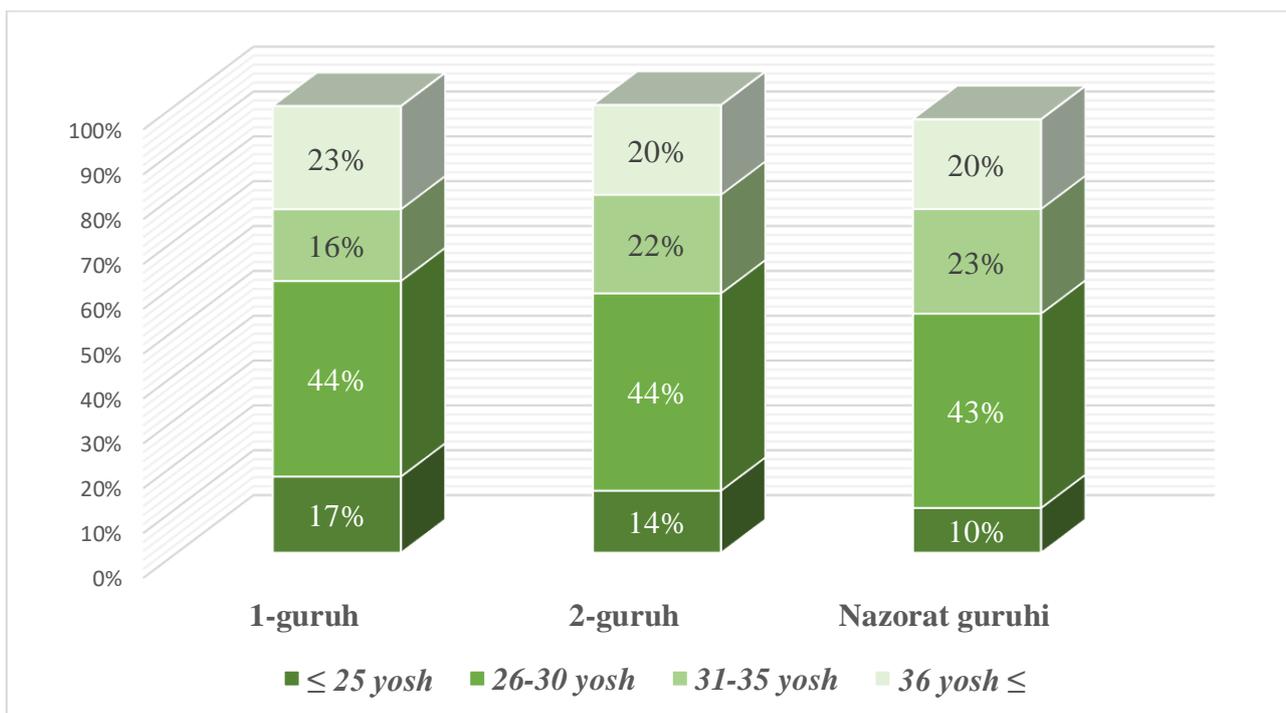


2 - Rasm. 2019-2023-yillar davomida homiladorlarda trombotsitopalarining uchrash to'liqini.

3. Nazorat guruh (n=30) trombotsitlar soni va funksiyasi normal bo'lgan fiziologik homilador ayollar. Tadqiqotda barcha bemorlar o'z hohishi bilan ishtirok etishdi.

Barcha bemorlarning o'rtacha yoshi $29,3 \pm 5,0$ ($p=0,01$) ni tashkil etdi. Tekshirilgan barcha ayollarining eng katta guruhi 26-30 yosh oralig'ida bo'lib, 1-guruhda 44,4% (n=28), 2-guruhda 44% (n=74) va nazorat guruhida 43,33% (n=13). Kamroq sonli ayollar guruhi 18-25 yoshgacha bo'lgan: 1-guruhda 17% (n=11), 2-guruhda 13,85% (n=24) va nazorat guru-

hida 10% (n=3). 31-35 yoshdagi ayollar soni 1-guruhda 16% (n=10), 2-guruhda 22% (n=37) va nazorat guruhida 23,33% (n=8). 1-guruhda ≥ 36 yoshdagi ayollar soni 22,22% (n=14), 2-guruhda 20,23% (n=34) va nazorat guruhida 20% (n=6). Homiladorlar orasida 36 yoshdan oshgan ayollar sonining ko'payishi tug'ilish yoshini kech reproduktiv davrga o'tkazish tendentsiyasini tasdiqlaydi. Bemorlarning tekshirilgan guruhlarini yoshiga qarab taqsimlashning batafsil tavsifi 3-rasmda keltirilgan.



3-Rasm. Barcha bemorlarning yosh bo'yicha taqsimlanishi

O'rtacha yosh 1-guruhda $27,83 \pm 4,95$, 2-guruhda $28,60 \pm 2,83$ va nazorat guruhida $27,89 \pm 2,12$ ni tashkil etdi ($p > 0,05$).

Bemorlar homiladorlik soniga ko'ra ham uch guruhga bo'lindi: 1 – homiladorlik, 2 – homiladorlik va $3 \leq$ homiladorlik. 1-homiladorlik 33,33% (77/231), 2-homiladorlik 22% (51/231), $3 \leq$ -homiladorlik 44,6% (103/231) ni tashkil etgan bemorlarda trombotsitar patologiyalar aniqlandi. Ko'rinib turibdiki trombotsitar patologiyalar 3 va undan ko'p sonli homiladorlikda keng uchragan. Tadqiqotga kiritilgan vaqtdagi homiladorlik soni barcha guruhlarda statistik jihatdan o'rganildi ($p > 0,01$).

Homiladorlik trimestrlariga ko'ra barcha homiladorlar uch guruhga bo'lindi. Homiladorligi 1-12-haftalik, 13-24 haftalik va $25 \leq$ haftalik. Tadqiqotga

kiritilgan paytdagi homiladorlik davri barcha guruhlarda statistik jihatdan farq qilmadi va 23,85 (23,00; 26,4) haftani tashkil etdi ($p > 0,05$). Bemorlarning homiladorlik bosqichlariga ko'ra trombotsitar patologiyalar aksariyat 3-trimestrida 27,85 (23,00; 26,4) ko'p uchrashi aniqlandi. ($p > 0,01$). Trombotsitar patologiyalarda homiladorlik davri nazorat guruhi bilan taqqoslab tekshirilgan ma'lumotlar 1 - jadvalda keltirilgan.

Anamnezda homiladorlik natijalarini tahlil qilishda trombotsitar patologiyalar bilan og'rigan homilador ayollar guruhida reproduktiv yo'qotish darajasi tekshirilgan ayollarning nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlandi. Ma'lumotlarning batafsil qiyosiy tahlili 2 - jadvalda keltirilgan.

1 - jadval.

Tekshirilgan homilador ayollarni anamnezida reproduktiv yo'qotish bo'yicha taqsimlash

Tahlil qilingan parametrlar	Asosiy guruh				Nazorat guruhi		Statistik ko'rsatkichlar
	1-guruh n=63		2-guruh n=168		n=30		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	p, Styudent kriteriyasi bo'yicha
Tug'ruq	50	79,43	131	78,0	30	100	$p > 0,001$
O'z - o'zidan tushish	4	6,38	7	4,16	-	-	$p > 0,01$
Sun'iy abort	4	6,38	9	5,37	-	-	$p > 0,02$
Rivojlanmagan homiladorlik	5	8,0	14	8,33	-	-	$p > 0,01$
Erta tug'ilish	14	22	43	25,6	1	3,33	$p > 0,001$
Platsenta yetishmovchiligi	27	42,85	85	51,0	1	3,33	$p > 0,001$
Anamnezda homilaning antenatal o'limi	2	3,17	6	3,57	-	-	$p > 0,05$
Anamnezda homilaning intranatal o'limi	3	4,76	6	3,57	-	-	$p > 0,05$
Homilaning postnatal o'limi	2	3,17	2	1,19	-	-	$p > 0,05$

Akusherlik anamnezini tahlil qilishda trombotsitopatiyalar bilan kasallangan homilador ayollarda tug'ruq jarayoni 1-guruhda 79,43% da 50/63, 2-guruhda 78,0% da 131/168 va nazorat guruhida 100% da 30/30 qayd etildi (0,001). Homilaning o'z-o'zidan tushishi 1-guruh homilador ayollarda 6,38% da 4/63 ayol, 2-guruh homilador ayollarda 4,16% da 7/168 ayol aniqlandi va nazorat guruhida 0/30 aniqlanmadi ($p = 0,01$). Sun'iy abort 1-guruh homilador ayollarda 6,38% da 4/168 ayol, 2-guruh homilador ayollarda 5,37% da 9/168 ayol va nazorat guruhida 0/30 ($p = 0,02$) aniqlandi. Rivojlanmagan homiladorlik 1-guruh homilador ayollarda 8,0% da 5/63 ayol, 2-guruh homilador ayollarda 8,33% da 14/168 ayol va nazorat guruhida qayd etilmadi ($p = 0,01$). Erta tug'ruq holatlari 1-guruhda 22% da 14/63, 2-guruhda 25,6% da 43/168, nazorat guruhida bunday holatlar 3,33% 1/30 qayd etildi ($p = 0,001$). Tahlil natijasida, platsenta yetishmovchilik holatlari 1-guruhda 42,85% da 27/63, 2-guruhda 51,0% da 85/168, nazorat guruhida 3,33% 1/30 qayd etildi (0/30) ($p = 0,001$). Trombotsitar patologiyalar bilan og'rigan homilador ayollarda erta tug'ruq tarixi va platsenta yetishmovchiligi tekshirilgan ayollarning nazorat guruhidagi ko'rsatkichlaridan statistik jihat-

dan sezilarli darajada oshib ketdi. Anamnezni o'rganish natijasida, antenatal (6,68% da 8/231), intranatal (8,33% 9/231) o'lim va homilaning postnatal o'limi holatlari (4,36% da 4/231) trombotsitar patologiyalar bilan og'rigan homilador ayollar guruhida aniqlangan ($p > 0,05$). Olingan ma'lumotlarning taqsimlanishi 2-jadvalda ham keltirilgan.

Xulosa. Tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, 1. 2019 - yilda homiladorlarda trombotsitar patologiyalar 2023 - yilga nisbatan 5,7 barobar ko'p uchragan, buni esa COVID-19 infeksiyasining bevosita ta'siri deb qarash mumkin ($p > 0,01$).

2. Tekshirilgan barcha ayollarning eng katta guruhini 26-30 yoshdagilar tashkil etgan bo'lib, 25 yoshga nisbatan 3,22 barobar yuqori uchradi ($p > 0,001$).

3. Trombotsitopatiyalar $3 \leq$ homiladorlikda 1 - homiladorlikka nisbatan 1,5 barobar ko'p aniqlangan ($p > 0,05$).

4. Koeffitsientlar nisbatini baholashda trombotsitar patologiyalar bilan og'rigan homilador ayollarda fiziologik sog'lom homilador ayollarga qaraganda tug'ilish 1,3 barobar kam ekanligi aniqlandi ($p > 0,01$).

5. Trombotsitar patologiyalar bilan og'rikan homilador ayollarda erta tug'ilish ehtimoli fiziologik sog'lom homilador ayollarga qaraganda 7 barobar yuqori va normal joylashgan platsentaning erta ajralishini rivojlanish ehtimoli trombotsitlar soni normal bo'lgan homilador ayollarga qaraganda 15 barobar yuqori ($p>0,01$).

ADABIYOTLAR

1. Аркуди С., Ронки А., Капеччи М., Юрларо Е., Оссола М.В., Манчини И., Шиварди Г., Маркони А.М., Подда Г.М., Артони А. Оценка риска послеродовых кровотечений у женщин с умеренной тромбоцитопенией. *Bг J Haematol.* 2022 май; 197(4): 482-488. doi: 10.1111/bjh.18098. Epub 2022, 10 марта. PMID: 35266559; PMCID: PMC9314919.
2. Бакунович А. В., Буланова К. Я. Структурные и функциональные перестройки тромбоцитов при преэклампсии беременных // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2018. № 4. С. 76–83.
3. Браун М.А., Маги Л.А., Кенни Л.С. и соавт. Гипертонические расстройства беременных: классификация ISSHP, диагностика и рекомендации по ведению в международной практике. *Гипертензия.* 2018; 72:24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
4. Брюэль А., Кавана Д., Норис М. и др. Гемолитико-уремический синдром при беременности и в послеродовом периоде. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12:1237–47. DOI: 10.2215/CJN.00280117.
5. Джокиранта Т.С. ГУС и атипичный ГУС. *Кровь.* 2017; 129:2847–56. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865.
6. Егорова Я.А., Заболотнов В.А., Рыбалка А.Н. Тромбоцитопеническая пурпура при беременности. *Здоровье женщины №5 (91)/2014*
7. Зайнал А., Салама А., Алвейс Р. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019; 9:59–61. doi: 10.1080/20009666.2019.1565884.
8. Зотова И.И., Грицаев С В Патогенетическое обоснование терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых. *Казанский медицинский журнал,* 2018 г., том 99, №2
9. Медяникова И.В. Гемостазиологический контроль при беременности. *Клиницист № 1'2014*
10. Мол Б.В.Дж., Робертс К.Т., Тангаратинам С., Маги Л.А., де Грут К.Дж.М., Хофмейер Г.Дж. Преэклампсия. *Ланцет.* 2016; 387:999–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
11. Прован Д., Арнольд Д.М., Бассел Дж.Б. и др. Обновленный международный согласованный отчет по исследованию и лечению первичной иммунной тромбоцитопении. *Кровь Adv.* 2019; 3:3780–817. doi: 10.1182 / bloodadvances.2019.000812.
12. Райна Р., Кришнаппа В., Блаха Т. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: обновленная информация о патофизиологии, диагностике и лечении. *The Apher Dial.* 2019; 23:4–21. doi: 10.1111/1744-9987.12763.
13. Риз Дж.А., Пек Дж.Д., Дешам Д.Р. и соавт. Тромбоциты во время беременности. *N Engl J Med.* 2018; 379:32–43. doi: 10.1056/NEJMoa1802897.
14. Сарно Л., Туфано А., Маруотти Г.М., Мартинелли П., Баллетта М.М., Руссо Д. Экулизумаб при беременности: описательный обзор. *J Непрол.* 2019; 32:17–25. doi: 10.1007/s40620-018-0517-z.
15. Эслик Р., Маклинток С. Управление ИТП и тромбоцитопенией во время беременности. *Тромбоциты.* 2020; 31:300–6. doi: 10.1080/09537104.2019.1640870.
16. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B Subcommittee on Lupus Anticoagulant / antiphospholipid A, author. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: SSC IST message. *Jay Tromb Chemost.* 2018;16:809–13. doi: 10.1111/jth.13976.
17. Disciullo A, Mokhtari N, Landy H, Kawakita T. Effect of mild preoperative thrombocytopenia on postpartum hemorrhage after cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021 Jul;3(4):100368. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100368. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33831587.
18. Eslick R, Cutts B, Merriman E, McLintock C, McDonnell N, Shand A, Clarke L, Ng S, Kando I, Curnow J. HOW Collaborative position paper on the management of thrombocytopenia in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021 Apr;61(2):195-204. doi: 10.1111/ajo.13303. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33438201.
19. Eslick R, Cutts B, Merriman E, McLintock C, McDonnell N, Shand A, Clarke L, Ng S, Kando I, Curnow J. HOW Collaborative position paper on the management of thrombocytopenia in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021 Apr;61(2):195-204. doi: 10.1111/ajo.13303. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33438201.
20. Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. *Transfus Med Rev.* 2018 Oct; 32(4):225-229. doi: 10.1016/j.tmr.2018.08.004. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30177431.
21. Goldman BG, Hehir MP, Yambasu S, O'Donnell EM. The presentation and management of platelet disorders in pregnancy. *Eur J Haematol.* 2018 Jun;100(6):560-566. doi: 10.1111/ejh.13049. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29464836.
22. Halici-Ozturk, Filiza; Ozturk, Mervea; Yakistiran, Betula; Caglar, Ali T.b; Engin-Ustun, Yaprakb; Ozgu-Erdinc, Ayşe Sevala. Severe thrombocytopenia in pregnancy: a retrospective study. *Blood*

Coagulation & Fibrinolysis: December 2020 - Volume 31 - Issue 8 - p 517-521 doi: 10.1097/MBC.0000000000000955

23. Khakwani S, Winton C, Aslam N, Taylor S. Platelet storage pool disorder: multidisciplinary planning in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2021 May 5;14(5):e239321. doi: 10.1136/bcr-2020-239321. PMID: 33952562; PMCID: PMC8103397.

24. Mendicino, Francesca; Santoro, Cristinab; Martino, Enrica; Botta, Cirino; Baldacci, Erminia; Ferretti, Antonietta; Muto, Brunella; Lucia, Eugenio; Caracciolo, Daniele; Vigna, Ernesto; Morelli, Michele; Gentile, Massimo. Eltrombopag treatment for severe immune thrombocytopenia during pregnancy: a case report. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: October 2021 - Volume 32 - Issue 7 - p 519-521* doi: 10.1097/MBC.0000000000001085

25. Zaynutdinova D.L. Homiladorlarda trombotsitlar patologiyasining ahamiyati va ularni aniqlashda innovatsion texnologiyalarning o'рни. "Toshkent tibbiyot akademiyasiga 100 yil – buyuk ishlar va yangi kashfiyot davri" mavzusidagi xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari to'plami Toshkent. 2022. B 141-142.

26. Zaynutdinova D.L. Homiladorlikning turli bosqichlarida gemoglobin, eritrotsit va rang ko'rsatkich nazorati // *Journal of cardiorespiratory research.* Samarkand. 2022. B 366-369.

27. Zaynutdinova D.L. Postkovid sindromida homiladorlarda leykotsitlar nazorati Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar. Toshkent. 2023. B 64-65.

28. Zaynutdinova D.L., Abdullajonova M.U. Changes of the physiological functions of platelets in

platelet pathologies. Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar. Toshkent. 2023. B 443-444.

29. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Hemogram changes in postkovid syndrome in pregnant women // *Central Asian journal of medicine.* 2022. №4. B. 118-123.

30. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Homiladorlarda gemorragik sindrom xarakteristikasi // *Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi.* 2022. B.110-113.

31. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Homiladorlarda gemorragik sindrom xarakteristikasi // *Toshkent tibbiyot axborotnomasi.* 2022. B 110-113.

32. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Sayfutdinova Z.A., Nuriddinova N.N. Homilador ayollarda trombotsitar gemostaz patologiyalarining zamonaviy talqini // *Nazariy va klinik tibbiyot jurnali.* 2022. №5. B. 67-70.

33. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. The incidence and morphological features of thrombocytopenia in pregnancy // *Central Asian journal of medicine.* 2022. №3. B. 127-132.

34. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Trombotsitopeniya bilan kasallangan homiladorlarni Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasi miqyosida o'rganish // *Uzbek journal of case reports.* Toshkent. 2022. B 145-146.

35. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A., Musesayeva N.B., Islamova Z.S. Trombotsitopeniyalarning homilador ayollarda aniqlanish chastotasi, muammoning umumiy holati // *Tibbiyotda yangi kun.* 12 (50) 2022. B. 463-467.

OBSTETRICS CLINIC OF PREGNANT WOMEN WITH THROMBOCYTOPATHY

Summary. *Premature placental abruption in pregnant women due to platelet pathologies, uterine bleeding, hemorrhages in vital organs, as well as large blood loss during childbirth and neonatal thrombocytopenia pose a danger not only to the life of the mother, but also to the life of the fetus. Objective: to determine the prevalence of thrombocytopenia among pregnant women and to study obstetric history and assess the clinical condition. Data were obtained from 231 pregnant women treated for thrombocytopenia between 2019 and 2023. Complaints, objective examination, obstetric history and clinical picture were studied. The examined patients were aged from 18 to 47 (29.3±5.0) years, most of them (43.86%) were women aged from 26 to 30 years (P=0.001).*

Key words: *pregnancy, platelet hemostasis, thrombocytopenia, bleeding.*

OZIQLANTIRISH TURIGA QARAB QUYONLARDA HOMILADORLIKNING TURLI DAVRLARIDA FERRITIN MIQDORINING DINAMIKASI

Azimova Sevara Baxodirovna - t.f.d., professori
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi (Toshkent, O'zbekiston)

Mamadiyarova Dilshoda Umirzokovna - mustaqil izlanuvchi
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti (Samarqand, O'zbekiston)

Asrarova Nigora Mirfozilovna - t.f.n.

Respublika Ixtisoslashtirilgan Gematologiya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Homiladorlikning turli muddatlarida homilador quyvonlar periferik qon tarkibidagi temir metabolizmining asosiy ko'rsatkichlarini, temir metabolizmining dinamikasi, xususan ferritin miqdorini aniqlash maqsadida 60 nafar homilador quyvonlar tekshiruvdan o'tkazilgan. Homiladorlikning turli davrlarida turlicha oziqlanish sharoitida va ozuqasiga temir hamda rux preparatlari qo'shib oziqlantirilgan quyvonlar periferik qon tarkibidagi temir va uning metabolizmiga ta'sir etuvchi faktorlar miqdori ozuqa turi, homiladorlik muddati va homila rivojlanishi bosqichlaridan kelib chiqib, o'ziga xos dinamik va fiziologik xarakterga ega ekanligi namoyon etilgan.*

Kalit so'zlar: *homiladorlik, ferritin, dinamika, miqdor, muddat.*

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ФЕРРИТИНА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У КРОЛЬЧИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВСКАРМЛИВАНИЯ

Аннотация. *Обследовали 60 беременных крольчих с целью определения основных показателей обмена железа в периферической крови беременных крольчих в разные сроки беременности, динамику обмена железа, в частности уровень ферритина. В разные периоды беременности количество железа в периферической крови животных, получавших добавки железа и цинка, при различных условиях питания и факторах, влияющих на его метаболизм, имеет своеобразный динамический и физиологический характер в зависимости от вида корма, срока беременности и стадии развития плода.*

Ключевые слова: *беременность, ферритин, динамика, период.*

Kirish. Bugungi kunda butun dunyoda sog'lom avlodni shakllantirish muammosi insonlar va hayvonot olamida o'ta dolzarb muammolardan biri

bo'lib qolmoqda [4,7]. JSST ma'lumotlariga ko'ra 2 milliard odam (30% dan ziyod aholi) temir tanqisligi kamqonligi kasalligiga chalingan. Temir tanqisligi reproduktiv yoshdagi ayollar, homilador ayollar va turli yoshdagi bolalarda uchraydigan muammolar ichida yetakchi o'rinni egallamoqda. Iqtisodiyoti yaxshi rivojlangan davlatlarda homilador ayollarda temir tanqislik holatlari 18-25 % ga, iqtisodi kam rivojlangan mamlakatlarda 80 % ga yetadi [3,9,11]. Yer yuzida yashirin temir tanqisligi 92% ni tashkil etib, shundan 25-50%, homilador ayollarga to'g'ri keladi [1,6,10]. So'nggi 15 yil ichida homilador ayollarda temir tanqislik holatlari deyarli ikki barobar ko'paygan. Olib borilgan tadqiqotlarga ko'ra hayotining birinchi haftasida vafot etgan chaqaloqlarning onasida 74,7%, hayotining birinchi oyida vafot etgan chaqaloqlarning onasida 43,5 % temir yetishmovchiligi holatlari aniqlangan [5].

XULOSA.

Tadqiqotning maqsadi: *Homiladorlikning turli davrlarida temir metabolizmi dinamik ko'rsat-*

kichlarining turli ozuqalar va homiladorlik muddatlari bilan bog'liq xususiyatlarini aniqlash.

Ilmiy yangiligi. *Ilk bor homiladorlikning turli muddatlarida ona quyvonlar qonidagi temir va ferritin almashinuvining dinamikasi o'rganildi. Homiladorlikning turli muddatlarida odatiy ozuqa tarkibiga temirga boy mahsulotlarni qo'shish va hazm a'zolarida temirni so'rilishini yaxshilovchi preparatlarni qo'llashdan olingan natijalarning asosida temir va ferritin almashinuv dinamikasi yoritib berildi.*

Material va tadqiqot usullari. *Turlicha ozuqa ratsioni bilan oziqlantirilgan 60 nafar homilador quyvonlar periferik qoni tekshiruvdan o'tkazildi. Ulardan 15 nafari odatiy ozuqalar bilan, 15 nafari odatiy ozuqaga temir preparati qo'shib berilgan, 15 nafari odatiy ozuqasiga rux preparati qo'shib berilgan, 15 nafari esa yetarlicha bo'lmagan ozuqa bilan oziqlantirildi. Tadqiqotning maqsad va vazifalaridan kelib chiqqan holda turli muddatlarda (7-14-21-28 kunlik) homilador quyvonlar periferik qon tarkibidagi temir va uning metabolizmida qatnashuvchi faktorlar, jumladan ferritin miqdori va dinamikasi o'rganib chiqildi. Mazkur tahlillar uchun quyvonlar quloq venasidan qon namunalari olindi. Olingan qon namunalari maxsus*

probirkalarga olinib, IFA (ferritin) analizi amalga oshirildi.

Natijalar va muhokamalar: Odatiy ozuqa berilgan guruhda 15 ta oq rangli Xikol zotli quyonlar

homiladorligining 7-14-21-28 kunlarida periferik qondagi ferritin miqdorining ko'rsatkichlari aniqlandi. Tadqiqot davomida olingan natijalarning ko'rsatkichlari quyidagi 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval.

Turlicha oziqlantirilgan homilador quyonlar periferik qonidagi ferritinning ko'rsatkichlari

№	Homiladorlik muddatlari	Normal ozuqa berilganda (Ferritin mkg/l)	Temir preparati berilganda (Ferritin mkg/l)	Rux preparati berilganda (Ferritin mkg/l)	Yetarli ozuqa berilmaganda (Ferritin mkg/l)
1	7 kunlik	103,7±10,6	105,9±16,9	103,1±12,5	102,2±12,6
2	14 kunlik	99,3±4,8***	101,1±4,6***	102,3±4,2***	85,1±8,6***
3	21 kunlik	89,3±2,85***^^^	97,6±2,43***^^^	92,7±2,05***^^^	75,4±2,92***^^^
4	28 kunlik	36,4±1,30***^^^oo	58,6±2,48***^^^oo	47,2±1,28***^^^oo	21,5±1,25***^^^oo

Eslatma: * - 1-guruh ma'lumotlariga nisbatan farqlar sezilarli (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$); ^ - 2-guruh ma'lumotlariga nisbatan farqlar sezilarli (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$); o - 3-guruh ma'lumotlariga nisbatan farqlar sezilarli (o - $P < 0,05$, oo - $P < 0,01$, ooo - $P < 0,001$)

Jadval ma'lumotlaridan ko'rinib turibdiki, homiladorlikning 7 kunida odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonlar periferik qon tarkibidagi ferritinning o'rtacha miqdori 103,7±10,6 mkg/l ni tashkil etadi. Homiladorlikning 14 kunida odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonlar periferik qon tarkibidagi ferritinning o'rtacha miqdori 99,3±4,8 mkg/l ni tashkil etadi. Homiladorlikning 21 kunida odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonlar periferik qon tarkibidagi ferritinning o'rtacha miqdori 89,3±2,85 mkg/l ni tashkil etadi. Homiladorlikning 28 kunida odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonlar periferik qon tarkibidagi ferritinning o'rtacha miqdori 36,4±1,30 mkg/l ni tashkil etadi.

Homiladorlikning 7 kunlik muddat bilan 14 kunlik muddat solishtirilganda Fe miqdorini 0,4 mkmol/l ga, 21 kunlik muddat boshlang'ich muddat bilan solishtirilganda 2,6 mkmol/l ga. Boshlang'ich va oxirgi muddatlar o'zaro solishtirilganda Fe miqdori 8,7 mkmol/l ga kamayganligi aniqlandi. Bu ko'rsatkichlar homiladorlikning 28-kunida keskin pasayishi qayd etiladi.

Homiladorlikning 7 kunlik muddatida odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan guruh ko'rsatkichlariga nisbatan ozuqasiga temir qo'shib berilgan guruhda ferritin miqdori 2,2 mkg/l ga yuqoriligi aniqlandi. Homiladorlikning 14 kunlik muddatida bu ko'rsatkichlar temir berilgan guruhda 1,8 mkg/l va rux preparati qo'shib berilgan guruhda 3,0 mkg/l ga ortganligini, yetarli bo'lmagan ozuqa berilgan guruhda 12,8 mkg/l ga kamayishi aniqlandi.

Homiladorlikning 21 kunlik muddatida esa bu ko'rsatkichlar ikkinchi guruhda 8,3 mkg/l va uchinchi guruhda esa 3,4 mkg/l ga oshganligini, to'rtinchi guruhda esa birinchi guruhga nisbatan 13,9 mkg/l ga kamayganligi aniqlandi.

Homiladorlikning 28 kunida birinchi guruhga nisbatan ferritin ko'rsatkichlari ikkinchi guruhda 21,8 mkg/l ga va uchinchi guruhda 10,8 mkg/l ga ortganligi, to'rtinchi guruhda 14,9 mkg/l ga kamayganligi aniqlandi.

Odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonlar homiladorligining 7-kuniga nisbatan 14 kunligida

ferritin miqdori 4,4; 21 kunligida 11,4; 28 kunligida 67,3 mkg/l ga kamayishi kuzatiladi.

Shunday qilib, homiladorlikning muddatlari oshgan sari oziqlanish turiga bog'liq holda Ferritin miqdorining kamayib borishi kuzatiladi. Homiladorlikning 7 kunlik muddatidan 14 kunlik muddatigacha ferritin miqdorining kamayishi oralig'idagi farq kamchilikni tashkil qiladi. Homiladorlikning 21 va 28 kunlari ferritin ko'rsatkichlarining keskin pasayishi qayd etiladi. Bu esa o'z navbatida zaxiradagi temir miqdorining kamayishidan dalolat beradi.

Homiladorlik vaqtida temir yetishmovchiligi oshishining sababi homilador ayolda aynan temir moddasiga bo'lgan ehtiyojning oshishi bilan bog'liq. Homiladorlikning 2-3 trimestrida temirga bo'lgan talab 5,6 - 6 g/sutka ga etadi, bunda yul- doshning va homilaning o'sishi uchun (350-380 mg), eritropoezning kuchayishi va boshqa sarflanishlar uchun (450-550 mg), bachadonning o'sishi uchun (150-200 mg) miqdorda temir moddasi sarflanadi Homilada temir zahiralari ona tomonidan yaratiladi: homiladorlik paytida u platsenta orqali tug'ilmagan bolaga taxminan 300 mg o'tadi. bez. Temirni o'tkazishning eng faol jarayoni sodir bo'ladi. Homiladorlikning 28-32 xaftaligi va o'sish bilan parallel ravishda ortadi homila vazni: haftasiga taxminan 22 mg temir. Platsenta bo'ylab temirning o'tkazilishi faol jarayondir, chunki transferrin emas platsenta to'sig'ini kesib o'tadi va faqat onadan o'tadi homila, ona bilan solishtirganda ortib, darajasini yaratish sarum temir. Temirning bir qismi platsenta zahiralarda platsenta ferritin shaklida to'planadi va onada temir zahiralarning kamayishi bilan u platsenta zahirasidan ajralib chiqa boshlaydi, homilaning temirga bo'lgan ortib borayotgan ehtiyojlarini qondirish. Shunday qilib, xomilalik temir zahiralari onaning temir tanqisligiga kamroq bog'liq bo'lib, temirning yo'ldosh orqali o'tishini passiv jarayon deb hisoblash mumkin. Xomilaning temir bilan to'yinganligi fetoplental etishmovchilik, homiladorlikning patologik kursi, ko'p homiladorlik bilan kamayishi mumkin. Temir tanqisligining qo'shimcha omili kindik ichakchasi- ning erta bog'lanishi bo'lishi mumkin, agar bu tug'il-

gandan keyin birinchi 1-2 daqiqada amalga oshirilsa, qachon qon tomirlarining qisqarishi va kindik ichakchasidagi qonning chaqaloqning qon oqimiga siqib chiqishi davom etadi. Bu vaqtda temir zahiralarning 10-15% yo'qoladi (bu muhim fiziologik jarayonning davomiyligi 5-10 minut) [2].

Temir balansi temirning ortiqcha yuklanishining oldini olish orqali qat'iy tartibga solinadi. Ushbu gomeostazga temirni saqlash, eritrotsitlar temirni qayta ishlatishi va temirning so'rilishi orqali erishiladi. Shuning uchun tanadagi temir darajasi yetarli bo'lmaganda, so'rilish maksimal darajaga yetadi va temir darajasi yetarli bo'lsa, temirning so'rilishi cheklanadi [8].

Bizning tadqiqotlarimizda aniqlandiki, odatiy ozuqa, ozuqa yetishmovchiligi, odatiy ozuqaga Fe va Zn preparatlari qo'shib berilgan guruhlarda periferik qondagi Ferritin miqdorining o'zaro ko'rsatkichlari:

-Quyonglar homiladorligining 7 kunida odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonglar periferik qon tarkibidagi ferritinning o'rtacha miqdori 103,7±10,6 mkg/l ni tashkil etadi.

-Homiladorlikning 14 kunida odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonglar periferik qon tarkibidagi ferritinning o'rtacha miqdori 99,3±4,8 mkg/l ni tashkil etadi.

-Homiladorlikning 21 kunida esa odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonglar periferik qon tarkibidagi ferritinning o'rtacha miqdori 89,3±2,85 mkg/l ni tashkil etadi.

-Quyonglar homiladorligining 28 kunida odatiy ozuqa bilan oziqlantirilgan quyonglar periferik qon tarkibidagi ferritinning o'rtacha miqdori 36,4±1,30 mkg/l ni tashkil etadi.

Xulosa. Shunday qilib, odatiy ozuqa berilganda homiladorligining muddatlari oshgani sari periferik qondagi ferritin miqdori kamayib boradi. Ozuqasiga temir preparatlari qo'shib berilgan guruhlarda ferritin miqdorining oshishi kuzatiladi. Homiladorlikning oxirgi muddatlarida yetarlicha ozuqa berilgan guruhlarda uning miqdori 50 % gacha kamaydi.

ADABIYOTLAR

1. Бурлев, В.А. Эффективность лечения манифестного дефицита железа у беременных с различным уровнем эндогенного эритропоэтина

/ В.А Бурлев, Е.Н.Коноводова, В.Л.Тютюнник, Н.А.Ильясова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т12, №1. – С. 28-34

2. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 168 с.

3. Гинекология [Электронный ресурс]: Учебник/Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014

4. Демихов, В.Г. Этиология и патогенез анемии беременных/В.Г. Демихов // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 36-42.

5. Коноводова, Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): автореферат дисс. ... доктора мед. наук.14.01.01. / Коноводова Елена Николаевна – М. – 2008.

6. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц. Медицинская технология /В. Н. Серов, В. А. Бурлев, Е. Н. Коноводова и др. //Разрешение Федеральной Службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Серия АА 0000151, ФС № 2010/003 от 18 января 2010.

7. Пантюк И.В., Антоненко А.Н., Деревинская А.А. Модели формирования культуры безопасности жизнедеятельности и здорового образа жизни в Беларуси и за рубежом. Белорусский государственный университет, Минск Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка, Минск, Республика Беларусь, 2021.

8. Fleming, R. E., and Ponka P. Iron overload in human disease. N. Engl. J. Med., 2012, 366, 348–359.

9. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr. 2007; 4(2b).

10. Ucar, MA. The Importance of RET-He in the Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia and the Evaluation of Response to Oral Iron Therapy/MA Ucar, M Falay, S Dagdas // J Med Biochem. – 2019. – Vol. 38 (4). – P.496-502.

11. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2017, 83 p.

DYNAMICS OF FERRITIN CONTENT IN DIFFERENT PERIODS OF PREGNANCY IN RABBITS DEPENDING ON THE TYPE OF FEEDING

Annotation. 60 pregnant rabbits were examined to determine the main indicators of iron metabolism in the peripheral blood of pregnant rabbits at different stages of pregnancy, the dynamics of iron metabolism, in particular, the amount of ferritin. At different periods of pregnancy, the amount of iron in the peripheral blood of rabbits receiving iron and zinc supplements, under various nutritional conditions and factors affecting its metabolism, has a peculiar dynamic and physiological character, depending on the type of feed, gestational age and stage of fetal development.

Key words: pregnancy, ferritin, dynamics, quantity, period.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА XIII – ФАКТОР ЛАКИ-ЛОРАНДА**Жураева Нодира Тухтапулатовна** - докторант**Махмудова Азиза Джумановна** - д.м.н.**Исмоилова Зулфия Абдуфаттоховна** - к.м.н.*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)***Мадашова Анажон Газхановна** - к.м.н., старший преподаватель*Самаркандский Государственный Медицинский Университет (Самарканд, Узбекистан)*

Резюме. Врожденный дефицит фактора XIII (FXIII) — редкое нарушение свертываемости крови, характеризующееся мышечными или слизисто-кожными кровотечениями с опасными для жизни внутричерепными кровоизлияниями (ВЧК), особенно в случаях тяжелого течения заболевания. Хотя дефицит FXIII встречается редко, он характеризуется различными проявлениями кровотечения в зависимости от величины дефицита. Врожденный дефицит FXIII с уровнем менее 1% может быть обнаружен у детей с длительным кровотечением из культи пуповины, а также с длительным кровотечением после травмы. Фактор XIII (FXIII) активируется тромбином с образованием трансглутаминазы (FXIIIa), которая стабилизирует образование сгустков за счет перекрестного связывания мономеров фибрина и антифибринолитических белков. Молекулярная основа дефицита FXIII характеризуется высокой степенью гетерогенности, что обуславливает различные клинические проявления заболевания. В современной литературе идентифицировано более 60 мутаций FXIII.

Ключевые слова: Редких нарушение свертывание крови, дефицит XIII фактора, концентрат XIII фактора, кефалогематома, гемартроз.

ИРСИЙ XIII-ОМИЛ ТАҚЧИЛЛИГИ –ЛАКИ-ЛОРАНДА ОМИЛИ

Хулоса. Туғма XIII-омил (FXIII) этишмовчилигининг оғир тури ҳаёт учун хавfli бўлган интракраниал қон қуюлиши (ИҚҚ), ҳамда мушак ва тери-шиллик қаватларига қон кетиши билан тавсифланадиган кам учрайдиган қон ивиши тизими касаллигидир. FXIII омил этишмовчилиги кам учрайдиган коагулопатия бўлиб, этишмовчиликнинг оғирлигига қараб турли хил қон кетишлар кузатилади. Туғма XIII-омил (FXIII) этишмовчилиги омил миқдори 1%дан кам бўлган болаларда киндик тизимчасидан узоқ муддатли қон кетиши, шунингдек жараҳатдан кейинги узоқ давом этадиган қон кетишлар кузатилиши мумкин. XIII-омил (FXIII) фибрин маномерлари ва антифибринолитик оқсилларни ўзаро боғлаш орқали тромб ҳосил бўлишини барқарорлаштирадиган трансглутаминаза(FXIIIa)га айланиши учун тромбин томонидан фаоллаштирилади. XIII-омил (FXIII) этишмовчилигининг молекуляр асослари юқори даражадаги гетерогенлиги билан тавсифланиб, бу касалликнинг турлича клиник кечиши билан намоён бўлади. Ҳозирги кунда адабиётларда XIII-омил (FXIII)нинг 60дан ортиқ мутациялари аниқланган.

Калит сўзлар: Кам учрайдиган қон ивиши бузилишлари, XIII омил тақчиллиги, XIII омил концентрати, кефалогематома, гемартроз.

Дефицит XIII фактора (FXIII) является одной из крайне редко встречающихся коагулопатий с приблизительной распространенностью около 1 случая на 3 млн [1]. FXIII (фибрин-стабилизирующий фактор) является прогамма-трансглутаминазой, которая циркулирует в плазме в виде гетеротетрамера (FXIII-A2B2), состоящего из 2 субъединиц носителей (FXIII-B2) и 2 каталитических субъединиц (FXIII-A2) [2]. Данный пептид представлен в большом количестве клеток, в том числе в тромбоцитах, мегакариоцитах, моноцитах. Кроме основной функции, участия в каскаде свертывания, FXIII играет важную роль в ангиогенезе, заживлении ран, костном метаболизме, а также сохранении беременности и кардиопротекции [3]. Основной функцией FXIII яв-

ляется ковалентное связывание нитей фибрина и, таким образом, стабилизация фибринового сгустка. Активация фибрин-стабилизирующего фактора вызывается тромбином, а также ионами кальция и фибрином [4]. Период полужизни составляет 9–12 дней. Ген, ответственный за А-субъединицу, расположен на 6-й хромосоме, занимает участок в 160 кб и содержит 15 экзонов, разделенных 14 интронами, ген, ответственный за В-субъединицу, расположен на 1-й хромосоме, занимает участок в 28 кб и содержит 12 экзонов, разделенных 11 интронами [5].

Клинические проявления данного дефицита крайне гетерогенны. При тяжелом дефиците фактора характерны кровотечения, обнаруживающиеся в неонатальном периоде: кровоте-

чение из пуповинного остатка, внутримышечные гематомы, кровотечения в суставы. Достаточно высокой является частота внутрисклеральных кровоизлияний, около 30 %, которые являются основной причиной смерти и инвалидизации пациентов [6]. Особенностью дефицита FXIII служит наличие корреляции между активностью фактора и выраженностью кровотечения: чем ниже активность, тем более выражен геморрагический синдром. Также одним из отличительных признаков являются не только гематологические проявления, но и длительное заживление

ран, дефектное формирование рубцовой ткани, а также повторные эпизоды невынашивания беременности у женщин [7]. Дефицит XIII фактора. Фактор свертывания XIII — фибрин-стабилизирующий фактор, представляет собой прогамматрансглутаминазу, которая циркулирует в плазме как гетеротетрамер (FXIII-A₂B₂), состоящий из 2 субъединиц: носителя (FXIII-B₂) и 2 каталитических субъединиц. Синтезируется частично в печени, частично в моноцитах, макрофагах и мегакариоцитах. Период полужизни составляет 9—12 дней.

Степень тяжести редких коагулопатии.

Фактор свертывания крови	Форма заболевания (по активности факторов свертывания крови, %)		
	Тяжелая	Средней тяжести	Легкая
FII	не определяется	< 10%	>10%
FV	< 1%	5 – 10%	>10%
FVII	< 10%	10 – 20%	>10%
FX	< 10%	10 – 40%	>40%
FXI	< 1%	5 – 10%	>10%
FXIII	1-5%	5 – 10%	>30%

Научная новизна. Раннее выявление и совершенствование диагностики и лечения больных с дефицитом FXIII в Республике Узбекистан, а также снижение инвалидизации и смертности среди них.

Материалы и методы исследования. Диагноз основывается на данных анамнеза: признаки повышенной кровоточивости у других членов семьи (как мужского, так и женского пола); клинических признаков болезни и данных лабораторных исследований.

Проведение коагулологического скрининга, при подозрении на геморрагические состояния первым этапом который включает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения (ВК) стандартизованным методом и подсчет количества тромбоцитов по Фонио.

Отличительной особенностью дефицита FXIII является то, что данная патология не оказывает влияния на показатели стандартных коагулологических тестов. Требуется определение активности и антигена FXIII в соответствии с критериями Международного общества по тромбозу и гемостазу. В зависимости от соотношения активности антигена FXIII-A и FXIII-B различают 3 типа дефицита: I тип – когда имеется снижение активности FXIII вследствие малого количества антигена А-субъединицы; II тип – когда антигена А-субъединицы достаточное количество, но он функционально неактивен и III тип – когда имеется снижение активности FXIII за счет малого количества В-субъединицы [8]. Такая достаточно трудоемкая классификация требуется для подбора нужного концентрата. Около 95 % всех мутаций находятся в А-субъединице [6].

Таблица 1.

Классификация дефицита FXIII [8]

Дефицит	Активность FXIII в плазме	Антиген FXIII-A ₂ B ₂ в плазме	Антиген FXIII-A в плазме	Антиген FXIII-B в плазме	Активность FXIII на тромбоцитах	Антиген FXIII-A на тромбоцитах
FXIII-A Type I	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	> 30 %	↓↓↓	↓↓↓
FXIII-A Type II	↓↓↓	↓-N	↓-N	> 30 %	↓↓↓	↓-N
FXIII-B	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	N	N

Результаты и обсуждение.

Таблица 1.

Частота встречаемости наследственных редких коагулопатий в Республике Узбекистан (%)

Дефицит фактора свертывания крови; % больных в группе редких наследственной коагулопатии в Республике Узбекистан.						
I	II	V	V+VIII	VII	X	XI
13 (17,0%)	2(2,5%)	4(5,2%)	2(2,5%)	30(39,0%)	9(11,7%)	17(22,1%)

Частота встречаемости наследственных редких коагулопатий в Республике Узбекистан



Таким образом, для постановки диагноза Редких Коагулопатий требуется тщательная оценка клинических данных, наличие хорошо оснащенной лаборатории. Клинические исследования для редких дефицитов факторов ограничены их низкой распространенностью в популяции. Геморрагические проявления РК разнообразны, и на данный момент не представляется возможным выделить специфический симптом, указывающий на конкретный дефицит фактора. Особенностью данного дефицита (FXIII) является высокая частота тяжелых кровотечений: кровотечения из пуповинного остатка случаются в среднем у 80 % новорожденных, внутричерепные кровоизлияния достигают 30 %, единственной общепризнанной мерой профилактики внутричерепных кровотечений служит профилактическая терапия в целях поддержания активности FXIII выше 5 %. Данная мера позволяет избежать тяжелых неврологических осложнений и добиться удовлетворительного качества жизни [2].

Лечение дефицитом FXIII:

Для остановки кровотечений должна применяться заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови. При проведении специфической заместительной терапии предпочтение должно отдаваться использова-

нию рекомбинантных или высокоочищенных вирусинактивированных плазматических концентратов факторов свертывания крови по отношению к СЗП. Основой лечения является применение концентратов FXIII, также возможно использование криопреципитата и в крайнем случае – свежезамороженной плазмы (СЗП). Учитывая выраженность геморрагических проявлений и высокую вероятность жизнеугрожающих кровотечений, рекомендовано следующее. Для лечения острых кровотечений и в целях периперативной профилактики у пациентов с дефицитом FXIII показано проведение терапии криопреципитатом 1 доза на 10 кг, в случае его отсутствия – СЗП в дозе 15–25 мл/кг [3,4]. Использование криопреципитата предпочтительнее, так как содержание в нем фибриногена примерно в 3 раза выше, чем в СЗП, соответственно и объем, требующийся для инфузии, будет в 3 раза меньше [5]. Всем пациентам с активностью FXIII < 1 % требуется обязательное профилактическое лечение. У больных с активностью FXIII от 1 до 5 % при условии тяжелых кровотечений также настоятельно рекомендуется профилактика [4]. Цель профилактики – добиться повышения активности фактора выше 5 %, что позволяет избежать жизнеугрожающих, в особенности внутричерепных, кровотечений [8]. На данный момент в мире

существуют 2 вида концентратов: плазменный и рекомбинантный. Преимущество плазменного концентрата заключается в том, что он содержит и А-, и В-субъединицы – таким образом он подходит всем пациентам с дефицитом FXIII. Рекомбинантный концентрат разработан для пациентов с дефектом А-субъединицы, который составляет около 95 % всех случаев снижения активности FXIII [6,7]. Данные препараты не зарегистрированы на территории Узбекистана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carcao M., Altisent C., Castaman G., Fukutake K., Kerlin B.A., Kessler C., Lassila R., Nugent D., Oldenburg J., Garly M.L., Rosholm A., Inbal A. Recombinant FXIII (rFXIII-A2) Prophylaxis Prevents Bleeding and Allows for Surgery in Patients with Congenital FXIII A-Subunit Deficiency. *Thromb Haemost.* 2018; 118(3):451–60. doi: 10.1055/s-0038-1624581.

2. Dorgalaleh A., Naderi M., Hosseini M.S., Alizadeh S., Hosseini S., Tabibian S., Eshghi P. Factor XIII deficiency in Iran: a comprehensive review of

the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41(3): 323–9. doi: 10.1055/s-0034-1395350.

3. Dorgalaleh A., Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev.* 2016;30(6):461–75. PMID: 27344554.

4. Komaromi I., Bagoly Z., Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):9–20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04070.x.

5. Kohler H., Ichinose A., Seitz R., Ariens R., Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1404–6. PMID: 22946956.

6. Lassila R. Clinical Use of Factor XIII Concentrates. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(4):440–4. doi: 10.1055/s-0036-1572324.

7. Muszbek L., Bagoly Z., Cairo A., Peyvandi F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2011; 18(5): 366–72. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283497e3e.

8. Mangla A., Hamad H., Kumar A. Factor XIII Deficiency. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Oct 10. PMID: 32491399.

HEREDITARY DEFICIENCY OF FACTOR XIII – LACKY-LORANDE FACTOR

Summary. Congenital factor XIII (FXIII) deficiency is a rare bleeding disorder characterized by muscle or mucocutaneous bleeding with life-threatening intracranial hemorrhage (ICH), especially in severe cases. Although FXIII deficiency is rare, it is characterized by varying bleeding manifestations depending on the magnitude of the deficiency. Congenital FXIII deficiency with a level of less than 1% can be found in children with prolonged bleeding from the umbilical cord stump, as well as with prolonged bleeding after trauma. Factor XIII (FXIII) is activated by thrombin to produce transglutaminase (FXIIIa), which stabilizes clot formation by cross-linking fibrin monomers and antifibrinolytic proteins. The molecular basis of FXIII deficiency is characterized by a high degree of heterogeneity, which results in variable clinical manifestations of the disease. More than 60 FXIII mutations have been identified in the current literature.

Key words: Rare bleeding disorders, factor XIII deficiency, factor XIII concentrate, cephalohematoma, hemarthrosis.

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ГЕНЕЗЕ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ТРОМБОФИЛИИ И АФС

Бергер Инна Викторовна - PhD

Махмудова Азиза Джумановна – д.м.н.

Мадашева Анажан Газхановна - соискатель

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

Ходжаева Никзан Назарбековна - врач гематолог

ГОО Таджикиский Государственный Медицинский Университет имени Абу али ибн Сина
(Душанбе, Таджикистан)

РЕЗЮМЕ. Целью работы является изучение данных литературных источников по всему миру о влиянии провоспалительных цитокинов на развитие антифосфолипидного синдрома

Выводы. Исследований роли цитокинов в патогенезе тромбофилии и АФС недостаточно, поэтому требуется обратить пристальное внимание на их роль в повреждении эндотелия сосудов и выработать адекватные терапевтические вмешательства

Ключевые слова: АФС, цитокины, Интерлейкин 6, фактор некроза опухоли, тромбозы, интерферон гамма.

TROMBOFILIYA VA APSDA TROMB HOSIL BO'LISHI GENEZISIDAGI YALLIG'LANISHGA QARSHI SITOKINLARNING POLIMORFIZMI

XULOSA. Ishning maqsadi yallig'lanishga qarshi sitokinlarning antifosfolipid sindromi rivojlanishiga ta'siri to'g'risidagi butun dunyo bo'ylab adabiyot manbalaridan olingan ma'lumotlarni o'rganishdir.

Xulosa. Trombofiliya va APS patogenezida sitokinlarning roli bo'yicha yetarlicha tadqiqotlar yo'q, shuning uchun ularning qon tomir endoteliyasining shikastlanishidagi roliga jiddiy e'tibor qaratish va adekvat terapevtik tadbirlarni ishlab chiqish kerak.

Kalit so'zlar: APS, sitokinlar, Interleykin 6, o'simta nekrozi omili, tromboz, interferon gamma.

В настоящее время пристальное внимание обращено к молекулярной медицине. Она представляет собой особую область медицинской науки в изучении генома человека. С одной стороны, данные, полученные в ходе исследования, помогут подобрать патогенетическую терапию патологий индивидуально для каждого пациента. С другой стороны, имея на руках данные молекулярно-генетического исследования, возможно предотвращение развития заболевания или даже полностью ее устранить, то есть важнейшей особенностью этого направления является выраженная профилактическая направленность.

В последнее время при исследовании тромбозоболических патологий пристальное внимание стало уделяться изучению патогенетических механизмов, происходящих на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, в том числе роли цитокинов в патогенезе заболевания. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, — одна из важных задач в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения заболеваний, выявление на ранних сроках предрасположенности к заболеваниям.

Генетический контроль экспрессии провоспалительных цитокинов изучался довольно интенсивно. Так, D.P. Skoner et al. (1999), A.H. Hajeer, I.V. Hutchinson (2000) в своих работах выявили, что среди многих полиморфизмов промоторов гена ФНО α (фактор некроза опухоли) 308G/A полиморфизм показывал корреляцию с 20-40%-ным увеличением экспрессии ФНО α , что означало высокую подверженность к инфекциям.

Антифосфолипидный синдром (АФС) является ведущей приобретенной причиной как тромбофилии, так и невынашивания беременности. Приблизительно 50% случаев приходится на пациентов с системной волчанкой, в то время как остальные диагнозы включают самостоятельный синдром, называемый первичным АФС.

Из исследований известно, что множественные иммунологические аномалии, возникающие у пациентов с АФС, потенциально могут быть молекулярными мишенями для текущего или будущего лечения. В исследовании S.P. Jackson et al. говорится о том, что в организмах более низкого уровня одна единственная клетка способна выполнять как гемостатическую, так и воспалительную функции [11]. Эволюционно для выполнения этих функций развились более

сложные механизмы с большим количеством клеток и цитокинов, поддерживая сильное взаимодействие между путями коагуляции и воспаления. Нарушение в этой взаимозависимой и деликатной системе может привести к тромбозу, связанному с воспалением, что способствует патогенезу АФС [16].

Интерфероны типа I (ИФН) представляют собой цитокины, оказывающие различное действие на врожденные и адаптивные иммунные клетки. Многими работами подтверждено участие ИФН в патогенезе ряда системных аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системный склероз и миозит [7]. Так в работах E. Baechler et al. (2003), L. Bennett et al. (2003) данные профилирования экспрессии генов у пациентов с СКВ показали высокий уровень транскриптов матричной РНК генов, регулируемых ИФН, также известным как сигнатура интерферона, что коррелировало с клиническими и лабораторными показателями активности волчанки в нескольких исследованиях. Эти результаты стимулировали исследования, оценивающие блокаторы ИФН типа I в качестве терапевтических альтернатив при СКВ [13].

Только отдельные исследования изучали экспрессию гена ИФН I типа при антифосфолипидном синдроме (АФС), в то время как попытки оценить связь с факторами, связанными с АФС, недостаточны.

В нескольких исследованиях рассматривался вопрос об экспрессии генов, индуцируемых интерфероном, при первичном антифосфолипидном синдроме и СКВ/АФС. I. Bernaldes et al. впервые сообщили о высокой сигнатуре ИФН I типа в небольшой серии из 13 пациентов с ПАФС и 17 пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой [6]. R.C. Grenn et al. обнаружили повышенные уровни ИФН-индуцируемых генов IFIT-1, IFI44 и PRKR в РВМС и сыворотке 42 пациентов с ПАФС, а также в образцах сыворотки независимой когорты из 26 пациентов с ПАФС [9]. L.L. Van den Hoogen et al. показали, что показатель ИФН I типа был выше у 24 пациентов с ПАФС, чем в контрольной группе, но ниже по сравнению с 47 пациентами с СКВ и 28 пациентами с СКВ/АФС [19].

Тем не менее, в большинстве исследований был небольшой размер выборки, и только в одном из них была предпринята попытка корреляции сигнатуры ИФН типа I с характеристиками, связанными с заболеванием у пациентов с первичным АФС [19].

E. Palli et al. [17] измерили показатель ИФН I типа, полученный на основе относительной экспрессии трех генов, индуцируемых ИФН (МХ-1, IFIT-1 и IFI-44), в мононуклеарных клетках периферической крови 55 пациентов с ПАФС, 34 пациентов с СКВ/АФС, 48 с СКВ и 28 в контроле.

Показатель ИФН типа I увеличивается при ПАФС и положительно коррелирует с антителами к $\beta 2\text{GPI}$ и отрицательно с использованием гидроксихлорохина. о высоком уровне ИФН I типа у пациентов с ПАФС по сравнению с контрольной группой и на уровнях, сравнимых с таковыми у пациентов с СКВ и СКВ/АФС, указывают на то, что воспалительные пути с участием ИФН I типа могут быть вовлечены в патофизиологию АФС, независимо от СКВ.

J.S. Knight et al. продемонстрировали сигнатуру экспрессии провоспалительных генов при ПАФС с помощью секвенирования РНК, в основном обусловленную повышающей регуляцией генов, индуцируемых интерфероном I типа, и, более конкретно, высокой транскрипцией IFIT-1 и МХ-1 [12]. IFIT1 ген, чувствительный к интерферону I типа, был наиболее значительно активирован (в 8,5 раз) в нейтрофилах АФС.

В другом исследовании полногеномный анализ метилирования ДНК нейтрофилов АФС не обнаружил заметного деметилирования генов интерферона, как ранее сообщалось для нейтрофилов волчанки, что предполагает расходящиеся эпигеномные сигнатуры [20].

L. Pan et al. Тромбовоспаление определяли как тромбоз вследствие основного воспалительного процесса. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферон- γ (IFN- γ), усиливают экспрессию фрагментов, кристаллизующихся (Fc)-рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток артериального, венозного и микрососудистого русла. Эти рецепторы могут опосредовать взаимодействие с аФЛ, что приводит к эндотелиальной дисфункции и считаются важными маркерами в патогенезе тромбофилии и АФС [5].

Y.H. Lee, G.G. Song подчеркнули, что мутации в генах этих факторов вызывают постоянную готовность организма к воспалению и увеличению активации системы гемостаза, что занимает немаловажное место в развитии невынашивания беременности [14].

Исследования роли провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α (фактора некроза опухоли), проведенные у женщин с тромбофилией и невынашиванием беременности в анамнезе, показали, что при определенных условиях они могут стать пусковым моментом патологических аутоиммунных изменений в организме [3]. При этом отмечается дисфункция так называемого «цитокинового каскада», из-за нарушения коагуляции, склеивания тромбоцитов, изменения сосудистой стенки, закупорки сосудов разного калибра тромбами [2].

М.Д. Андреева отметила, что полиморфизмы генов противовоспалительных цитокинов выявлены у 83,5% пациенток с тяжелой преэклампсией, 65,2% - с антенатальной гибелью

плода, 76,9% - с преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и 81,5% с неразвивающейся беременностью [1].

Д.К. Нажмутдинова, Д.К. Ким и соавт. показали роль воспалительных реакций у беременных с риском преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. У рожениц с преждевременной отслойкой плаценты отмечалась экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО-альфа в сыворотке крови на фоне тенденции к снижению содержания ИЛ-10. Выраженность изменений содержания цитокинов зависела от степени тяжести отслойки плаценты [4].

J. Lockwood et al. рассматривают теорию о том, что субклинический децидуальный тромбоз может быть первопричиной цепи патогенетических событий в отслойке плаценты за счёт инициации воспалительного процесса, сопровождающегося активацией цитокинов. Предполагается, что отторжение плаценты связано с тромбин-усиленным синтезом продуктов оксидативного стресса, сосудистой активации и коагуляции, например, ИЛ 8 – мощным хемоаттрактантом нейтрофилов, и приводит к инфильтрации децидуальной оболочки нейтрофилами [15].

В свете последних исследований COVID-19, появились данные, связанные с риском развития АФС, который является наиболее распространенной формой приобретенной тромбофилии. Одна из клинических проблем, которая быстро стала очевидной, заключалась в том, что госпитализированные пациенты подвергаются повышенному риску тромбозомболических осложнений. Повреждение эндотелия сосудов является отличительной чертой острой инфекции как на микро-, так и на макрососудистом уровне. Воспалительный ответ, который возникает из-за отсутствия предшествующего иммунитета при COVID-19, высвобождает множество цитокинов, которые могут вызывать синдром системного воспалительного ответа (ССВО), часто описываемый как цитокиновый шторм [8]. Высвобождаются цитокины, в том числе ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 [10]. M. Ranucci et al. сообщили, что повышенная продукция фибриногена коррелирует с уровнем ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 с острым повреждением легких и искусственной вентиляцией легких, демонстрируя связь между воспалением и гиперкоагуляцией у этих пациентов [18]. Другие авторы сообщают, что уровни ИЛ-6 у пациентов с сепсисом из-за бактериальных инфекций достигают 1000 пг/мл по сравнению с более скромными уровнями ИЛ-6 при COVID-19, составляющими ~100 пг/мл в течение 14 дней после начала инфекции [8,10].

Заключение. Тем не менее, исследований роли цитокинов в патогенезе тромбофилии и АФС не достаточно, поэтому требуется обратить пристальное внимание на их роль в повреждении эндотелия сосудов и выработать адекват-

ные терапевтические вмешательства, поскольку они принесут пользу не только тем, кто заразился новыми инфекциями во время текущей пандемии, но также могут быть полезны, поскольку в будущем появятся патогены, вызывающие аналогичные тромбовоспалительные реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева М.Д. Вопросы патогенеза и профилактики повторных репродуктивных потерь у пациенток с тромбофилией (материнская, фетальная): автореф. дис. ...докт. мед. наук. - Краснодар., 2015. – 46 с.
2. Ахмаджонова Г.М., Исмаилова З.У. Клиническое значение контроля маркеров воспаления и современные аспекты терапии антифосфолипидного синдрома // Медицина и здравоохранение: материалы VI Междунар. науч. конф. (г. Казань, март 2018 г.). — Казань: Молодой ученый, 2018. — С.9-12.
3. Мельников А.П., Петрухин В.А., Половинкина И.А. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности // Российский Вестник Акушера-Гинеколога. – 2018. - №1. - С.23-28.
4. Нажмутдинова Д.К., Ким Д.К. Значение иммунных механизмов в формировании преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 107-110.
5. Bates S.M. Consultative Hematology: The pregnant patient pregnancy loss // Am. Society of Hematology. - 2010. - №2019. - P.166–172.
6. Bernales I., Fullaondo A., Marin-Vidalled M.J., Ucar E., Martinez-Taboada V., Lopez-Hoyos M. et al. Innate immune response gene expression profiles characterize primary antiphospholipid syndrome // Genes Immun. – 2018. - №9. – P.38–46
7. Brkic Z., Maria N.I., van Helden-Meeuwssen C.G., van de Merwe J.P., van Daele P.L., Dalm V.A. et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression // Ann. Rheum. Dis. -2013. - N72. – P.728–35.
8. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // Nat. Med. – Vol.26, N10. – P.1636-1643
9. Grenn R.C., Yalavarthi S., Gandhi A.A., Kazaz N.M., Nunez-Alvarez C., Hernandez-Ramirez D. et al. Endothelial progenitor dysfunction associates with a type I interferon signature in primary antiphospholipid syndrome // Ann. Rheum. Dis. – 2017. - №76. – P.450–7.
10. 143. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of

COVID-19 // Inflamm. Res. – 2020. - Vol.69, №12. – P.1181-1189.

11. Jackson S.P., Darbusse R., Schoenwalder S.M. Thromboinflammation: problems of therapeutic effects on coagulation and other host defense mechanisms // Blood. – 2019. - №133. – P.906–918.

12. Knight J.S., Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome // Semin. Immunopathol. -2022. – Vol.44, N3. – P.347-362.

13. Lauwerys B.R., Ducreux J., Houssiau F.A. Type I interferon blockade in systemic lupus erythematosus: where do we stand? // Rheumatology. -2014. - N53. – P.1369–76.

14. Lee Y.H., Song G.G. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis // Clin. Drug. Investig. 2018. – Vol.30, N2. – P.101-8.

15. Lockwood C.J., Krikun G., Hickey M., Huang S.J., Schatz F. Decidualized human endometrial stromal cells mediate hemostasis, angiogenesis, and abnormal uterine bleeding // Reproductive Sciences. – 2019. – Vol.16, №2. – P.162-170

16. Madison J.A., Zuo Y., Knight J.S. Childhood antiphospholipid syndrome // Eur. J. Rheumatol. – 2020. -№7. – P.3–12.

17. Palli E., Kravvariti E., Tektonidou M.G. Type I Interferon Signature in Primary Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Laboratory Associations // Front. Immunol. – 2019. - №10. – P.487.

18. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol.18, N7. – P.1747-17510.

19. Van den Hoogen L.L., Fritsch-Stork R.D., Versnel M.A., Derksen R.H., van Roon J.A., Radstake T.R. Monocyte type I interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to proinflammatory monocyte subsets, hydroxychloroquine and statin use // Ann. Rheum. Dis. – 2016. - №75. - e81.

20. Weeding E., Coit P., Yalavarthi S., Kaplan M.J., Knight J.S., Sawalha A.H. Genome-wide DNA methylation analysis in primary antiphospholipid syndrome neutrophils // Clin. Immunol. – 2018. - N196. – P.110–116.

POLYMORPHISM OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE GENESIS OF THROMBUS FORMATION IN THROMBOPHILIA AND APS

SUMMARY. The *purpose* of the work is to study data from literature sources around the world on the influence of pro-inflammatory cytokines on the development of antiphospholipid syndrome.

Conclusions. There is not enough research on the role of cytokines in the pathogenesis of thrombophilia and APS, so it is necessary to pay close attention to their role in damage to the vascular endothelium and develop adequate therapeutic interventions

Key words: APS, cytokines, Interleukin 6, tumor necrosis factor, thrombosis, interferon gamma.

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЕНИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКИ

Певцов Д.Э., Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А., Кулагина И.И., Шарапова М.А., Лихачева М.В.,
Кучер М.А., Кулагин А.Д.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика
И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Резюме. С каждым годом растет потребность лечебно-профилактических учреждений, осуществляющих высокотехнологичные методы лечения, в том числе клиник, осуществляющих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и органов, в эффективных и безопасных продуктах донорской крови. Регулярный анализ деятельности отделения переливания крови позволяет поддерживать и развивать производственный потенциал исходя из потребностей клиник университета. Проанализированы показатели производственной деятельности отделения переливания крови НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова» Минздрава Российской Федерации за 2020-2022 годы. Результаты анализа показали увеличение объема сбора донорской крови и ее переработки на компоненты, заготовки тромбоконцентрата и свежесзамороженной плазмы методом афереза, уменьшения общего объема заготовки свежесзамороженной плазмы в связи с уменьшением потребности клиник в ней. Также удалось нарастить объемы дополнительной обработки компонентов донорской крови в целях повышения клинической эффективности трансфузионной терапии, а также обеспечения иммунологической и инфекционной безопасности, в частности развития таких трансфузионных реакций, как аллоиммунизация реципиентов и трансфузионной болезни «трансплантат против хозяина». Достигнутые показатели являются результатом совершенствования форм пропаганды донорства, набора доноров из группы населения с низким риском по гемотрансмиссивным инфекциям, качественного медицинского отбора, укрепления материально-технической базы, профессиональной и слаженной работы медицинского персонала, внедрения современных технологий и стандартов клинического применения компонентов крови, основанных на принципах доказательной трансфузиологии.

Ключевые слова: отделение переливания крови, донорство, донация, компоненты донорской крови, лейкофилтрация, патоген-редукция, гамма-облучение, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

UNIVERSITET KLINIKASI QON QIYISH BO'LIMINING ISHLAB CHIQRISH FAOLIYAT XUSUSIYATLARI HAQIDA

Xulosa. Har yili yuqori texnologiyali davolash usullarini ta'minlovchi tibbiyot muassasalariga, jumladan, gematopoetik o'zak hujayralar va organlar transplantatsiyasini amalga oshiruvchi klinikalarga samarali va xavfsiz donorlik qon mahsulotlariga ehtiyoj ortib bormoqda. Qon quyish bo'limi faoliyatini muntazam tahlil qilib borish universitet klinikalarining ehtiyojlaridan kelib chiqqan holda ishlab chiqarish salohiyatini saqlab qolish va rivojlantirish imkonini beradi. nomidagi Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va transplantologiyasi ilmiy-tadqiqot instituti qon quyish bo'limining ish ko'rsatkichlari. R.M. Gorbacheva federal davlat byudjeti oliy ta'lim muassasasi "Birinchi Sankt-Peterburg davlat tibbiyot universiteti nomidagi. akad. I.P. Pavlov" Rossiya Federatsiyasi Sog'liqni saqlash vazirligining 2020-2022 yillar uchun. Tahlil natijalari donor qonini yig'ish va uni tarkibiy qismlarga qayta ishlash hajmining ko'payishini, trombositlar konsentratsiyasini va yangi muzlatilgan plazmani aferez usulida sotib olishni va yangi muzlatilgan plazma sotib olishning umumiy hajmining kamayishini ko'rsatdi. Buning uchun klinikalar kerak. Transfuzion terapiyaning klinik samaradorligini oshirish, shuningdek immunologik va yuqumli xavfsizlikni ta'minlash, xususan, retsipientlarning alloimmunizatsiyasi va transplantatsiya kabi transfuzion reaksiyalarni rivojlantirish uchun donor qon komponentlarini qo'shimcha qayta ishlash hajmini oshirish mumkin edi. xostga qarshi transfuzion kasalligi. Erishilgan ko'rsatkichlar donorlikni targ'ib qilish shakllarini takomillashtirish, qon orqali yuqadigan infeksiyalar xavfi past bo'lgan aholi guruhidan donorlarni jalb qilish, sifatli tibbiy tanlov, moddiy-texnika bazasini mustahkamlash, tibbiyot xodimlarining kasbiy va muvofiqlashtirilgan ishlashi natijasidir. dalillarga asoslangan transfuziologiya tamoyillari asosida qon tarkibiy qismlaridan klinik foydalanishning zamonaviy texnologiyalari va standartlarini joriy etish.

Kalit so'zlar: qon quyish bo'limi, donorlik, donor qoni komponentlari, leykofiltratsiya, patogenlarni kamaytirish, gamma nurlanish, gematopoetik o'zak hujayra transplantatsiyasi.

Введение. Интенсивное развитие специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в Российской Федерации, в том числе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), трансплантации органов, увеличении количества выполняемых радикальных высокотехнологичных оперативных вмешательств с большими объемами операционной кровопотери в онкологии, ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии способствует росту потребности в качественных и безопасных компонентах донорской крови. [1, 3, 4].

У пациентов с онкогематологическими и наследственными заболеваниями при ТГСК средний объем трансфузий компонентов донорской крови одному реципиенту составляет 25 доз [5]; при трансплантации печени – до 20 доз [6]. Это обусловлено длительным периодом миелодепрессии после высокодозной цитостатической терапии и, как правило, богатым гемотрансфузионным анамнезом предшествующим ТГСК, который может сопровождаться перегрузкой железом, аллосенсибилизацией – выработкой антиэритроцитарных, антилейкоцитарных, антигранулоцитарных и антитромбоцитарных антител [1, 7]. Последние в сочетании с другими неиммунными факторами могут снижать эффективность заместительной гемотрансфузионной терапии и приводить к рефрактерности трансфузий компонентов донорской крови [8,9].

Соответственно деятельность отделений переливания крови (ОПК), функционирующих на базе учреждений, осуществляющих трансплантацию органов и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), имеет свои специфические особенности и помимо базовых мероприятий направленных на профилактику иммунологических и инфекционных посттрансфузионных реакций и осложнений, включает дополнительные меры [1].

Удовлетворение потребностей лечебно-профилактических учреждений в компонентах донорской крови и ее препаратах является основными задачами учреждений службы крови [2]. Последние десятилетия развития трансфузионной медицины характеризуется совершенствованием пропаганды добровольного неоплачиваемого донорства, набора и отбора доноров из группы населения с низким риском по гемотрансмиссивным инфекциям. Большое значение стали придавать обеспечению автоматизации производственных процессов, направленных на повышения качества и безопасности трансфузионных сред, внедрению алгоритмов рационального клинического применения гемокомпонентов, основанных на принципах доказательной

медицины, менеджмента крови пациента, расширению применения альтернативных технологий гемотрансфузиям [2, 3].

Для оценки эффективности работы, принятия стратегических управленческих решений долгосрочного развития ОПК и планирования работы, важная роль принадлежит анализу статистических показателей деятельности учреждений службы крови [3].

Материалы и методы. Осуществлен анализ производственных показателей ОПК НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой (НИИДОГиТ) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) по обеспечению компонентами донорской крови университетских клиник, в том числе НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой). Показатели структурированы согласно отраслевой статистической отчетной форме №64 «Сведения о заготовке и переработке крови и ее компонентов и препаратов». Расчетные показатели получены на основании методических рекомендаций «Критерии оценки эффективности и качества работы учреждений и подразделений службы крови», утвержденных Федеральным медико-биологическим агентством России от 27 февраля 2015 г.

Результаты и обсуждение. В последние годы отмечается рост объемов и видов оказываемых университетскими клиниками высокотехнологичных методов лечения больных, в том ТГСК (450 ТГСК в год), соответственно существенно возросла потребность в компонентах донорской крови, подвергаемых дополнительной обработке в целях повышения качества и иммунологической, инфекционной безопасности для реципиентов.

С учетом этих факторов осуществляется оптимизация обеспечения клиник нужными компонентами донорской крови. Как видно из приведенной таблицы 1 в 2022 г. по сравнению с 2020 г. отмечается увеличение количество добровольных неоплачиваемых доноров на 3,00%, регулярных доноров на 14,99%, доноров тромбоцитов на 141,22%, заготовки аутологичных доз крови в 4 раза. В связи с оптимизацией деятельности по рациональному клиническому применению гемокомпонентов в 1,95 раза уменьшено количество доноров плазмы, плазма которых использовали в клинических целях и количество первичных доноров на 14,99%, что очень важно в снижении остаточного риска передачи инфекций трансфузионным путем.

Таблица 1.

Показатели донорства крови и ее компонентов

Наименование показателей	Годы		
	2020	2021	2022
Общее число доноров	7183	7796	7399
Платные доноры	-	-	-
Добровольные неоплачиваемые доноры	7183	7796	7399
первичные доноры	2784	5137	2421
доноры плазмы	315	336	161
доноры тромбоцитов	296	329	714
доноры эритроцитов	-	3	8
доноры-родственники больных	-	-	-
аутологичные доноры крови	6	9	24

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, полностью ликвидировано платное донорство и донорство по возмещению (родственное донорство) – как категории высокого риска по передаче гемотрансмиссивных инфекций трансфузионным путем.

По сравнению с 2020 г. в 2022 г. отмечается увеличение количества донаций крови и ее ком-

понентов (табл. 2) на 12,42% (n=15 020 и n=13 360, соответственно). Отмечается рост донации крови на 12,32%, тромбоцитов в 2,21 раза. Вместе с тем донация плазмы уменьшилась на 29,71%. Все донации осуществлены добровольными неоплачиваемыми донорами, что является одним из требований обеспечения инфекционной безопасности крови.

Таблица 2.

Показатели донаций крови и ее компонентов

Наименование показателей	Годы		
	2020	2021	2022
Общее число донаций крови и ее компонентов	13 360	16 549	15 020
Донации крови	10 626	12 684	11 936
Донации плазмы	406	548	313
Донации тромбоцитов	1 250	1361	2763
Донации эритроцитов	-	3	8

Пропорционально повышению активности донаций, увеличилась интенсивность процессинга крови. По сравнению с 2020 г. показатель заготовки цельной донорской крови в 2022 г. увеличился на 22,58% – с 13 307,2 до 16 312,3 л (табл. 3). Заготовка консервированной крови увеличилась на 21,78%. Вся заготовленная консервированная кровь была переработана на ее компоненты. В результате переработки консервированной крови получена только лейкофиль-

трованная эритроцитная взвесь (ЭВ). Из-за снижения потребности в связи с совершенствованием типирования антигенов эритроцитов, подбора совместимых эритроцитов сенсibilизированным пациентам постепенно уменьшено заготовка криоконсервированных эритроцитов. Пациентам с сопутствующими аллергическими заболеваниями осуществлялась заготовка 55 доз отмытых эритроцитов на аппаратах АСП-215.

Таблица 3.

Показатели заготовки крови и эритроцитной взвеси

Наименование показателей	Годы		
	2020	2021	2022
Кровь цельная донорская, л	13 307,2	15 715,2	16 312,3
В том числе от неоплачиваемых доноров, л	13 307,2	15 715,2	16 312,3
Кровь консервированная, л	15 470,7	17 922,5	18 841,0
Эритроцитная взвесь лейкоредуцированная, л	2 333,9	2 546,7	2 654,0
Эритроцитная взвесь размороженная, ед.	35	42	21
Эритроциты отмытые, доз	2	32	21

Методом афереза на 159,82% больше заготовлена СЗП, патогенредуцированной СЗП в 8,2 раза, карантинизированной в 1,68 раза (таблица 3.1.). За отчетный период заготовлено в основном методом афереза и использовано в клинических целях 1 468 доз патогенредуцированной антиковидной СЗП, производство, которого прекратили в 2022 году. В целом производство СЗП

в 2022 г. уменьшилось на 25,83%. Уменьшение производство СЗП связано с активным внедрением клинических рекомендаций по применению СЗП, основанных на принципах доказательной трансфузиологии и отсутствия потребности заготовки СЗП для фракционирования на препараты крови.

Таблица 3.1.

Показатели заготовки плазмы

Наименование показателей	Годы		
	2020	2021	2022
Плазмы всего, л	3 040,8	3 299,9	2 255,5
СЗП, аферезная, л	69,2	93,6	179,8
СЗП анти COVID-19, аферезная, л	147,7	199,4	-
СЗП из отдельных доз крови, л	2 800,1	2 987,2	2 075,7
СЗП патогенредуцированная, л	51,7	247,7	475,7
СЗП карантинизированная, л	952,3	1 367,9	1 600,0
СЗП, антиковидная, л	171,5	219,1	-
СЗП патогенредуцированная, доз	655	813	-

Осуществляется патогенинактивация СЗП, не явившихся через 4 месяца доноров для повторного тестирования на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций, что позволило избежать утилизации и обеспечить полную инфекционную безопасность патогенредуцированных доз. С мая 2020 г. первыми в г. Санкт-Петербурге

наладили и осуществили сбор плазмы от доноров реконвалесцентов инфекции COVID-19, имеющих высокий титр анти-SARS-Cov-2 (Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus 2) IgG антител по данным иммуноферментного анализа, для лечения больных с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания.

Таблица 3.2.

Показатели заготовки криопреципитата и концентрата тромбоцитов

Наименование показателей	Годы		
	2020	2021	2022
Криопреципитат из дозы крови ед.	-	86	71
Криопреципитат, всего в ед:	1 220	2 170	2 775
пулированный (из 5 ед), доз	220	416	547
пулированный (из 10 ед), доз	12	9	-
Криопреципитат ед. всего	1 220	2 266	2 846
Концентрат тромбоцитов всего (0,6x10 ¹¹), доз	21 354	23 367	27 630
Полученный методом афереза (0,6*10 ¹¹), доз	11 232	12 267	11 100
Полученный методом афереза в SSP-1, доз	10 122	14 170	16 530

В 2022 г. заготовлено криопреципитата из отдельных доз в 2,33 раза больше по сравнению с 2020 г. (2 846 и 1 220 соответственно. ТК в 2022 г. заготовлено больше, чем в 2020 г. на 29,39% – 21 351 и 27 630 доз, соответственно.

В отчетном периоде 16 530 доз тромбоконцентрата заготовлено на ресуспендирующем растворе SSP+ путем замещения на 70-80% донорской плазмы.

Первостепенной задачей ОПК является обеспечение инфекционной безопасности вы-

пускаемых компонентов донорской крови. По сравнению с 2020 г. в 2022 г. число доноров, отведенных от донорства вследствие выявления у них подтвержденных маркеров гемотрансмиссивных инфекций, уменьшилось с 0,43% до 0,35%, и составило в 2022 году: ВИЧ-инфекция – 0,04%, гепатит В – 0,02%, гепатит С – 0,12%, возбудитель сифилиса – 0,09%, итого 0,27% (табл. 4).

Таблица 4.

Число доноров, отведенных от донорства вследствие выявления подтвержденных маркеров гемотрансмиссивных инфекций

Маркеры инфекций/Год	2020	2021	2022
Антитела к ВИЧ-1,2 и антиген р24 ВИЧ-1	1	1	5
Поверхностный антиген вируса гепатита В	6	6	5
Антитела к вирусу гепатита С	10	23	9
Маркеры возбудителя сифилиса	15	13	7
Итого, %:	32/0,43%	40/0,51%	26/0,35%

Общее число доноров, отведённых от донорства вследствие выявления у них маркеров гемотрансмиссивных инфекций, суррогатного маркера гепатитов и других причин в 2022 г. составило 2,00%, что ниже показателя 2020 г. в 1,8 раз – 3,6% и 2,01%, соответственно (табл. 5). Сни-

жение частоты отводов, несмотря на повышение качества лабораторного тестирования, произошло благодаря набору доноров крови из группы населения с низким риском гемотрансмиссивных инфекций и тщательному медицинскому отбору [10 Bakhovadinov B.B 2018].

Таблица 5.

Число медицинских отводов от донорства крови и ее компонентов

Причины медицинских отводов/Год	2020	2021	2022
Общее число доноров	7183	7796	7399
Маркеры ВИЧ-1-2	1	1	1
Маркеры сифилиса	15	13	7
Маркеры гепатита С	10	23	9
Маркеры гепатита В	6	3	5
Повышенный показатель АЛТ	101	-	-
Анемия	30	28	35
Артериальная гипертензия	37	30	32
Прочие причины	60	161	56
Всего отводов	260	259	149
Доля отводов в % от общего количества доноров	3,62	3,32	2,01

В результате показатель доли выбракованных компонентов донорской крови из-за выявления у доноров маркеров и суррогатного маркера гемотрансмиссивных инфекций и других

причин, остается примерно на одинаково низком уровне за 3 отчетных года, 2,1%, 1,8% и 2,1% (табл. 6).

Таблица 6.

Выбраковка компонентов крови из-за выявления у доноров маркеров гемотрансмиссивных инфекций и других причин

Наименование компонента крови	Годы		
	2020	2021	2022
Эритроцитная взвесь, л	229,2	271,4	324,6
Концентрат тромбоцитов, л	56,2	36,4	8,0
СЗП, л	47,1	13,5	58,6
Итого выбраковка, л	332,5	321,3	391,2
Доля от общего количества заготовленной крови, %	2,1	1,8	2,1

Отмечается уменьшение выбраковки компонентов донорской крови годных для трансфузии в результате истечения срока хранения в 2022 г. по сравнению с 2020 г. на 0,1%, 325,3 и 385,4% соответственно (табл. 7). Утилизация

концентрата тромбоцитов в 2022 году по сравнению с 2020 г. уменьшилось в 5,6 раза (с 56 до 10 доз), а СЗП увеличилось на 32,80%, 42,7 и 52,00 соответственно.

Таблица 7.

Выбраковка компонентов крови в связи с истечением срока хранения

Наименование компонента крови/Год	2020	2021	2022
Эритроцитная взвесь лейкофильтрованная, л	226,6	269,1	323,4
КТ, л	56,0	9,1	10,0
СЗП, л	42,7	10,5	52,0
Итого, л	325,3	288,7	385,4
В процентном соотношении от заготовки	2,1	1,6	2,0

Обеспечение потребностей в компонентах донорской крови клиник ТГСК и трансплантации органов предъявляет повышенное требование к повышению иммунологической и инфекционной безопасности. ТГСК, трансплантация органов создает ряд дополнительных задач при трансфузиологическом обеспечении больных. Несмотря на адекватную иммунологическую совместимость по HLA-системе между донором ГСК и реципиентом, добиться совместимости по антигенам эритроцитов системы ABO и Rh-фактору не удается в 30-50% случаев, что может спровоцировать развитие целого ряда жизнеугрожающих иммунологических осложнений: острый гемолиз, парциальная красноклеточная аплазия, трансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата; которые снижают эффективность ТГСК, увеличивая летальность или снижая отдален-

ные результаты лечения и качество жизни больных [11 Rowley S.D. 2011, 4 Кучер М.А. 2018]. В связи, с чем заместительная гемокомпонентная терапия должна осуществляться только компонентами крови, подвергнутым дополнительной обработке с целью недопущения потенцирования иммунологических взаимодействий [12 Bakhovadinov B.B 2017].

Банковская лейкофильтрация, патогени-нактивация, заготовка эритроцитов и концентрата тромбоцитов в добавочном растворе, рентгеновское или γ -облучение – методы направленные на более глубокую очистку эритроцит- и тромбоцитсодержащих компонентов донорской крови от остаточного содержания лейкоцитов, аллогенных Т-лимфоцитов, других активных иммунных клеток, элиминацию цитомегаловирусной инфекции.

Таблица 8.

Дополнительная обработка компонентов донорской крови

Вид обработки компонентов крови/Год	2020	2021	2022
Рентгеновское (гамма) облучение: эритроцитсодержащие среды, л	1 051,7	1 310,2	1 388,8
КТ $2,0 \times 10^{11}$, доз	4 676	3 818	6 696
Патогенредукция: ТК, доз	663	229	81
СЗП, доз	189	901	94
Лейкоредукция: эритроцитсодержащие среды, л	2 056,7	2 987,2	3 219,3
КТ, доз	2 750	3 346	6 643
Заготовка в добавочном растворе: КТ, доз	2 247	4 530	5 446
эритроцитная взвесь, л	2 056,7	2 987,2	3 219,3

Для обеспечения университетских клиник компонентами донорской крови с дополнительной обработкой, в условиях ОПК рентгеновскому и/или γ -облучению было подвергнуто в 2022 г. 1 388,8 л эритроцитсодержащих сред, что больше по сравнению с 2020 годом на 32,05% (1 051,7 л), 6 698 доз КТ, что по сравнению с 2020 г. больше на 43,19%. Количество заготовленных лейкоредуцированных доз эритроцитной взвеси в 2022 году увеличилось по сравнению с 2020 г. на 56,52%, ТК в 2,41 раза, на КТ на добавочном растворе SSP+ в 2,42 раза. Количество компонентов донорской крови, подвергнутых патогенредукции снизилось в 4,9 раза (таблица 8). Не-

смотря на это практика ПЦР тестирования крови доноров в отдельных пробах позволяет на должном уровне обеспечить инфекционную безопасность компонентов донорской крови.

В целях повышения иммунологической безопасности гемотрансфузий, 75,1% эритроцитсодержащих сред от общего количества отпущенных в университетские клиники за 3 года были выданы и после предварительного осуществления индивидуального подбора в условиях ОПК. В целях повышения клинической эффективности переливания КТ у пациентов с иммунологической рефрактерностью к трансфузиям, применяется индивидуальный подбор ТК

методом кросс-матч тестирования в паре «донор-реципиент».

Согласно отёчным данным, главным потребителем компонентов донорской крови является НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой – один из ведущих центров по количеству ТГСК в Российской Федерации и Европе. В 2020-2022 г. в рамках заместительной гемотрансфузионной терапии реципиентам ГСК было отпущено от общего количества годной продукции: эритроцитсодержащих сред – 52,29%, КТ – 80,2%, СЗП – 5,29%, криопресипитата – 5,74%.

Заключение.

За 2020-2022 гг. ОПК удалось значительно повысить качественные и количественные показатели по сбору донорской крови и ее разделения на компоненты за счёт правильного планирования производственных показателей, потребностей клиник в компонентах донорской крови, активной пропаганды донорства, улучшения материально-технической базы.

Внедрение в производство автоматизированных технологий заготовки и переработки донорской крови, современных методов дополнительной их обработки, предпринятых в целях повышения инфекционной и иммунологической безопасности компонентов донорской крови, – позволили обеспечить полную лейкоредукцию всех заготовленных эритроцитсодержащих сред, большую долю КТ, подвергнуть рентгеновскому или γ -облучению 49,78% эритроцитов, 69,28% – КТ. Более 60% эритроцитсодержащих сред были отпущены для трансфузии больным после их индивидуального подбора в условиях ОПК, осуществляется подбор совместимых КТ пациентам с рефрактерностью к трансфузиям, что позволило не только повысить клиническую эффективность трансфузионной терапии, но и повысить иммунологическую безопасность.

Текущие и прогнозируемые в долгосрочной перспективе объёмы заготовки донорской крови и её компонентов силами и средствами ОПК в разы превосходят регламентированные нормативные документы. Для обеспечения сохранения достигнутых рубежей и дальнейшего развития трансфузиологической службы, требуется реорганизации ОПК в станцию переливания крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Певцов Д.Э., Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А. и др. Оптимизация обеспечения университетских клиник гемотрансфузионными средами. //Трансфузиология. 2022– Том XXIII, №2, пр. 1. С. 44-

2. Уйба В.В., Эйхлер О.В., Чечёткин А.В., Данильченко В.В. Развитие безвозмездного донор-

ства крови и ее компонентов в Российской Федерации // Мед. Экстремальных ситуаций. – 2017. – № 1. – С. 8-13.

3. Чечёткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др. Основные показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2018 году // Трансфузиология. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 160-170.

4. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Мусеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы // Росс. журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т.2, № 2. – С. 28-42. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42

5. Kucher M.A., Pevtsov D.E., Kuga P.S. et al. Impact of ABO- and Rh- incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Cell Ther Transplant. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 38-46. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-4-38-46

6. Жибурт Е.Б., Кузьмин Н.С., Вергопуло А.А. Переливание крови при солидных органах // Трансфузиология. – 2015. – № 4. – С. 12-23.

7. Минеева Н.В., Гавровская С.В., Кробинец И.И. и др. Частота выявления антиэритроцитарных, антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями // Онкогематология. – 2013. – № 4. – С. 13-17.

8. Stanworth S., Navarrete C., Estcourt L., Marsh J. Platelet refractoriness – practical approaches and ongoing dilemmas in patient management // British Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 171. – P. 297–305. DOI: 10.1111/bjh.13597

9. Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. Тактика трансфузионной терапии концентратами тромбоцитов у больных с депрессиями кроветворения // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 218-222. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-4-218-222

10. Чечёткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др. Основные показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2017 году // Трансфузиология. – 2018 – Т. 17, № 3. – С. 4-14.

11. Bakhovadinov B.B., Edaliev S.H., Kucher M.A. et al. Methods to prevent medical withdrawal from blood donation // Vox Sanguinis – 2018. – Vol.133, Suppl. 1. – P. 5-347.

12. Rowley S.D., Donato M.L., Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation // Bone Marrow Transplantation. – 2011. – Vol. 46. – P. 1167–1185. DOI: 10.1038/bmt.2011.135

13. Bakhovadinov B.B., Kucher M.A., Pevtsov D.E. et al. Transfusion therapy in hemapoeitic stem cell transplantation // Vox Sanguinis – 2017. – Vol. 112, Suppl. 2. – P.161.

ABOUT THE FEATURES OF PRODUCTION ACTIVITY OF THE BLOOD TRANSFUSION DEPARTMENT OF THE UNIVERSITY CLINIC

Abstract. *There is an increasing need for effective and safe donor blood products in medical institutions that carry out high-tech methods of treatment, including bone marrow and solid organ transplantation centers. Timely blood transfusion department performance analysis allows maintaining and developing the production potential based on the needs of the university clinics.*

The analysis of blood transfusion department manufacture activity of the RM Gorbacheva Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University for 2020-2022 had performed. The obtained data showed an increase for blood collection and its further processing into components, including platelets concentrate and plasma by apheresis, a decrease in the total volume of fresh frozen plasma due to a lower clinical necessity.

It was also possible to implement new additional processing technologies of donor blood components in order to increase the effectiveness of transfusion therapy, as well as to ensure immunological and infectious safety, in particular, the development of transfusion reactions such as recipient's alloimmunization and transfusion-associated "graft versus host disease".

The achieved parameters are the result of donation promotion improving, donor's recruitment from a low-risk transfusion-transmitted infections population, high-quality medical selection, funding and technical support increase, well-coordinated work of medical staff, the implementation of modern technologies and standards for the clinical use of blood components based on the principles of evidence-based transfusion medicine.

Keywords: *blood transfusion department, donation, blood donor components, leukofiltration, pathogen reduction, gamma irradiation, hematopoietic stem cell transplantation.*

О ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И МЕТОДАХ СНИЖЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ ТРАНСФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ

Баховадинов Б.Б., Кучер М.А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Ашурзода Г.С., Кубиддинов А.Ф., Одиназода А.А.

Государственное Учреждение «Республиканский Научный Центр Крови» (Душанбе, Таджикистан)

Ашуралиев Н.К.

Государственное Бюджетное Учреждение «Научный Центр Трансплантации Органов и Тканей» (Душанбе, Таджикистан)

Резюме. В статье проанализированы причины развития гемолитических трансфузионных реакций (ГТР), зарегистрированных в лечебных учреждениях Республики Таджикистан за 1989 – 2020 годы. Результаты проведенного анализа показали, что частота ГТР все еще остается высокой. Заметное снижение количество ГТР было достигнуто за 2002-2011 годы после внедрения индивидуального подбора больным совместимых эритроцитсодержащих сред на базе Республиканского научного центра крови и региональных центров крови, осуществление назначения и трансфузии подготовленными специалистами по клинической трансфузиологии, но имеется тенденция увеличения количества ГТР по сравнению с 2002-2011 годами. Установлено, что основными причинами развития ГТР были недостаточная подготовка медицинского персонала по трансфузионной медицине. Недостаточно точно выполнялись требования нормативно-правовых документов по осуществлению трансфузионной терапии. Не соблюдались правила хранения гемотрансфузионных сред в ЛПУ. Значительное число ГТР можно было избежать, если бы проводили поиск аллоантител у всех реципиентов в предтрансфузионном периоде и подбирали совместимые компоненты крови с учетом специфичности выявленных аллоантител. В качестве мер профилактики гемолитических реакций необходимо обучать врачей по иммуногематологии, клинической трансфузиологии, проводить типирование антигенов эритроцитов, поиск аллоантител у пациентов, осуществлять индивидуальный подбор донорских эритроцитов трехступенчатым методом тестирования на совместимость в соответствии с рекомендациями ВОЗ, автоматизировать иммуногематологические исследования, что исключает ошибки, связанные с человеческим фактором. Важное значение для предотвращения аллосенсибилизации больных имеет гамма-облучение или патогенактивация компонентов донорской крови.

Ключевые слова: трансфузии крови и ее компонентов, гемолитические трансфузионные реакции.

GEMOLITIK TRANSFUZION REAKTSIYALARINING CHASTOTASI VA KAMAYTIRISH USULLARI TO'G'RISIDA

Xulosa. Maqolada 1989 – 2020 yillarda Tojikiston Respublikasi tibbiyot muassasalarida qayd etilgan gemolitik transfuzion reaksiyalar (HTR) rivojlanishining sabablari tahlil qilinadi. Tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, GAD chastotasi hali ham yuqoriligicha qolmoqda. 2002-2011 yillarda Respublika qon ilmiy markazi va hududiy qon markazlari negizida bemorlar uchun mos eritrotsitlar bo'lgan muhitlarni individual tanlash, klinika bo'yicha o'qitilgan mutaxassislar tomonidan retsept bo'yicha va qon quyish yo'lga qo'yilganidan so'ng GTR sonining sezilarli kamayishiga erishildi. transfuziologiya, ammo 2002 -2011 yillarga nisbatan GTR sonini ko'paytirish tendentsiyasi mavjud. Aniqlanishicha, GAD rivojlanishining asosiy sabablari transfuzion tibbiyot bo'yicha tibbiy xodimlarning etarli darajada tayyorlanmaganligidir. Transfuzion terapiyani amalga oshirish bo'yicha me'yoriy hujjatlar talablari etarlicha aniq bajarilmagan. Sog'liqni saqlash muassasalarida qon quyish vositalarini saqlash qoidalariga rioya qilinmagan. Agar transfüzyondan oldingi davrda barcha qabul qiluvchilarda alloantikorlar qidirilsa va aniqlangan alloantikorlarning o'ziga xosligini inobatga olgan holda mos qon komponentlari tanlansa, GTRning sezilarli miqdorini oldini olish mumkin edi. Gemolitik reaksiyalarning oldini olish chora-tadbirlari sifatida shifokorlarni immunogematologiya, klinik transfuziologiya bo'yicha o'qitish, eritrotsitlar antijenlarini tiplashni amalga oshirish, bemorlarda alloantikorlarni qidirish, donor eritrotsitlarini uch bosqichli muvofiqlikni tekshirish usuli yordamida individual tanlashni amalga oshirish kerak. JSST tavsiyalari, inson omili bilan bog'liq xatolarni bartaraf etadigan immunohematologik tadqiqotlarni avtomatlashtiradi. Gamma nurlanishi yoki donor qon tarkibiy qismlarining patogen faollashuvi bemorlarning allosensibilizatsiyasini oldini olish uchun muhimdir.

Kalit so'zlar: qon va uning tarkibiy qismlarini quyish, gemolitik transfuzion reaksiyalari.

Актуальность. История трансфузионной медицины фактически началась с побочной острой гемолитической трансфузионной реакции (ОГТР) в виде боли в вене плеча, рвоты, тахикардии, носового кровотечения, боли в пояснице, затруднения дыхания и черного цвета мочи на переливание крови телянка, которую осуществил в 1667 г. Жан-Батист Дени (Франция) дворянину с психической патологией с успокаивающей целью [7]. В современных условиях совершенствование качества фенотипирования и генотипирования антигенов эритроцитов, скрининг аллоантител, индивидуальный подбор совместимых эритроцитсодержащих сред при надлежащем исполнении в соответствии с требованиями действующих национальных стандартов, внедрение стандартных операционных процедур для идентификации пациентов, автоматизированных систем регистрации данных, обучение медицинского персонала, практически надежно обеспечивают профилактику острых и отсроченных ГТР [3,4,5,6,8]. Тем не менее, учитывая биологическую природу гемотрансфузии, являющейся трансплантацией аллогенной ткани, существует риск развития трансфузионных реакций (ТР). Результатом несовместимой гемотрансфузии могут быть ОГТР, если реципиент до трансфузии имел антитела к антигенам эритроцитов донора в результате предшествующих трансфузий или беременностей [4, 5].

ГТР остаются актуальной проблемой в клинической практике. Частота встречаемости ГТР остаётся еще высокой, 1 случай на 6000 - 32 731 трансфузий [8,15]. ГТР, как правило, возникают при иммунологической реакции между антителами реципиента и антигенами эритроцитов донора, редко в результате реакции донорских антител с антигенами эритроцитов реципиента при больших трансфузиях плазмы или тромбоцитного концентрата на донорской плазме 0 группы с высоким титром антител. Взаимодействие антигена с антителом на мембране эритроцита способно запустить цепь реакций с активацией комплемента, эффекты свертывания и цитокиновые эффекты, которые вызывают клинические проявления ГТР, чаще всего при АВ0 и Rh- несовместимых трансфузиях [2,4,15,18,22]. При трансфузиях несовместимых эритроцитов по антигенам других систем крови последствия менее тяжелы, чем при АВ0 несовместимых трансфузиях, если реципиенты не были сенсибилизированы предшествующими трансфузиями [3,6,8,9].

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике иммунологических конфликтов, обусловленных антигенами эритроцитов и антителами к ним, количество ГТР не снижается [1,4,9].

Одной из наиболее значимых причин развития иммунологических конфликтов, приводящих к ГТР, являются наличие в сыворотке реципиентов антител к антигенам эритроцитов доноров [6,5, 3,14,15].

Результаты исследования последних лет, проведенное гематологическим научным центром РАМН, показало, что 90,7% ТР возникали из-за переливания несовместимых трансфузионных сред по системе АВ0 (61,7%), по системе Rh-Hr (19,6%) и по минорным антигенам (2%) [1,5,6]. Изучение материалов по ТР показало, что причина реакций заключалась не в самом материале, который переливался, а в том, кто и как это делал, т.е. трансфузионную терапию осуществляли неподготовленные медработники [3,4,11]. Скрининг антиэритроцитарных аллоантител у реципиентов имеет важное значение для предотвращения возможного гемолиза донорских эритроцитов и профилактики ГТР [2,4,5, 19,20,21]. В соответствии с современными требованиями трансфузиологии, выявление аллоантител к антигенам эритроцитам перед трансфузией согласно приказу Минздрава Российской Федерации от 20 октября 2020 г. n 1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов является обязательным».

Клинически значимыми аллоантителами принято считать антитела, выявляемые в антиглобулиновом тесте при 37⁰Сi способные вызывать ТР или значительное уменьшение времени циркуляции переливаемых эритроцитов [2,5,6]. Степень клинической значимости антител оценивается по степени тяжести вызываемых ТР, частоте их возникновения. Статистика ТР, вызванных антителами, отличными от анти-А, -В, -D, однозначно свидетельствует о том, что анти-с, -Е, -К, -Fuа и -Jка антитела наиболее часто являются причиной гемолитических осложнений, в т. ч. и фатальных [2,17, 18, 19].

Ретроспективный анализ специфичности аллоантител у иммунизированных пациентов, и в первую очередь у гематологических больных, получающих множественные трансфузии, показывает, что именно эти антитела (плюс анти-С и анти-Lea) появляются раньше других и встречаются наиболее часто [2,5]. Количество перелитых доз крови (число антигенных стимуляций) увеличивает вероятность появления и титр нерегулярных антител к большинству групповых антигенов. По данным иностранных авторов количество аллосенсибилизированных лиц, имеющих в сыворотке иммунные антитела среди населения, составляет 0,1-1,0%, среди пациентов

частота встречаемости антител к антигенам эритроцитов колеблется от 1 до 32%, в зависимости от пола, категории больных, количества трансфузий в анамнезе [5,6,17].

Нередко причиной развития ГТР может стать неправильное определение групп крови системы АВО, Резус, вызванные биологическими

особенностями исследуемых образцов крови пациентов [2,5].

В США доля и частота фатальных ГТР снижаются, уступая первенство связанному с трансфузией острому повреждению легких (TRALI, ТРАЛИ) и трансфузионной циркуляторной перегрузке (Рис.1,2) [16].



Рис. 1. Трансфузионные реакции с летальным исходом в США в 2005–2017 гг.

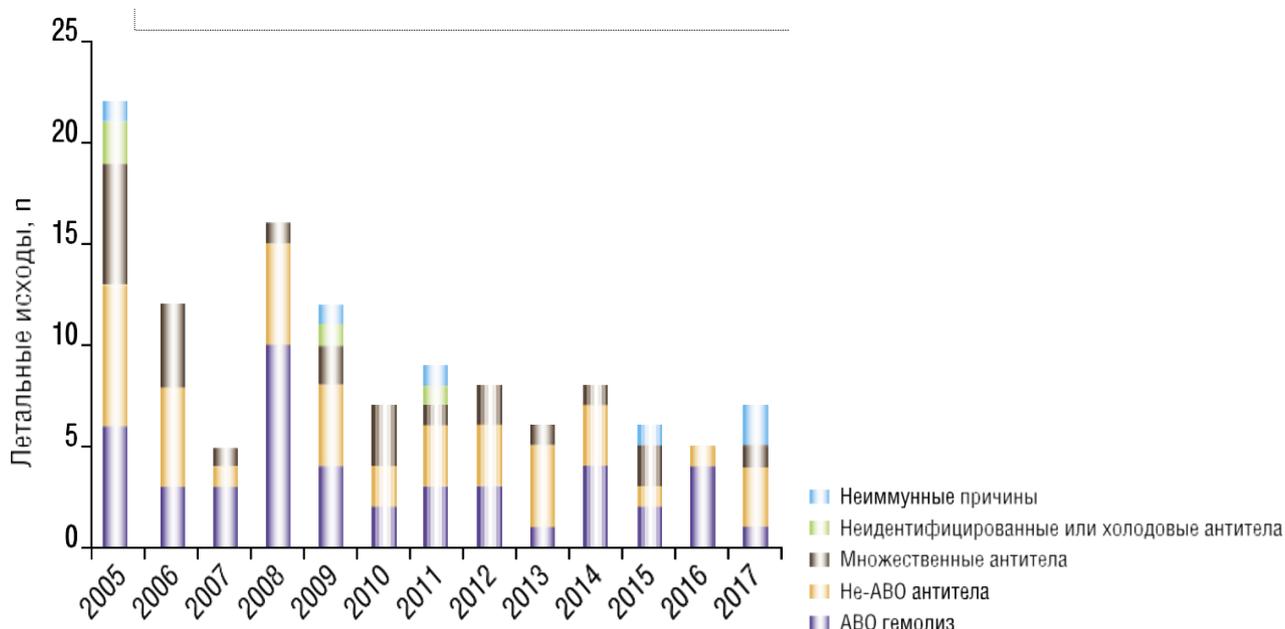


Рис. 2. Причины фатальных гемолитических трансфузионных реакций в США в 2005–2017 гг.

Проведенный анализ частоты ТР на переливание 4 058 687 доз донорской крови и ее компонентов, осуществленных в лечебных учреждениях Республики Таджикистан за 1989-2020 годы (таблица 1) показал, что ТР реакции зарегистрированы с частотой 1 на 2 078 трансфузий,

чаще фебрильная негемолитическая реакция 1 на 3 566 трансфузий, ГТР 1 на 31 220 трансфузий, в том числе ОГТР 1 на 43 177, отсроченных ГТР 1 на 135 289 трансфузий [15].

Таблица 1.

Частота выявленных гемолитических трансфузионных реакций за 1989-2020 годы по Республике Таджикистан

ТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ	1989-2020	Частота на количество трансфузий
Трансфузионная циркуляторная перегрузка	46	1:88 232
Связанное с трансфузией острое повреждение легких (TRALI)	67	1:60 577
Связанное с трансфузией диспное	7	1:597 812
Аллергическая реакция	169	1:24 015
Гипотензивная реакция	53	1:76 579
Фебрильная негемолитическая реакция	1 138	1:3 566
Острая гемолитическая реакция	94	1:43 177
Отсроченная гемолитическая реакция	30	1:135 289
Отсроченная серологическая реакция	0	
Трансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»	13	1:312 206
Посттрансфузионная пурпура	19	1:213 615
Острая гемолитическая реакция, связанная с переливанием гемолизированных эритроцитов	6	1:676 447
Бактериальное	25	1:162 347
Другое	286	1:14 191
Всего	1 953	1:2 078
Число трансфузий крови и ее компонентов		4 058 687

В некоторых странах в целях уменьшения ошибок, связанных с человеческим фактором, осуществляется электронный подбор гемоконпонентов пациентам, в тех случаях, когда все результаты предшествующих иммуногематологических исследований являются достаточно надежными, а компьютерная программная часть установлена с гарантией минимального риска возникновения ошибок. Преимуществами компьютерного подбора являются: полный взаимосвязанный анализ фенотипа эритроцитов донора и реципиента, сохранность и обновление результатов типирования, отсутствие необходимости взятия образцов для анализа, устранение проблем при тестировании АВО-совместимости. Тем не менее, распространенность электронного подбора в западных странах пока остается невысокой (порядка 9%) [5].

Цель исследования. Целью нашего исследования был анализ частоты возникновения ГТР, причин их развития, диагностированных в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Республики Таджикистан.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ материалов республиканской и региональных комиссий по изучению причин и профилактики случаев ТР, историй болезни из архивов ЛПУ за 1989-2020 годы. За этот

период в ЛПУ было зарегистрировано 130 случаев ГТР, на трансфузию 4 058 678 донорской крови и ее компонентов, в том числе примерно 1 059 815 эритроцитсодержащих компонентов крови. Частота ГТР составила 1 случай на трансфузию 31 220 доз донорской крови и ее компонентов, или 1 случай на трансфузию 8 152 доз эритроцитсодержащих компонентов донорской крови.

Результаты и обсуждение. Причинами ГТР были: несовместимость по группе крови системы АВО – 42 (32,31%), по антигену D группы крови системы Резус – 51 (39,23%), по минорным антигенам группы крови системы Резус, Келл, Кидд, MNS (C, c, E, e, K, Jk^a, Jk^b, MS, M) – 16 (18,6%). В 8 случаях остались не выясненными причины развития ГТР, эти случаи были выявлены при ретроспективном анализе историй болезни больных. Об этих случаях руководители ЛПУ не сообщали в вышестоящие органы управления здравоохранением и в центры крови. В 6 случаях (4,61%) причинами ГТР были трансфузии гемолизированных эритроцитсодержащих сред в результате их неправильного хранения в лечебных учреждениях без должного контроля температурного режима хранения после их отпуска с центров крови (таблица 2).

Таблица 2.

**Результаты анализа причин гемолитических трансфузионных реакций по ЛПУ Республики
Таджикистан за 1989-2020 годы**

Иммунологический конфликт по антигенам эритроцитов	Количество случаев	%	Причины ПГО
А и В системы АВО	42	32,31	Несоблюдение рекомендованных методов (стандартов) тестирования группы крови по системе АВО, тестирования на совместимость крови донора и реципиента, индивидуальные особенности крови реципиентов, недостаточный уровень знаний медицинского персонала
D системы Резус	51	39,23	Ошибки в определении резус принадлежности, отсутствие или некачественно проведенный скрининг и идентификация специфичности антител, системы индивидуального подбора совместимой крови, недостаточный уровень знаний медицинского персонала
Другие антигены системы Резус (С, с, Е, е) и Келл (К), Кидд (анти-Jk ^a и анти-Jk ^b), системы MNS (анти-MS, анти-M).	31	23,85	
Трансфузии гемолизованной эритроцитсодержащей среды	6	4,61	Неправильное хранение эритроцитсодержащих сред в ЛПУ
ИТОГО	130	100,00	

Необходимо отметить, что 53 ГТР (1 случай на 13 415 трансфузий) были зарегистрированы или обнаружены при ретроспективном анализе за 1992-1997 годы, за годы гражданской войны в республике. За эти годы из-за увеличения количества пострадавших с огнестрельными ранениями и другими видами боевых травм, которым трансфузионную помощь оказывали по неотложным показаниям в неблагоприятных условиях для типирования антигенов эритроцитов, скрининга антиэритроцитарных антител, индивидуального подбора для трансфузий совместимых эритроцитсодержащих сред. За остальные 29 лет зарегистрировано всего 77 ГТР, или 1 случай на 14 750 трансфузий. Наименьшее количество ГТР (12 ГТР) были выявлены за 2002-2011 годы, или 1 случай на трансфузию 99 015 доз донорской крови и ее компонентов, или 1 случай на трансфузию 29 140 доз эритроцитсодержащей донорской трансфузионной среды. Причинами 114 ГТР из 130 (89,69%) были ошибки врачей ЛПУ, 16 (12,31%) – медицинского персонала отделений переливания крови ЛПУ и региональных центров крови.

Причинами ГТР (таблица 3) были несоблюдение утвержденных инструкций по методам тестирования групп крови, скрининга на антиэритроцитарные аллоантитела, идентифика-

ции специфичности антител, индивидуального подбора пациентам совместимых эритроцитсодержащих сред для трансфузий. Также имели место отсутствие фенотипирования антигенов эритроцитов, скрининга аллоантител на базах лечебных учреждений. В 32 случаях у больных с ГТР не было обоснованных показаний, основанных на принципах доказательной трансфузиологии для трансфузии эритроцитсодержащих трансфузионных сред, в 6 случаях были перелиты гемолизованные эритроцитсодержащие трансфузионные среды, что является подтверждением не соблюдения стандартов по клиническому применению и хранению продуктов донорской крови. В большинстве случаев несоблюдение нормативно-правовых стандартов были допущены из-за недостаточного уровня знаний врачей и медицинских сестер по трансфузионной медицине. Отсутствие технических условий для проведения иммуногематологических исследований в ЛПУ (нехватка оборудования и реагентов для генотипирования антигенов эритроцитов, типирования антигенов эритроцитов гелевым методом, поиск и идентификация антител в автоматическом режиме, исключающий ошибки, связанные с человеческим фактором) также способствовали ошибкам и развитию ГТР.

Таблица 3.

Перечень объективных ошибок, приведших к ПГО

Перечень причин ошибок, приведших к ПГО	Количество случаев
Ошибки персонала при проведении трансфузии	12
Трансфузии измененной (гемолизированной) среды	6
Неправильная маркировка крови при заготовке	16
Ошибки персонала при проведении исследований в пред-трансфузионном периоде	86
Проба на совместимость АВ0 и Rh не проводилась	86
Всего:	130

Примеры. Больному с массивным желудочным кровотечением было перелито 680 мл эритроцитной массы группы АВ во время хирургического вмешательства на высоте кровотечения без определения группы крови системы АВ0 и Резус-принадлежности, приведшего к летальному исходу. В данном случае врачи поверили утверждению жены пациента, акушер-гинеколога с ученой степенью, что группа крови и резус-принадлежность мужа АВ резус-положительная. После развития тяжелой ОГТР с гемотрансфузионным шоком тяжелой степени образец крови пациента до и после трансфузии был доставлен в Республиканский научный центр крови, где группа крови была идентифицирована как 0 Резус-положительная. В другом экстренном случае врачи не стали проводить контрольное тестирование групп крови системы АВ0 и Резус-принадлежности, ориентируясь данным документов с женской консультации, где беременная наблюдалась. Пациентке с полной отслойкой нормально расположенной плаценты, акушерским кровотечением во время оперативного вмешательства под общим обезболиванием осуществили трансфузию 320 мл эритроцитной массы В резус положительной, после чего состояние пациентки резко ухудшилось, появились симптомы острого ДВС-синдрома и массивное кровотечение. Для оказания лечебно-консультативной помощи акушер-гинекологи вызвали реанимационно-трансфузиологическую бригаду Республиканского научного центра крови по поводу массивного кровотечения, которая и диагностировала наличие у пациентки ОГТР с развитием ДВС-синдрома гипокоагуляционной стадии. Бригада осуществила тестирование группы крови системы АВ0 и Резус-принадлежности с использованием гелевого метода. Результат А резус положительная. В данном случае благодаря своевременно проведенным лечебно-диагностическим мероприятиям специализированной бригадой удалось корригировать нарушения системы гемостаза, предотвратить развитие ОПН, остановить кровотечение. Данной пациентке по экстренным показаниям для профилак-

тики ОПН и коррекции нарушений гемостаза осуществили сеанс лечебного плазмафереза в объеме 1,5 ОЦП с замещением сбалансированными кристаллоидами в сочетании с 10% альбумином и донорской свежемороженой плазмой группы АВ в объеме 50% от изъятого объема. Пациентка через 14 дней была выписана в удовлетворительном состоянии.

В 42 случаях ГТР были обусловлены ошибками тестирования образцов крови реципиентов и доноров; D-отрицательная принадлежность расценена как D-положительная. В 9 случаях врачи не стали определять резус-принадлежность пациентов, доверившись данным отметки в обменных картах женских консультаций и в паспортах. Не осуществлялся также поиск аллоантител к антигенам эритроцитов. Были также допущены ошибки в тестировании на совместимость донорских эритроцитсодержащих сред с сыворотками реципиентов, в частности проводили тестирование на совместимость малочувствительным методом на поверхности, или с нарушением инструкций. В отдельных случаях вообще не проводили тестирование на совместимость, не проводился также всем реципиентам с ГТР индивидуальный подбор в условиях региональных центров крови.

При идентификации групп крови системы АВ0 и Резус допускались нарушения утвержденных инструкций тестирования, использовались только гемагглютинирующие сыворотки или моноклональные антитела (цоликлоны анти-А, анти-В, анти-Д) без тестирования методом обратной агглютинации. Тестирования на совместимость в большинстве случаев были выполнены малочувствительными методиками, не соблюдались соотношения между сывороткой пациентов и эритроцитами доноров. Не проводилось тестирование на совместимость методами, рекомендуемыми ВОЗ, в частности трехступенчатым методом тестирования на совместимость с использованием антиглобулиновой сыворотки (сыворотки для пробы Кумбса). В 16 случаях была допущена неправильная маркировка крови донора, в контейнерах находились эритроциты

других групп крови системы АВ0 и Резус, чем указанных на этикетках гемотрансфузионных сред.

31 ГТР были обусловлены присутствием у реципиентов аллоантител к минорным антигенам группы крови системы Резус (С, с, Е, е) и Келл (К), Кидд (анти- Jk^a и анти- Jk^b), системы MNS (анти-MS, анти-М), которые не были выявлены при проведении тестирования на совместимость. Типирование антигенов эритроцитов пациентов и поиск аллоантител также не были осуществлены в основном из-за отсутствия возможностей на базах центральных районных больниц.

В 65 случаях ГТР своевременно не были диагностированы врачами. Соответственно противошоковые мероприятия, лечебные мероприятия, а также профилактика ОПН, ДВС-синдрома с кровотечением, ацидоза своевременно не были осуществлены или осуществлены в неполном объеме. Поздно начатый комплекс лечебных мер при ГТР негативно повлияло на результаты лечения. Летальность составила 26,92% (35 больных). В большинстве этих случаев врачи ЛПУ не

стали идентифицировать группу крови системы АВ0 и Резус, т.е. не провели контрольное и подтверждающее тестирование групп крови в лабораторных условиях, ограничившись имеющимися в документах реципиентов записями.

При проведении исследований образцов крови реципиентов, взятых после проведения гемотрансфузий и развития ГТР (таблица 4) удалось выявить наличие иммунных анти-А, анти-В антител в 34 случаях, в 6 случаях поиск иммунных антител не осуществлен, так как эти случаи ГТР были выявлены при осуществлении ретроспективного анализа историй болезни центров реанимации и экстракорпоральной гемокоррекции (отделений гемодиализа). Иммунные антитела к антигену D системы Резус были выявлены в 45 случаях, к другим антигенам системы Резус (С, с, Е, е) и Келл (К), Кидд (анти- Jk^a и анти- Jk^b), системы MNS (анти-MS, анти-М) 27 больных, в 8 случаях поиск антител не осуществлен. В 6 случаях, когда ГТР были обусловлены трансфузиями гемолизированной крови, выявление аллоантител не проводили.

Таблица 4.

Характеристика выявленных аллоантител в сыворотках реципиентов, перенесших ПГО

Специфичность выявленных антител	Количество случаев выявления
Анти-D антитела	45
Анти-С,Е,с, К, Jk^a , Jk^b , MS, анти-М	27
Анти-А, анти-В, анти-АВ	34
Антитела не выявлены	6
Исследования не проводились	14
Не удалось идентифицировать специфичность антител	4
Всего случаев	130

Результаты исследования антител для некоторых реципиентов приведены в таблице 5.

Таблица 5.

Результаты идентификации антител в сыворотке трех больных

Фенотипы тест-эритроцитов*	Результаты исследования специфичности антител		
	Больная А.	Больной Ж.	Больная И.
C ^W CD _{ee} K	1:16	0	0
CCDeeK	1:16	1:8	0
ccDEEк	0	0	1:32
Ccdeek	8	0	0
ccdEek	0	0	16
ccdee	0	0	0
ccDee	0	0	0
Специфичность выявленных антител	Анти-С	Анти-К	Анти-Е

*Фенотипы эритроцитов содержали антигены еще к 7 групповым системам, антитела к которым были исключены в результате исследования.

В целях профилактики ГТР с 2004 года на базах Центров крови, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, был внедрен индивидуальный подбор эритроцитсодержащих сред реципиен-

там в условиях Республиканского научного центра с использованием тестирования на совместимость с использованием антиглобулиновой сыворотки. Была внедрена стандартная форма за-

явки ЛПУ на получение трансфузионных сред с одновременной доставкой образца крови больного для типирования групп крови, поиска аллоантител и подбора совместимой трансфузионной среды. В Центрах крови после типирования крови пациента и подбора ему совместимой среды бланк-заявки с соответствующими записями вместе с совместимой трансфузионной средой возвращается в ЛПУ. В ЛПУ лечащие врачи только выполняют биологическую пробу и переливают трансфузионную среду. У больных, получивших более 140 500 доз таким образом подобранных совместимых трансфузионных сред, ГТР не регистрированы и не выявлены при ретроспективном анализе.

Кроме того, в течение 2001-2011 годы были проведены однонедельные, двухнедельные тренинги для врачей учреждений службы крови страны и врачей общей лечебной сети, ответственных за осуществления трансфузионной терапии пациентам по различным разделам трансфузионной медицины при поддержке ВОЗ, Глобального Фонда и Центров по контролю и профилактике заболеваний США. Тренинги проводили по всем аспектам производственной и клинической трансфузионной медицины. Большое внимание было уделено проблемам рационального клинического применения компонентов крови, основанных на принципах доказательной трансфузионной медицины. Уделяли особое внимание проблемам повышения качества производимых гемотрансфузионных сред, обеспечения иммунологической и инфекционной безопасности их безопасности, обучению стандартов качества в службе крови и клинической трансфузиологии, составлению стандартных операционных процедур в производственной и клинической трансфузиологии.

Благодаря проведенным тренингам во всех регионах страны, сертифицирования врачей учреждений службы крови и общей лечебной сети удалось значительно уменьшить необоснованные трансфузии компонентов крови. Тем не менее, проведенный анализ показывает, что за последние 6 лет еще очень много случаев необоснованного назначения свежзамороженной плазмы (СЗП) и криопреципитата, возможно связанного с нехваткой альбумина, очищенных свертывающих факторов и физиологических антикоагулянтов. Так за 2015-2020 годы соотношения трансфузии эритроцитсодержащих сред и СЗП по республике составило 0,6:1. В развитых странах соотношение более 5:1. Это еще раз подчеркивает важность непрерывного обучения врачей учреждений службы крови, общей лечебной сети по общепринятым международным

стандартам в службе крови и клинической трансфузиологии.

В связи с внедрением с 2007 года современных методов тестирования групп крови системы АВ0, подгрупп этой системы, 5 антигенов системы Резус, Келл, типирования антигенов эритроцитов пациентов и доноров, поиска антиэритроцитарных антител у пациентов, подбора совместимой крови трехступенчатым методом тестирования на совместимость трансфузионных сред в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, налаживания подбора совместимой трансфузионной среды на базах Центров крови число ГТР в 1,4 раза сократилась.

Выводы. Создание системы регистрации, анализа причин развития ГТР, непрерывного обучения врачей службы крови и общей лечебной сети по трансфузионной медицине, реформирование службы крови, позволило снизить частоту ГТР с 1 случая на 13 415 трансфузий до 1 случая на 29 140 доз эритроцитсодержащих сред. Достижение уменьшения частоты ГТР трудноразрешимая задача без осуществления регулярного обучения медицинского персонала учреждений службы крови и общей лечебной сети по трансфузионной медицине. Важное значение в снижении частоты ГТР имеет внедрение современных методов фенотипирования антигенов эритроцитов у реципиентов и доноров, поиска антиэритроцитарных аллоантител, идентификация их специфичности и индивидуальный подбор эритроцитов для трансфузии реципиентам с учетом специфичности выявленных аллоантител. Особую необходимость в проведении таких исследований в предтрансфузионном периоде имеет у пациентов, нуждающихся в многократных трансфузиях, а также у реципиенток-девочек и женщин фертильного возраста, учитывая повышенную частоту встречаемости ГТР в акушерской практике. Следующим эффективным мероприятием снижения частоты ГТР должна стать автоматизация иммуногематологических исследований при помощи современного оборудования и качественных реагентов, исключающих ошибки, связанных с человеческим фактором. Заслуживает внимания внедрение методов электронного подбора (electronic computer cross-match), которые также значительно снижают риски ошибок, связанных с человеческим фактором. Применение электронного подбора оправданно в тех ситуациях, когда все результаты предшествующих иммуногематологических исследований являются достаточно надежными, а компьютерная программная часть установлена с гарантией минимального риска возникновения ошибок. В случае вы-

явления у больного клинически значимых анти-тел необходимо осуществление трансфузии эритроцитов без соответствующего антигена в донорской эритроцитсодержащей среде. Более широкое применение антиглобулинового теста при проведении тестирования на совместимость между эритроцитами донора и сывороткой реципиента, а также при определении резус-принадлежности могут повысить иммунологическую безопасность гемотрансфузий. Важное значение в уменьшении частоты ГТР имеет также использование эритроцитов 0 группы при необходимости активации протокола массивных трансфузий при острых массивных кровопотерях. Все вышеперечисленные меры позволяют снизить риск развития ГТР и аллоиммунизации пациентов, что ведет к улучшению эффективности и безопасности результатов компонентной гемотерапии, исходов лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аграненко В.А., Суханов Ю.С, Алексеев В.Е. Служба крови и трансфузиология на пути в XXI столетие (состояние, задачи, перспективы) // Вестник Службы крови России, Москва, №4, декабрь 1999, С.3-10.
2. Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови. Посттрансфузионные реакции и осложнения. //Справочник для врачей. -2018. Санкт-Петербург. -С. 288.
3. Баховадинов Б.Б., Третьякова А.Ю., Ходжиев А.Б. Анализ посттрансфузионных осложнений гемолитического типа в ЛПУ Республики Таджикистан // Трансфузиология. - 2014. -Т. 15, №1. - С. 26-27.
4. Баховадинов Б.Б., Кучер М.А., Третьякова А.Ю., Ашурова Г.С., Ашуралиев Н.К. Пути совершенствования профилактики посттрансфузионных гемолитических осложнений // Ученые Записки. Том XXII. № 4 · 2015 с. 90-95
5. Минеева Н.В. Посттрансфузионные гемолитические осложнения // Пособие для врачей. - СПб, 1997.
6. Минеева Н. В. Группы крови человека. // СПб.:ГАНГУТ, 2020. - 358 с.
7. Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г. Проблемы ксеногенной трансфузии // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. - 2018. - Т.4. - №4. - С.539-541
8. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Кузнецов С.И. Гемолитические трансфузионные реакции // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. -2019, т.14, №4. - С. 105-111.
9. Эйхлер О.В., Чечеткин А.В. Бурдинская Е.А., и др. Частота и структура осложнений, возникших после переливания донорской крови и ее компонентов в медицинских организациях Российской Федерации в 2014–2017 годах // Трансфузиология. — 2018. — Т.19. — №4. — С. 4–14.
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и признании утратившему силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»
11. Приказ Минздрава России от 03.06.2013 № 348н «О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и/или ее компонентов, в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови».
12. Трансфузиология: национальное руководство //под ред. проф. А.А.Рагимова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.— 1184с.
13. American Association for Clinical Chemistry (AACC): RBC Antibody Identification//<http://labtestsonline.org/understanding/analytes/rbc-antibody/tab/test>.
14. Bakhovadinov B., Hakberdiev R., Kucher M., Hodgiev A. Tretyakova A. Certain causes of post-transfusion hemolytic complications // International Society of Blood Transfusion. VoxSanguinis (June 2015) 109 (Suppl. 1), 338 (738).
15. B. B. Bakhovadinov, M. A. Kucher, G. S. Ashurzoda, A. F. Kubiddinov, A. A. Odinzoda. Transfusion reactions frequency in the Republic of Tajikistan. VoxSanguinis. 2023;118(Suppl. 1):6-379 (348-349). DOI: 10.1111/vox.13433.
16. Fdagov [Internet]. Transfusion/donation fatalities. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration [cited 2019 Oct 31] Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/report-problem-center-biologics-evaluation-research/transfusiondonation-fatalities>.
17. Harmening D.M. Modern Blood Banking & Transfusion Practices. 6th ed. Philadelphia, 2012.
18. Hoeltge G.A., Domen R.E., Rybicki L.A., Schaffer P.A. Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993//ArchPatholLabMed.1995.Vol.119.№1.P.42-5
19. Perrotta P.L., Snyder E.L. Non-infectious complications of transfusion therapy // Blood-Rev.2001.Vol.15.№2.P.69-83.
20. Petras M.L., Leach M.K, Szczepiorkowski Z.M., Dunbar N.M. Red blood cell alloantibodies: a 45-year historical review at a rural tertiary care center // Transfusion. 2012.Vol.52.№6.P.1380-2.

21. Redman M., Regan F., Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell alloimmunisation following transfusion // Vox Sang. – 1996/ - № 71. –P.216-220.

22. Sazama K. Report of 355 transfusion-associated deaths: 1976-1985 // Transfusion, 1990; 30:583-90.

SOME ASPECTS OF THE HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTIONS FREQUENCY AND ITS PREDICTION

Summary. *The article represents the overview concerning the causes of hemolytic transfusion reactions (HTR) registered in medical institutions of the Republic of Tajikistan in 1989 – 2020. The results of the analysis showed that the frequency of HTR is still high. A noticeable decrease in the number of HTR was achieved in 2002-2011 after the implementation of individual selection of compatible erythrocyte-containing blood components for patients on the basis of the Republican Blood Research Center and regional blood centers, transfusion therapy provided by trained specialists in clinical transfusiology, but there is a tendency to increase the number of HTR compared with 2002-2011. It was found that the main reasons for the development of HTR were insufficient education of medical staff in transfusion medicine. The requirements of regulatory and legal documents on the implementation of transfusion therapy were not fulfilled accurately enough. The rules of storage of blood transfusion components in the medical facility were not observed. A significant number of HTR could have been avoided if they had searched for alloantibodies in all recipients in the pre-transfusion period and selected compatible blood components taking into account the specificity of the identified alloantibodies. As measures to prevent hemolytic reactions, it is necessary to train doctors in immune-hematology, clinical transfusiology, conduct typing of erythrocyte antigens, search for alloantibodies in patients, carry out individual selection of donor erythrocytes by a three-stage method of compatibility testing in accordance with WHO recommendations, automate immune-hematological studies, which eliminates errors related to the human factor. Gamma irradiation or pathogen inactivation of donor blood components is important for preventing allosensibilization of patients.*

Key words: *transfusion of blood and its components, hemolytic transfusion reactions.*

ИММУН ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ГЕМОРРАГИК СИНДРОМ БИЛАН БОҒЛИҚ ОШҚОЗОН-ИЧАК ТИЗИМИ ТОМОНИДАН ЮЗАГА КЕЛГАН БУЗИЛИШЛАР

Ахрарова Наима Кабуловна
Курызов Аминжон Машарипович
Зоиров Гуломжон Зоирович
Махмудова Азиза Джумановна
Бегулова Аниса Абдураззаковна

Республика ихтисослаштирилган гематология ва қон қуйиш илмий-амалий тиббиёт маркази
(Тошкент, Ўзбекистон)

ХУЛОСА. Кириш. Иммуно тромбоцитопения кўп ҳолларда турли даража ва кўринишдаги геморрагик синдром билан кечади. Геморрагик синдром натижасида баъзи аъзоларда турли кўринишдаги бузилишлар юзага келиши мумкин. Бу ўзгаришларни ўрганиш муҳим амалий аҳамияга эга бўлади

Мақсад. Сурункали иммуно тромбоцитопения бўлган беморларда геморрагик асоратлар фонида учрайдиган ошқозон-ичак тизими бузилишлар тури ва характери ни ўрганиш.

Материал ва услублар. Сурункали ИТП билан клиникамизда олдин даволанган 54 та беморнинг ва даволанаётган 25 та беморнинг ошқозон-ичак тизими билан боғлиқ бўлган шикоятлари, касалликнинг клиник кечиши ва ИТП беморлари учун умумий қабул қилинган клиник текширувлар натижаси ўрганилди. Беморларнинг ёши 17–58, (ўртача 49,01±0,48) ни ташкил қилди. **Натижа.** Геморрагик синдром бўлмаган ИТП беморларининг 17,3% да, геморагик синдром бўлган беморларининг беморларининг 65% да ошқозон-ичак тизими бузилишлари аниқланди. Олинган маълумотлар бу беморлардаги ошқозон-ичак тизими бузилишлари асосан функционал характерга эга бўлиб асосий касаллик ва унинг геморрагик асорати билан боғлиқ. Асосий касалликни ва геморрагик асоратларни даволаш натижасида мавжуд бузилишлар кескин даражада камайган.

Калит сўзлар: иммуно тромбоцитопеник пурпура, ошқозон-ичак тизими, геморрагик асорат.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ЖЕЛУДОЧНО –КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

РЕЗЮМЕ. Введение. Клиническое проявление иммунной тромбоцитопении часто проявляется геморрагическим синдромом. На фоне геморрагического синдрома происходит нарушение со стороны различных органов. Детальное изучение этих нарушений дает возможность дифференцированно подходить к лечению этих состояний.

Цель. Изучение частоты и характер нарушений ЖКТ у больных с хронической ИТП осложненной геморрагическим синдромом.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезней 54 больных и 25 больных госпитализированных для стационарного лечения с хронической ИТП. У всех больных оценивали жалобы со стороны органов пищеварения, а также результаты общепринятых клинико-инструментальных методов исследования для ИТП (средний возраст 49,01±0,48 лет, 17–58 лет).

Результаты. Выявлено нарушение функции желудочно-кишечного тракта у 17,3% больных, у которых тромбоцитопения проявлялась без геморрагического синдрома и 65% больных с геморрагическим синдромом. Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство нарушений носило функциональный характер или связанный с основным заболеванием и геморрагическим осложнением. На фоне лечения после купирования геморрагического синдрома и периода ремиссии нарушений со стороны ЖКТ резко уменьшилась.

Ключевые слова: тромбоцитопеническая пурпура, желудочно-кишечный тракт, геморрагический синдром.

Кириш. Идиопатик тромбоцитопеник пурпура (ИТП) касаллиги – бу аутоиммуно касаллик хисобланади, тромбоцитлар мембрана қобилиги ва мегакариоцитларнинг бошланғич хужайралари қарши антителалар ишлаб чиқарилганлиги натижасида юзага келади. Бу эса нафақат тромбоцитлар деструктурасига, балки тромбоцитлар ишлаб чиқарилишини ҳам бузади. Бу касаллик

қондаги тромбоцитларнинг $100,0 \times 10^9$ /л, дан пасайиши ва турли даражадаги геморрагик асоратларнинг юзага келиши билан намоён бўла бошлайди [2].

ИТПнинг клиник кўриниши ўз ўзидан ёки жароҳатланишдан кейин юзага келадиган яқка ёки кўп сонли қизғиш тошма ва экхимозларнинг тери юзасида ҳамда шиллиқ қаватларда пайдо

бўлиши, милкладан, бурундан қон кетиши, мено-и метроррагиялар билан, кам холларда эса ошқозон ва ичак тизимидан қон кетиш ва гематурия кўринишида намоён бўлади. Хаётга хавф солувчи мия ва мия субарахноид пардасига қон куйилишлар 0,5% дан ортмайди [3,4,5]. Оғир геморрагик синдром тромбоцитлар сони $30,0 \times 10^9/\text{л}$, дан кам бўлмаган холда юзага келган бўлса бошқа патологиялар (коагулопатия, томирлар касаллиги в.б.) сабаб бўлиши мумкин.

Мақсад: сурункали ИТП беморларида геморрагик синдром юзага келганда бу беморларнинг ошқозон ичак тизимидаги клиник ўзгаришларни геморрагик синдром билан боғлиқлик даражасини ўрганиш ва даволаш тартибини такомиллаштириш.

Материал ва услублар

Сурункали ИТП билан 2015 - 2020 йилларда РИИАТГМ да даволанган ва кейин махсус текширувларга жалб қилинмаган 54 та беморнинг касаллик тарихи ўраниб чиқилди. Беморларнинг ошқозонғичак тизими билан боғлиқ бўлган шикоятлари, касалликнинг клиник кечиши ва ИТП беморлари учун умумий қабул қилинган клиник текширувлар натижаси ўрганилди. Кейинги босқичда эса сурункали ИТП диагнози билан жорий вақтда клиникада даволанаётган 25 та беморнинг шикоятлари ва клиник ҳолати ўрганилди. Беморларнинг ёши 17–58, (ўртача $49,01 \pm 0,48$) ни ташкил қилди. Барча беморлар стационар даволишга келгунга қадар перо-

рал глюкокортикоид дори воситаларини қабул қилишган, лекин гематологик ремиссияга эришилмаган. Баъзи беморлар клиникага келгунга қадар тромбopoэтин рецепторлари агонистлари (элтромбопаг ёки ромиплостим) қабул қилиб туришган. Барча беморларга умумий қабул қилинган клиник-инструментал усуллар билан текширувлар ўтказилди.

Натижа ва муҳокама. Сурункали ИТП беморларида геморрагик синдромнинг учраш частотаси, унинг оғирлик даражаси ва ошқозон ичак тизимидаги бузилишлар билан боғлиқлигини аниқлаш мақсадида 54та беморнинг касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилинди. Бундан ташқари клиникада бевосита даволанаётган 25та беморнинг клиник кечиши ва лаборатор таҳлиллари ўрганилди. Сурункали ИТП ташхиси қўйилган 79 беморнинг 14 (17,8%) да геморрагик синдром кузатилмаган. Кўп беморларда терида бироз петехиялар кўринишидаги геморрагик тошмалар аниқланган (23 – 28,9%). Терида ривожланган петехиялар кўринишидаги геморрагик тошмалар ёки кўкаришлар 11 (13,8%), ва оғиз ёки бурун шиллиқ қаватидан гемоглобин миқдорини камайишга олиб келиш даражасида қон кетиш 11 (13,8%) беморда, яни бир хил даражада аниқланди. Оғиз ёки бурун шиллиқ қаватидан кам миқдорда, яъни гемоглобин камайишига олиб келмаган қон кетиш 18 (22,7%) беморда кузатилган. Ички қон кетиш белгилари эса 2та (2,52%) беморда аниқланди. (жадвал 1).

Жадвал1.

Сурункали ИТП беморларида учраган геморрагик синдром таҳлили ва унинг гуруҳлари

№	Оғирлик даражаси	Клиник кўриниши (геморрагик синдром)	п=79	%
1	0-қоникарли	йўқ	14	17,8
2	1-кам	Кам даражада тери синдроми: петехиялар ва кам даражали кўкаришлар	23	28,9
3	2-ўртача	Кўп даражадаги тери синдроми: кўп петехиялар ёки ва кўкаришлар ҳамда уларнинг бирга кўриниши	11	13,8
4	3-ўрта оғирликда	Оғиз ва бурун шиллиқ қаватларидан қон кетиши	18	22,7
5	4-тяжелое	Кровотечение со слизистых оболочек полости рта или носа, приводящая к снижению уровня гемоглобина	11	13,8
6	5-тяжелое с нарушением жизненно важных органов	Внутреннее кровотечение (желудочно-кишечное, из мочевыводящих путей в сочетании кожными геморрагиями или без него). Риск кровоизлияние в головной мозг	2	2,52

Ушбу беморларда ошқозон- ичак тизими томонидан юзага келган бузилишлар ва шикоятлар ўрганилганда аниқландики, беморлар кўп холларда гастроэнтерологик профилдаги шикоятлар қилишган. Баъзи беморлар қорин соҳасидаги оғриққа (21 – 38,8%), баъзан кекиришга (7 – 23,9%), жиғилдон қайнашига (11 – 20,3%) шикоят қилишган. Қабзият ва томоқ қуриши бир хил даражада аниқланган (6 бемор – 11,1%), диарея 3 (5,6%) беморда кузатилган. Беморлардаги

жиғилдон қайнаши, томоқнинг қуриши ва шунга ўхшаш ҳолатлар гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги белгиларидан бўлиши мумкин. Беморларда геморрагик синдром ва тромбоцитопения ҳолатинини ҳисобга олиб, асоратларни кучайтирмаклик учун чуқур ва махсус инструментал текширувлар вақтинчалик ўтказилмади. Ретроспектив ўрганишлар натижасига кўра ҳам беморларнинг энг кўп шикояти қорин соҳасидаги оғриққа эканлиги қайд этилди. (жадвал№ 2).

Жадвал 2.

Сурункали ИТП беморларидаги ошқозон-ичак тизими томонидан аниқланган симптомлар.

Шикоятлар	Ретроспектив таҳлил		Даволанаётган беморлар	
	п=54	%=100	п=25	%=100
Қорин соҳасида оғриқ	21	38,8	8	32
Кекириш	7	12,9	4	16
Жиғилдон қайнаши	11	20,3	5	20
Диарея	3	5,6	2	8
Қабзият	6	11,1	3	12
Томоқ қуриши	6	11,1	3	12

Геморрагик синдром аниқланмаган (0) гуруҳда ошқозон ва ичак тизими томонидан учраган шикоятлар: қорин соҳасида оғриқ 6%, жиғилдон қайнаши 8,8% ва томоқ қуриши 2,5% беморда аниқланди. В первой группе с Минимал геморрагик синдром билан 1 – гуруҳ беморларида асосан функционал характерга эга бўлган шикоятлар бўлган. Масалан, кекириш 10,0%, томоқ қуриши 3,7%, қорин соҳасида оғриқ 11,3%, жиғилдон қайнаши 5% беморда кузатилган. Бу гуруҳлардаги юзага келган клиник холат ва шикоятла беморларнинг узоқ вақт давомида глюкокортикостероидлар (ГКС) қабул қилиб юрганлиги билан боғлиқлик эхтимоли жуда юқори. Чунки ГКС препаратлари ошқозон шиллиқ қаватини шикастлаш хусусиятига эга. Иккинчи ва учинчи гуруҳ беморларида, яъни ўрта даражали геморрагик синдром билан асоратланган беморларда (кучли тери геморрагияси ва шиллиқ қаватлардан қон кетиш) қабзият 11,3%, диарея 6,3%, ошқозонда оғриқ 18,9% беморда аниқланди. Оғир геморрагик синдром билан асоратланган (оғиз ва бурун шиллиқ қаватларидан давомли қон кетиши) беморларда жиғилдон қайнаши 6,3%, кекириш ва томоқ қуриши 3,6% дан аниқланди. Ички қон кетиш аниқланган беморларда умумий дискомфорт ва ошқозон ва ичак тизимининг бузилишига хос бир нечтаси бир вақтнинг ўзида кузатилган.

Ўтказилган изланишларнинг кўрсатишича, геморрагик синдром билан асоратланган сурункали ИТП беморлари кўп холлада гастроэнтерологик характерга эга бўлган шикоятлар қилишган. Бу эса беморлардаги геморрагик синдромнинг кучайиши билан корреляцияга эга. Натижалар таққосланганда геморрагик синдром бўлмаган беморларнинг 17,3% да ошқозон ичак тизимига хос шикоятлар мавжуд бўлган бўлса, геморрагик синдромнинг турли хил даражадаги кўринишига эга бўлган беморларнинг 65% дан ортиғида ошқозон ичак тизимига хос шикоятлар мавжуд бўлган. Лекин бу холатнинг кўпчилиги функционал характерга эга бўлиши мумкин, хусусан ошқозон ичак тизимининг юқори қисмига хос шикоятлар шулар жумласидан ва улар асосан функционал диспепсия холати деб қаралмоқда [1]. Баъзи холптар ҳақиқатдан ҳам беморнинг асосий касаллик хисобига юзага келган психосо-

матик бузилишлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бизнинг фикримизча, кўп холларда, масалан қорин соҳасидаги оғриқ, кўнгил айнаши, қабзият ёки диарея асосий касаллик асорати бўлмиш геморрагик синдром билан боғлиқ бўлиши мумкин. Масалан, ошқозон ичак девордврига турли даражада қон қуйилиши натижасида ошқозон ичак тизими моторикасининг бузилиши бу холатни келтириб чиқариши мумкин. Бунинг бир исботи сифатида даволаниш давомида геморрагик синдромнинг камайиши билан ошқозон ва ичак тизими билан боғлиқ муаммолар ҳам камайиб боршини кузатиш мумкин. Шундай қилиб, сурункали ИТП беморларида бўлиши мумкин бўлган ошқозон ва ичак тизимидаги шикоятларни асосий касаллик билан боғлиқлик даражасини ўз вақтида аниқлай билиш лозим. Бу эса ушбу холатни ўз вақтида тўғри даволаш ёки махсус чоралар кўриш имконини беради.

Янгилик даражаси. Ўтказилган изланишлар натижаси сурункали ИТП беморларидаги ошқозон ва ичак тизимидаги ўзгаришларнинг бошқа касалликлар билан дифференциал тасхиллашга ва хулосасига аниқлик киритади.

Хулоса. Сурункали ИТП беморларида асосий касалликка хос шикоятлардан ташқари ошқозон ва ичак тизими билан боғлиқ шикоятлар ҳам кўп холларда учраб туради ва буни асосан функционал характерга эга холат деб қараб келинади. Ошқозон ва ичак тизими билан боғлиқ клиник кўринишлар касаллик қайталаганда ҳамда геморрагик синдром кучайиши билан ортиб боради. Бу эса клиницистдан холани тезкорлик билан таққослаш ва баҳолашни талаб қилади. Шунингдек, геморрагик синдром ва ГКС препаратларини қабул қилиш билан боғлиқ ошқозон ва ичак тизимида юзага келадиган кенг ўрганиш, касалликни ва унинг асоратларини юқори даражада аниқлик билан коррекция қилиш имконини беради. Шу сабабдан, бу холатларни ўрганиш билан боғлиқ илмий изланишларни давом эттириш лозим бўлади.

ЛИТЕРАТУРА

1.Бельмер С.В., Абузин М.Н., Донюш Е.К. и др. Гастроинтестинальная моторика у детей с

хронической иммунной тромбоцитопенической пурпурой. Педиатрия. 2019;98(6):23–30.

2. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. М.: Нью Мун; 2014.

3. Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И., Пустовая Е.И., Колосова Е.Н., Рядненко А.А. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Терапевтический архив. 2011; 4: 60-65

4. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L.Jr., Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16): 4190--207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.

5. Fogarty P. Chronic ITP in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2009; 23(6): 1213--21. doi: 10.1016/j.hoc.2009.08.004.

GASTROINTESTINAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA COMPLICATED BY HEMORRHAGIC SYNDROME

SUMMARY. Introduction: *The clinical manifestation of immune thrombocytopenia often presents as a hemorrhagic syndrome. Hemorrhagic syndrome leads to disturbances in various organs. A detailed study of these disorders allows for a differentiated approach to the treatment of these conditions.*

Objective: *To investigate the frequency and nature of gastrointestinal tract (GIT) disorders in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) complicated by a hemorrhagic syndrome.*

Materials and Methods: *A retrospective analysis of medical records was conducted for 54 patients with chronic ITP, including 25 patients hospitalized for inpatient treatment. All patients were assessed for complaints related to the digestive organs, as well as the results of commonly used clinical and instrumental methods for ITP (average age 49.01±0.48 years, range 17–58 years).*

Results: *Gastrointestinal tract dysfunction was observed in 17.3% of patients with thrombocytopenia without a hemorrhagic syndrome and in 65% of patients with a hemorrhagic syndrome. The obtained data indicate that the majority of these disorders had a functional nature or were related to the underlying disease and hemorrhagic complications. Following treatment and the resolution of the hemorrhagic syndrome, gastrointestinal tract disorders significantly decreased during the remission period.*

Key words: *thrombocytopenic purpura, gastrointestinal tract, hemorrhagic syndrome.*

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ ПАТОГЕНЕЗА АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Акбарова Ранохон Комилжоновна - ассистент

Ферганский Медицинский Институт Общественного Здоровья (Фергана, Узбекистан)

Сулейманова Дилора Нагаловна - д.м.н., профессор

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Цель исследования. Оценить значимость основных факторов патогенеза развития анемии хронических заболеваний. **Методы** - было обследовано 104 больных с АХЗ, из них 28 мужчин, 76 женщин. **Выводы:** у больных АХЗ в основном выявляется нормохромная нормоцитарная анемия, основную долю составляет анемия средней и тяжелой степени. Основные факторы патогенеза развития АХЗ, в частности показатели метаболизма железа достоверно ниже у мужчин, а показатели витамина В12, фолиевой кислоты и эритропоэтина достоверно ниже у женщин.

Ключевые слова: анемия, ферритин, факторы, сывороточное железо, анемия хронических заболеваний.

СУРУНКАЛИ КАСАЛЛИКЛАР КАМҚОНЛИГИНИНГ АСОСИЙ ПАТОГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Хулоса. Тадқиқот мақсади - сурункали касалликлар камқонлиги (СКК) патогенезида асосий омилларининг аҳамиятини баҳолаш. Услублар - сурункали касалликлар ва СКК ташҳиси аниқланган ёши 17 дан 84 бўлган 104 эркак ва аёл беморлар орасида текширувлар натижаси келтирилган. Тадқиқотлар натижасида СКК ни асосан нормохром ва нормоцитар турда бўлганлиги аниқланди. СКК ўрта ва оғир даражали камқонлик ташкил этди. СКК ривожланишида асосий патогенетик омиллари ўрганилди, ва натижалар шуни кўрсатдики, темир танқислиги беморларнинг ярим фоизида аниқланди.

Калит сўзлар: анемия, ферритин, омиллар, зардобдаги темир, сурункали касалликлар камқонлиги.

Введение. Хронические заболевания часто сопровождаются анемией, частота может достигать и 100%, если заболевание имеет высокую продолжительность (1,4,6). Анемия хронических заболеваний (АХЗ)отягощает течение основного заболевания, снижает эффективность лечения, повышает риск различных осложнений (3,7,9). Несмотря на высокую частоту АХЗ внимание к ней со стороны медицинской науки и практики недостаточно, нет единого подхода в вопросах этиопатогенеза, стандартов диагностики и лечения, профилактики анемии. Нет также единой классификации АХЗ, и в большинстве случаев в медицинской практике используется классификация на основе объема эритроцитов: микроцитарная, нормоцитарная, макроцитарная. В зависимости от патофизиологии АХЗ делятся на 2 группы- связанные с недостаточной продукцией эритроцитов и повышенным разрушением эритроцитов (гемолиз) (2).

Цель задачи: оценить значимость основных факторов патогенеза развития анемии хронических заболеваний.

Научная новизна. В настоящее время нет единого подхода к классификации АХЗ, этиопатогенезу и лечению. Наука и практика здравоохранения не уделяют достаточного внимания изучению патогенеза развития АХЗ, изучению хотя бы основных факторов патогенеза АХЗ – показателей сывороточного железа, ферритина,

витамина В12, фолатов, эритропоэтина. Это способствовало бы целенаправленному и эффективному лечению анемии, что в свою очередь повышало бы эффективность лечения основного заболевания, снижало риск летального исхода заболеваний.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 104 больных с различными хроническими заболеваниями, сопровождавшихся анемией, из них 31 городские, 73 сельские жители. Возраст пациентов с 17 до 84 лет, мужчин 28, женщин 76. Лабораторные исследования общего анализа крови и морфологии эритроцитов проведены на фотокалориметре «КФП» 3 позиция, микроскоп «Биолайн». Биохимические показатели - сывороточное железо, ферритин, трансферрин, витамин В12, фолиевая кислота, эритропоэтин изучены на аппарате Roche Hitachi Cobas C 311.

Основные результаты. Изучение показателей морфологии эритроцитов у больных с различными хроническими заболеваниями показало, что у большинства больных АХЗ присутствует нормохромная анемия, нормоцитарная. Макроцитарная анемия выявлена среди больных с сахарным диабетом 23,08% и язвенной болезнью 12 перстной кишки 33,33%. Наибольшее число больных с гипохромной анемией выявлено среди пациентов с язвенной болезнью 12 перстной кишки 16,67%. Гиперхромная анемия

выявлена лишь у больных с сахарным диабетом 23,08% и язвенной болезнью 12 перстной кишки. Многие источники литературы указывают (5,7,8), что АХЗ в основном нормохромная и нормоцитарная, однако в нашем исследовании выявлена макроцитарная, гипохромная, гиперхромная, микроцитарная формы.

В нашем исследовании большинство пациентов вошли в группу 61-70 лет, меньше всего в группу 71-84 лет. Среди больных стенокардией, ревматизмом, ГБ преобладал возраст 61-84г, язвенная болезнь 12 перстной кишки и сахарный диабет наиболее часто выявлены в группе 41-60 лет, 84% больных с хроническим гепатитом состояли в группе 17-60 лет.

Среди больных стенокардией, осложненной хронической сердечно – сосудистой недостаточностью (ХССН) больше половины имели тяжелую степень анемии 46-69г/л, легкая степень составила лишь 19,05%, среди больных ревматизмом, гипертонической болезнью осложненной ХССН, сахарным диабетом также больше половины имели среднюю и тяжелую степень анемии. У больных язвенной болезнью 12 перстной кишки преобладала тяжелая степень анемии – 75%. Таким образом, лишь 20% больных АХЗ имели легкую степень анемии, хотя большинство авторов указывают на преимущество легкой степени анемии среди АХЗ (4,9)

Нами проведены биохимические исследования крови у пациентов для изучения этиопатогенеза развития АХЗ. Средние значения ($M \pm m$) ферритина, сывороточного железа, трансферрина, витамина В12, фолатов, эритропоэтина были в пределах референтных значений. Однако сравнительная оценка результатов между мужчинами и женщинами указывает на достоверную разницу в показателях ферритина, витамина В12, эритропоэтина. Показатели ферритина достоверно ниже ($P < 0,001$) у мужчин, по сравнению с женщинами. В показателях сывороточного железа, трансферрина, фолатов, непрямого билирубина достоверной разницы в зависимости от пола не выявлено ($P > 0,5$). Уровень витамина В12, эритропоэтина достоверно выше у мужчин, чем у женщин ($P < 0,001$). Таким образом, среди больных АХЗ женщины имеют больший риск развития дефицита В12, эритропоэтина, чем мужчины, и наоборот, риск развития дефицита железа выше у мужчин, хотя в медицинской практике женщины чаще болеют железодефицитной анемией, а мужчины дефицитом витамина В12 (2,11).

Изучение биохимических показателей крови, характеризующих этиопатогенез анемии, указывает на дефицит одних показателей и превышение от нормы других показателей. Так, уровень ферритина ниже нормы у 42,86% мужчин, а у женщин этот показатель составил лишь 8,69%, разница достоверна. Среди женщин достоверно

большой процент имеет референтные значения ферритина, чем среди мужчин. Хотя по литературным данным (7,9) у больных АХЗ в большинстве случаев имеется высокие показатели ферритина при низком значении сывороточного железа («функциональный дефицит железа»), в наших исследованиях высокие показатели ферритина установлены лишь в 28-39% случаях. Дефицит сывороточного железа достоверно чаще выявлен у мужчин, чем у женщин 21,74% и 57,14%.

Высокие показатели трансферрина свидетельствуют о дефиците железа (8,10), таких случаев среди мужчин было 42,86%, а среди женщин 17,39%, разница достоверна. Таким образом, в наших исследованиях выявлено еще одно подтверждение, что среди больных АХЗ мужчины чаще страдают дефицитом железа, чем женщины, хотя в популяции населения нашей республики анемией в больше страдают женщины.

Изучение показателей витамина В12, который играет важную роль в гемопоэзе, показало, что среди мужчин дефицит этого витамина выявлен в 14,28% случаях, у женщин не выявлено ни одного случая. Завышенные показатели вит В12 имелись у 42,86% мужчин и 17,39% женщин. Возникает вопрос о причинах такого явления, чем это обусловлено – питанием, лечением? Этот вопрос требует более глубокого целенаправленного исследования. Дефицит фолатов выявлен у 14,28% мужчин и 8,69% женщин, разница достоверна, хотя на практике женщины чаще страдают дефицитом фолатов (11), этот вопрос также требует целенаправленного исследования. Завышенных показателей фолатов не выявлено ни в одном случае.

Эритропоэтин один из главных патогенетических факторов АХЗ (11). Как правило показатели эритропоэтина не всегда адекватны степени тяжести анемии (7). В наших исследованиях низкие показатели эритропоэтина имели 14,29% мужчин и 39,13% женщин, разница достоверна. Выше нормы эритропоэтин установлен среди 42,86% мужчин и 13,94% женщин, разница достоверна. Следовательно, у женщин чаще выявляется низкие показатели эритропоэтина, который является одним из основных факторов развития АХЗ.

Заключение. Таким образом, в нашем исследовании изучены такие основные факторы патогенеза АХЗ как сывороточное железо, ферритин, витамин В12, фолиевая кислота, эритропоэтин, которым в обычной медицинской практике не уделяется достаточного внимания. В результате этого в лечении АХЗ обычно применяется гемотрансфузия эритроцитарной массы, а случаев обоснованного применения препаратов железа, эритропоэтина, цианокоболамина и фолиевой кислоты практически не встречается. Полученные результаты исследования будут спо-

способствовать внедрению патогенетического подхода к диагностике и лечению АХЗ в медицинской практике.

Выводы.

1. У больных АХЗ в 85 -89% случаях выявляется нормохромная нормоцитарная анемия, при этом основную долю - 83,33% составляет анемия средней и тяжелой степени, легкая степень выявлена всего у 16,64%.

2. Исследования основных патогенетических факторов АХЗ указывают, что в зависимости от пола у 21-57% пациентов имеется дефицит сывороточного железа, у 8-42 % снижен уровень ферритина.

3. Изучение показателей витамина В12, который играет важную роль в гемопоэзе, показало, что среди мужчин дефицит этого витамина выявлен в 14,28% случаях, у женщин не выявлено ни одного случая. Завышенные показатели вит В12 имелись у 42,86% мужчин и 17,39% женщин

4. Низкие показатели эритропоэтина у женщин выявляются чаще, чем у мужчин, 39,13% и 14,29% соответственно. Выше нормы эритропоэтин установлен среди 42,86% мужчин и 13,94% женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. Дифференциальная диагностика анемий на современном этапе // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2014.-№ 4.-С.60-68.1 De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell ME, World Health Organization (WHO), editors.

2. Ускач Т.М. Риск развития анемии у больных хронической сердечной недостаточностью, ее прогностическое значение и дифференциальный подход к лечению / Автореф. диссер. Доктора мед.наук, Москва, 2013,48 с.

3. Abriha A, Yesuf ME, Wassie MM. Prevalence and associated factors of anemia among pregnant women of Mekelle town: a cross sectional study// BMC Res Notes. – 2014Vol.7. – P.888.

4. Macciò A., Madeddu C. Management of Anemia of Inflammation in the Elderly // Anemia; 2012: 563251.

5. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States PLoS One. 2014; 9(1): e84943.

6. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. Int J Cardiol. 2002;86:115–121

7. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: A harmful disorder or an adaptive, beneficial response. CMAJ 2008;179:333-7.

ASSESSMENT OF THE MAIN FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF ANEMIA OF CHRONIC DISEASES.

Summari. *The aim of the study is to assess the significance of the main factors of the pathogenesis of anemia of chronic diseases. Methods - 104 patients with AHZ were examined, including 28 men and 76 women. Conclusions: in patients with AHZ, normochromic normocytic anemia is mainly detected, the main share is anemia of moderate and severe degree. The main factors of the pathogenesis of the development of AHZ, in frequency, the indicators of iron metabolism are significantly lower in men, and the indicators of vitamin B12, folic acid and erythropoietin are significantly lower in women.*

Keywords: *anemia, ferritin, factors, serum iron, anemia of chronic diseases.*

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, СВЯЗАННОЙ С ПРИЕМОМ ИМАТИНИБА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Курызов Аминжон Машарипович
Казакбаева Хамида Мухаммадовна
Машарипов Одил Хаджибаевич

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель работы. Изучение результатов терапии и нарушений ЖКТ, связанный с приемом ингибитора тирозинкиназы I поколения –иматиниба в группе больных хроническим миелолейкозом.

Методы. Изучали амбулаторные карты и объективное состояние 512 взрослых больных хроническим миелолейкозом. Всем наблюдаемым больным в первом этапе до начала лечения ИТК было проведено цитогенетическое исследование костного мозга для выявления Ph-хромосомы, по показаниям – FISH исследование на наличие транслокации t(9;22). Токсичность препарата оценивали в соответствии с критериями центра клинических исследований Национального института Канады по изучению рака.

Выводы. Среди нежелательных явлений нами отмечена высокая частота нарушений ЖКТ. При этом они в редких случаях имели выраженный характер и легко поддавались симптоматической терапии.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, гепатотоксичность, гастроинтестинальная токсичность, иматиниб.

СУРУНКАЛИ МИЕЛОЛЕЙКОЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ИМАТИНИБ ПРЕПАРАТИ БИЛАН БОҒЛИҚ ОШҚОЗОН ИЧАК ТИЗИМИНИНГ БУЗИЛИШИ

ХУЛОСА. Мақсад. Тирозинкиназа ингибиторлари билан даволанаётган беморларда ушбу препаратнинг ошқозон ва ичак тизимига нојўя таъсирини ўрганиш.

Материал ва услублар. Сурункали миелолейкоз ташҳиси билан назоратда турган 512 та беморнинг амбулатор картаси ва уларнинг объектив ҳолати ўрганилди. Беморларнинг барчасига биринчи босқичда Ph-хромосомани аниқлаш учун олиқ кўмиги цитогенетик текширувдан ўтказилди. Кўрсатма бўлганда t(9;22) тронслокациясини аниқлаш мақсадида FISH текшируви ўтказилди. Препаратнинг токсик таъсири Канада рақни ўрганиш миллий институтининг критерийлари асосида аниқланди.

Хулоса. Бу препарат ошқозон ва ичак тизимига сезиларли даражада нојўя таъсир кўрсатиши аниқланди. Бу ҳолатларни симптоматик даво усулида осон даволаш, шунингдек уларнинг олдини ҳам олиш мумкин.

Калит сўзлар: сурункали миелоид лейкоз, ошқозон- ичак тизими, жигарга нојўя таъсир, иматиниб.

Введение. В современном этапе единственным эффективным способом лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) является таргетная (целевая) терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Применение в практической медицине специфических ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы дало возможность изменению прогноза при ХМЛ [6]. Целенаправленное воздействие. Блокирующее действие на активности BCR-ABL-тирозинкиназы, приводит к уменьшению опухолевой ткани и к восстановлению Ph'-негативного кроветворения. Использование ИТК при ХМЛ дает возможность серьезным образом уменьшить частоту прогрессии заболевания и значительно улучшает эффективность лечения [5]. Иматиниб мезилат (Гливек®) стал первым таргетным воздействием против синтезируемый онкобелок химерного гена Bcr-Abl, внедренным в практическую медицину для лечения ХМЛ. Иматиниб обладает довольно хорошей переносимостью, а также низким риском серьезных не-

желательных явлений [3,4]. Частота и тяжесть нежелательных явлений зависят от дозы препарата и фазы ХМЛ. Учитывая, что, лечение ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ проводится пожизненно, необходимость определение наиболее часто встречающихся проявлений нежелательных явлений иматиниба (Гливек) у больных ХМЛ является актуальной проблемой. Это дает возможность своевременно корректировать этапы лечения и избегать тяжелых осложнений.

Цель работы. Изучение результатов терапии и нарушений ЖКТ связанный с приемом ингибитора тирозинкиназы I поколения –иматиниба в группе

больных хроническим миелолейкозом наблюдавшихся в консультативной поликлинике РСНПМГЦ в период с 2017 по 2023 гг

Методика исследования. Изучали амбулаторные карты и объективное состояние 512 взрослых больных хроническим миелолейкозом наблюдающихся в консультативно-диагностиче-

ской поликлинике РСНПМГЦ с января 2017 г. по июнь 2023 г. Из них: в хронической фазе (ХФ) 459 человек, в этапе акселерации 41 человек и в этапе бластного криза 12 человек. Группа состояла из 275 больных мужского пола (53,6 %) и 225 больных женского пола (43,8 %). Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 25 до 75 лет, среднем он был равен (49,6 ±13,12) года. Наблюдение показало, что, в последние годы имеется тенденция к выявлению хронического миелолейкоза в более молодом возрасте: 102 больных в исследуемой группе (20,0 %) – это молодые пациенты до 39 лет. Всем наблюдаемым больным в первом этапе до начала лечения ИТК было проведено цитогенетическое исследование костного мозга для выявления Ph-хромосомы, по показаниям – FISH исследование на наличие транслокации t(9;22). В хронической фазе заболевания больные получали иматиниб 400–600 мг в сутки, в фазе акселерации – 600–800 мг в сутки, в этапе бластного криза – 800 мг в сутки ежедневно. Токсичность препарата оценивали в соответствии с критериями центра клинических исследований Национального института Канады по изучению рака (Савельев М.И. и др. 2013) [2]. Всем больным проводили и другие общепринятые клинико-инструментальные методы исследования.

Результаты и их обсуждение. В группе обследованных 512 пациентов 272 не предъявляли жалобы, связанной с приемом препарата. При объективном осмотре не обнаружено каких-либо отклонений в неврологическом статусе, кожных покровах и в других системах. В остальных 240 больных были жалобы и выявлены объективные изменения связанные с приемом иматиниба, были: головная боль, диспепсия, отеки, тошнота, рвота, диарея, миалгии, мышечные судороги, сыпь, слабость, боль в животе. Чаще всего эти жалобы и изменения проявлялись в комбинированном виде. Мы выделяли эти изменения по органам и системам для уточнения точки приложения нежелательных явлений препарата иматиниба.

Гастроинтестинальная токсичность выявлена у 178 (34,87%) из 512 больных. Симптомы

нежелательных явлений очень часто проявлялся тошнотой, диспепсией иногда рвотой, диарей, болями в животе связанной с вздутием живота, метеоризмом. Запор и рефлюкс-эзофагит встречается очень редко (табл. №1).

На тошноту жаловались 17 больных с ХФ ХМЛ, в развернутой фазе заболевания жалобы на тошноту выросли почти до 50%. По тяжести проявление у 7 больных наблюдались повторные и упорные течение, у остальных больных 40 были легкий вариант. Всего тошнота констатировано у 47 (9,4%) больных. Рвота однократная отмечалась у 13 (2,6%) больных с ХФ и в развернутой фазе два и более раз у 4 (0,75%) больных. На боли в животе жаловались в ХФ 5 больных и в развернутой фазе у 13 больных, всего 18 (3,6%) больных. Диарея с частотой до 4 раз в сутки отмечали 10 (2,0%) больных и до 8 раз в сутки 6 (1,2%) больных, свыше 8 раз в сутки у 2 (0,4%) больных. Всего диарея наблюдался у 18 (3,6%) больных. Запоры наблюдались всего у 9 (1,8%) больных. Рефлюкс эзофагит констатировано у 7 (1,4%) больных из них только у одного больного с тяжелым течением. Часто встречались в одном и тоже пациенте сочетание побочных действий, таких как тошнота и рвота, тошнота и боли на животе, запор и рефлюкс-эзофагит и т.д. Относительно легкое проявление нескольких симптомов выделено в отдельную группу как диспептический синдром и таких больных составляло 49 (9,8%) больных. Комплексное проявление нескольких симптомов более тяжелым течением выделена как нозологическую группу с диагнозом гастрит. Таких больных в группе составляло 19 (3,8%) больных. Гастроинтестинальная токсичность в основном наблюдался в первые месяцы приема гливека и имела доза зависимый характер. В большинстве случаев эти явления легко снимались приемом обильного питье, приемом препарата во время или после еды или назначением симптоматической терапии. В некоторых эпизодах приходилось снижать дозы препарата и только в двух случаях временно отменить препарат из-за выраженной диспепсии (рвота и диарея).

Таблица 1.

Гастроинтестинальная токсичность иматиниба у больных с ХМЛ (n=178)

Степень тяжести	1	2	3	4
Тошнота	30(6,%)	10 (2,0%)	7 (1,4%)	0
Рвота	13 (2,6%)	2 (0,4%)	2 (0,4%)	0
Диарея	11(2,2%)	3(0,6%)	2(0,4%)	0
Диспепсия	40 (8,0%)	7(1,4%)	2 (0,4%)	0
Боли в животе (вздутие живота, метеоризм)	10 (2,0%)	5(1,0%)	3(0,6%)	0
Запоры	7(1,4%)	2 (0,4%)	0	0
Рефлюкс эзофагит	5(1,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Гастрит	12(2,4%)	5(1,0%)	2 (0,4%)	0

Побочное действие лечения иматинибом в печень возможно связана с повышением уровня аминотрансфераз сыворотки транзиторного характера и иногда случаями острого повреждения печени. Клиническая картина острого повреждения печени при лечении иматинибом может быть связана с тремя причинами: проходящим без особых вмешательств и обычно бессимптомным повышением в сыворотке крови ферментов печени; выраженным (клиническими признаками) острым повреждением печени с развитием клинической картины острого гепатита, реактивацией хронического гепатита В [1]. В наших исследованиях в группе наблюдения из 512 больных у 46 (8,92%) больных выявлена гепатотоксичность иматиниба (табл.№2.). Так, отмечалось повышение трансфераз АлТ у 17(3,4%), АсТ 18(3,6%) больных. Увеличение показателей аминотрансфераз в сыворотке крови в этапе лечения иматинибом является типичным, при этом повышение уровня АлТ больше, чем 3-кратной верхней границы нормы наблюдался только у 2 паци-

ента, которые получали лечение в течение 2–6 и более месяцев. Вместе с тем, побочное действие на печень может сопровождаться умеренным повышением в сыворотке крови количество билирубина. Мы наблюдали повышение билирубина у 13(2,2%) больных от общего числа наблюдений. Из них 8(1,6%) случаев сопровождалось незначительным повышением билирубина, а в 3(0,6%) больных более трехкратным повышением от нормы. Все эти случаи как правило выражены незначительно, они быстро проходят несмотря на продолжающуюся терапию. Несмотря на это, иногда будет необходимость пересмотреть дозы препарата для предупреждения развитие токсического гепатита. Обычно в редких случаях проявление повреждение печени развивалось при приеме препарата от 2 до 6 месяцев. Нами установлен диагноз токсический гепатит трем (0,6%) больным учитывая выраженность клинико-лабораторных данных. В этих случаях проведена коррекция дозы иматиниба и дополнительно назначено гепатопротекторы.

Таблица 2.

Гепатотоксичность иматиниба у больных с ХМЛ (n=46)

Степень тяжести	1	2	3	4
АлТ	11(2,2%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)	0
АсТ	12 (2,4%)	4 (0,8%)	1 (0,2%)	0
Билирубинемия	8(1,6%)	2 (0,4%)	1(0,2%)	0
Гепатит	2 (0,4%)	1 (0,2%)	0	0

Таким образом, обследованных 512 пациентов с ХМЛ у 178 больных наблюдались гастроинтестинальная токсичность и у 46 больных гепатотоксичность связанные с приемом препарата иматиниба. По критерии тяжести токсичное действие иматиниба на ЖКТ 1 степени нарушений составляло -23,8%, 2- степени-8,4%, 3- степени- 4,4%. Нежелательные явления легко снимались приемом обильного питье, приемом препарата во время или после еды или назначением симптоматической терапии. В некоторых эпизодах приходилось снижать дозы препарата и только в двух случаях временно отменить препарат из-за выраженной диспепсии (рвота и диарея). В общем препарат хорошо переносится, нежелательные явления легко снимается изменением режима приема препарата или симптоматической терапией.

Выводы. Лечение иматинибом является результативным, доступным способом таргетного воздействия на опухолевой ткань с возможностью индукции и стойкой ремиссии. Этот препарат иногда может вызывать редкие, негематологические побочные эффекты. Среди нежелательных явлений нами отмечена высокая частота нарушений ЖКТ в виде тошнота, боли в животе, рвота, повышение трансaminaз в крови. При этом они редких случаях имели выражен-

ный характер и легко поддавались симптоматической терапии, а у большинства случаях проходили после уменьшения дозы препарата. Для оценки негематологической токсичности и своевременной коррекции нежелательных явлений необходимо постоянно проводить мониторинг соматического состояния больных с ХМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дягиль И. С., Журавлёва Л. В., Гамов Д. С., Лопина Н. А., Кузнецов И. В., Дмитренко И. В. К вопросу о гепатотоксичности ингибитора тирозинкиназы иматиниба у пациентов с хронической миелоидной лейкемией *Medicine of Ukraine*, 2017 №6 (212) С.24-34.
2. Савельева М.И., Самойлова О.С., Самарина И.Н., Кашеева Н.Е., Еременко Н.Н. Оценка нежелательных лекарственных реакций таргетной терапии у пациентов с хроническим миелолейкозом //Кремлевская медицина. Клинический вестник. -2013. №2. С.52-55.
3. Gafter-Gvili A, Leader A, Gurion R, Vidal L, Ram R, Shacham-Abulafia A, Ben-Bassat I, Lishner M, Shpilberg O, Raanani P. High-dose imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients--systematic review and meta-analysis. *Am J*

Hematol. 2011 Aug;86(8):657-62. doi: 10.1002/ajh.22076. PMID: 21761431.

4. Eşkazan AE, Özmen D, Öztaş M, Bektaş F, Bayraktar EA, Sadri S, Keskin D, Özgür Yurttaş N, Elverdi T, Salihoğlu A, Ar MC, Öngören Ş, Başlar Z, Aydın Y, Soysal T. Efficacy and Safety of Imatinib Treatment in Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Real-Life Data and a Single-Center Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Aug;21(8):549-557. doi: 10.1016/j.clml.2021.04.005. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34052176.

5. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2015 Dec 10;33(35):4210-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4718. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371140; PMCID: PMC4658454.

6. Kumar V, Singh P, Gupta SK, Ali V, Verma M. Transport and metabolism of tyrosine kinase inhibitors associated with chronic myeloid leukemia therapy: a review. Mol Cell Biochem. 2022 Apr; 477(4):1261-1279. doi: 10.1007/s11010-022-04376-6. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35129779.

GASTROINTESTINAL DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH IMATINIB IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

SUMMARY. Objective. Study of the results of therapy and gastrointestinal disorders associated with taking the first-generation tyrosine kinase inhibitor, imatinib, in a group of patients with chronic myeloid leukemia.

Research methodology. Outpatient records and the objective condition of 512 adult patients with chronic myeloid leukemia. All observed patients in the first stage, before the start of TKI treatment, underwent a cytogenetic study of the bone marrow to identify the Ph chromosome, according to indications - FISH study for the presence of translocation t(9;22). Toxicity of the drug was assessed in accordance with the criteria of the Clinical Research Center of the National Cancer Institute of Canada.

Conclusions. Among the adverse events, we noted a high frequency of gastrointestinal disorders in the form of nausea, abdominal pain, vomiting, and increased transaminases in the blood. However, in rare cases they were pronounced and easily amenable to symptomatic therapy, and in most cases they disappeared after reducing the dose of the drug.

Key words: chronic myeloid leukemia, hepatotoxicity, gastrointestinal toxicity, imatinib.

ТАЛАССЕМИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

**Исламов Миралишер Садириддинович
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
Давлатова Гулчехра Нажмиддиновна
Садикова Ширин Эринматовна
Алланазарова Бахтигул Рахманкуловна
Бердиева Шохсанам Окмирза кизи
Каракулова Адолат Мавлоновна
Алимов Тимур Рауфович**

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)*

Резюме. Статья посвящена анализу научной литературы по талассемии. В статье приводятся данные о бета-талассемии, дается определение болезни, ее распространение в мире, диагностика, общий порядок лечения и прогноз.

Ключевые слова: бета-талассемия.

THALASSEMIYA: ETIOLOGYA, PATOGENES, DAVOLASH VA KECHISHI

Xulosa. Maqola talassemiya kasalligi boyicha adabiyotlar tahliliga bag'shlangan. Bunda talassemiya kasalligining ta'rifi, tarqalganligi, tashhisi, umumiy davolash tartibi va prognozi o'rganilgan.

Kalit so'zlar: β -talassemiya.

Бета-талассемия - аутосомно-рецессивное генетически-обусловленное заболевание [11]. β -талассемия характеризуется качественными и количественными нарушениями синтеза цепей глобина. В зависимости от того, синтез каких цепей нарушен, различают α , β , γ , δ типы талассемии [12].

К настоящему моменту определено более 350 аллелей β -талассемии, но только около 40% составляют 90% или более аллелей β -талассемии во всем мире. В районах, где распространена β -талассемия, ожидается лишь несколько мутаций, что, возможно, отражает эволюционный отбор, вызванный малярией. Таким образом, каждая из этих популяций имеет спектр аллелей β -талассемии [11,12].

К настоящему времени по данным литературных источников около 5% мирового населения – носители патологического рецессивного гена, ответственного за синтез гемоглобина (т.е. это люди без признаков болезни, унаследовавшие от родителей один мутантный ген). Ежегодная общая рождаемость больных детей с синдромами талассемии (30%) или серповидно-клеточной анемии (СКА) (70%) достигает 300 000 детей / год. Несмотря на то, что в масштабе планеты процент носительства талассемии превышает долю носителей СКА, локально, в некоторых регионах подверженность СКА превышает заболеваемость талассемией [1,5].

Ген талассемии традиционно распространён в средиземноморском регионе, в Юго-Восточной Азии, в Африке, т.е. его распространён-

ность коррелирует с распространённостью малярии и высокой частотой близкородственных браков [4].

Риск развития СКА в США составляет 10% населения, а в Европе – от 2-9%. В то же время до 40% населения может быть носителями мутаций гена гемоглобина в Юго-Восточной Азии, что является причиной высокой распространённости талассемии в данном регионе [3].

На постсоветском пространстве высокая распространённость талассемий отмечается в Айзербаджане (7-10%), в отдельных регионах которого каждый 12 житель – носитель патологического гена. Ниже распространённость талассемий в Армении, в Грузии, на Сев. Кавказе. В других регионах России, в Европейской её части, талассемию обнаруживают преимущественно среди татарского и русского населения Поволжья. Также распространена талассемия в Центральной Азии. Хотя в некоторых регионах Узбекистана и Таджикистана носительство талассемии достигает 15% [4].

Тяжесть клинического течения бета-талассемии определена типом аллеля β (β^0 , β^+ , β^{++}). Конаследование генов α -талассемии и улучшает клиническое течение за счет увеличения продукции g-цепей глобина.

Накопленные за последние 50 лет данные результатов клинических и молекулярно-генетических исследований показывают, что совместное наследование генов модификаторов, изменяющих баланс экспрессии генов цепей, альфа- и бета-глобина приводит к трансформа-

ции тяжелых форм талассемии в более лёгкие формы анемии.

Мутации, уменьшающие (b+) или отменяющие экспрессию β-глобина (b0) приводят т.о. к понижению содержания гемоглобина у взрослых (HbA) (гетеротетрамер α2β2) и избытку α-глобина в клетках эритроидного ряда, что является

причиной неэффективного эритропоэза и апоптоза в эритроидном ростке [10].

К настоящему времени установлены и определены частоты встречаемости 8-ми, наиболее характерных для населения, различных мутаций β-глобинового гена (рис. 1).

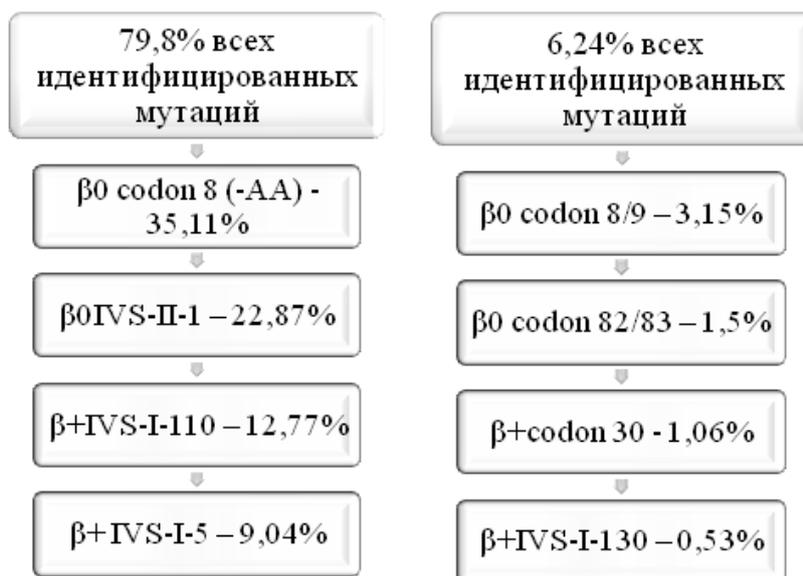


Рис. 1. Встречаемость наиболее характерных для населения, мутаций β-глобинового гена

Усилиями исследователей, изучавших β-глобиновый ген было расшифровано 86,2% мутаций, основные типы которых представлены на рисунке 2 [6].



Рис. 2. Геногеографическая карта распределения мутаций гена глобина

Основой диагностики талассемии служит электрофорез, который был широко внедрен в 70-е годы XX века. С помощью электрофореза можно выявить недостаточно синтезируемую(ые) цепь(и) гемоглобина (α, β, γ, δ-глобина или их сочетание). Также электрофорез позво-

ляет определить количество нормального, так называемого «взрослого», гемоглобина (HbA).

С развитием генетики в 80-х годов в клинико-лабораторную диагностику талассемии стали проникать молекулярно-генетические методы, позволяющие определить типы мутации и наследования (рис. 3) [13, 14].

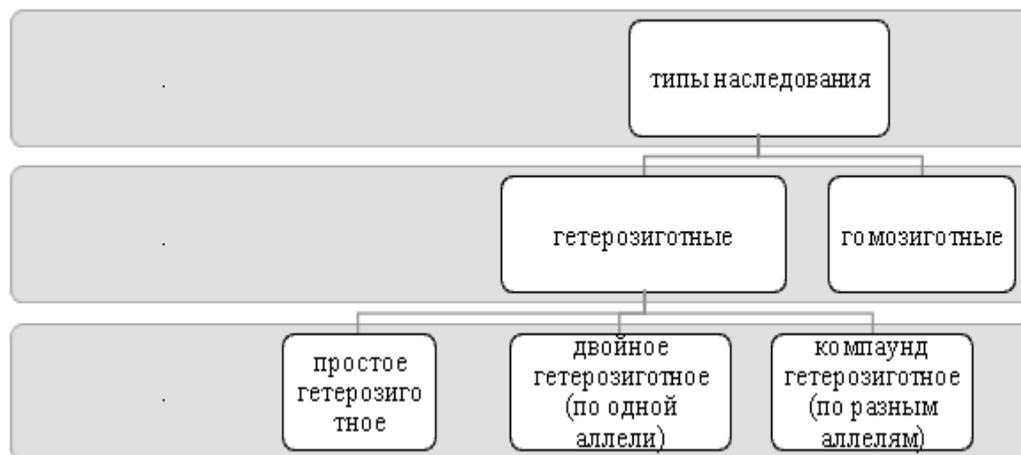


Рис. 3. Типы наследования при талассемии

Для уменьшения распространённости талассемии необходимо применять не только терапевтические, но и профилактические методы. В лечении талассемии еще остается много проблем.

Наиболее традиционными и широко применяемыми методами лечения являются гемотрансфузионная и/или железохелаторная методы терапии, применяемые по отдельности или совместно, и имеющие определенные недостатки наиболее значительным и известным является синдром перегрузки железом и отложением железа в тканях (гемохроматоз) [1, 7]. Основным осложнением гемотрансфузионной терапии являются гемотрансмиссивные инфекции [5].

Одним из методов лечения при увеличении селезенки при талассемии, является спленэктомия [10].

Еще одним методом лечения является применение инъекционного рекомбинантного белка слияния ингибирующего метаболический сигнальный путь от трансформирующего фактора роста β . Его применение в исследованиях позволило на треть сократить необходимость в применении гемотрансфузий. Однако данный препарат пока не доступен для применения в Узбекистане.

Перспективным направлением к настоящему времени можно считать генную терапию, в частности, применение препарата «Зинтегло» (betibeglobene autotemcel) [8]. В основе данного метода лежит лентивирусный перенос функциональных копий модифицированного гена бета-глобина (β^{A-T87Q} -globene) в гемопоэтические CD34+ гемопоэтические стволовые клетки пациента. После возвращения и приживления генномодифицированных клеток начинается синтез эритроцитов содержащих β^{A-T87Q} -глобин который в сочетании с α -глобином образует функциональный гемоглобин А, продукция которого и замещение им патологического нефункциональ-

ного гемоглобина оказывает исцеляющий эффект.

У пациентов с бета-талассемией трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга более чем в 90% случаев является успешной. В пользу данного метода выступает и экономическая эффективность: однократное успешное проведение трансплантации выгоднее, чем длительное дорогостоящее лечение традиционными методами на протяжении всей жизни. Главным препятствием к трансплантации являются трудности в подборе донора. Как правило, не более чем для трети от общего числа пациентов удается подобрать совместимого донора.

К настоящему времени единственно возможным вариантом радикального лечения талассемии является трансплантация стволовых клеток. Возможность применения данного варианта лечения можно рассматривать для всех пациентов. В РСНПМЦ Гематологии МЗ РУз освоена аллотрансплантация гемопоэтических клеток костного мозга, которая может быть использована для лечения талассемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимирзоева З.Х. и др. Современные принципы лечения промежуточной талассемии (обзор литературы). Вестник службы крови России. 2016; 1: 48-54.
2. Байтаева Д.А., Бессмельцев С.С. Диагностическая ценность определения основных показателей метаболизма железа при альфа-талассемии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 2 (38): 16-19.
3. Кантемирова М.Г. и др. Современные клинико-эпидемиологические аспекты болезни кавасаки по данным Морозовской детской городской клинической больницы города Москвы. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2018. №4.

4. Мохаммед Б.Т. Талассемия. Студенческая наука как ресурс инновационного потенциала развития. 2019: 20-22.

5. Мамедов М.К. и др. Эпидемиологическая характеристика и патогенетические особенности инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных талассемией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 3(64): 41-44.

6. Юсифова А.А. и др. Статистические показатели пациентов с большой и промежуточной β -талассемией в разных регионах Азербайджана //Бюллетень науки и практики. 2020; 11(6): 242-247.

7. Сметанина Н.С. и др. Оценка степени накопления железа у детей с трансфузионнозависимой β -талассемией. Гематология и трансфузиология. 2016; 1(61): 42-48.

8. Asghar A.A. et al. Zynteglo: Betibeglogene autotemcel—An innovative therapy for β -thalassemia

patients //Annals of Medicine and Surgery. – 2022. – Т. 82.

9. Casu C. et al. Minihepcidins improve ineffective erythropoiesis and splenomegaly in a new mouse model of adult beta-thalassemia major. Haematologica. 2020; 105: 1835–1844.

10. Jaing T.H. et al. Molecular genetics of β -thalassemia: A narrative review. Medicine. 2021; 45(100).

11. Thein S.L. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2018; (70): 54-65.

12. Zafari M. et al. Non-invasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2016; 95: 1341–1350.

THALASSEMIA: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT AND PROGNOSIS

Summary. *The article is devoted to the analysis of literature on thalassemia. In this study, the definition of thalassemia disease, its spread around the world, diagnosis, general treatment procedure, and prognosis were studied.*

Key words: *β -thalassemia .*

СУРУНКАЛИ КАСАЛЛИКЛАР АНЕМИЯСИ БЎЛГАН КЕКСАЛАРДА ОВҚАТЛАНИШНИ БАҲОЛАШ**Шокирова Фарида Жураевна***Тошкент Тиббиёт Академияси (Тошкент, Ўзбекистон)***Бердиева Хуршида Хасановна***Ўзбекистон Республикаси Президент администрацияси хузуридаги тиббий бош бошқармасининг 2-сон марказий консультатив-диагностика поликлиникаси***Сулейманова Дилоро Нагаловна***Республика Ихтисослаштирилган Гематология Илмий-Амалий Тиббиёт Маркази (Тошкент, Ўзбекистон)*

РЕЗЮМЕ. Мақсад: Сурункали касалликлар анемияси ташҳиси бўлган кексаларда овқатланишни баҳолаш.

Материал ва методлар. ЎЗР ПА хузуридаги ТББ 2-сон МКДПда сурункали касалликлар анемияси бўлган кекса ёшдагиларда ҳақиқий овқатланиши «Анемия билан касалланган беморлар овқатланишини ўрганиш сўровномаси» асосида анкеталаш ва сўров усулидан фойдаланилди, бунда кексаларни нонуштага, тушлик, кечки овқат, полдникка доимий қабул қиладиган озуқа махсулотлари, озуқа миқдори, таркиби ҳисобга олинди. Тадқиқотда 27 нафар Тошкент шаҳрида яшовчи кекса қатнашди, уларнинг ёши 60-89 ёш, ўртача ёши $77,35 \pm 2,02$ ёшни ташкил қилди. Шундан эркаклар 8 (29,63%), аёллар 19 (70,37%).

Xulosa. Айтиш мумкинки, кекса ёшдагиларни овқатланиши ҳар доим ҳам уларни иқтисодий аҳволи билан боғлиқ эмас, балки уларни рационал овқатланиш ҳақида билмасликлари билан ҳамда озиқ-овқат махсулотларини озуқавий ва биологик қийматини технологик факторлар таъсирида пасайиши билан боғлиқдир. Кекса ёшдагиларда овқатланиш ҳолати бузилишларини ўз вақтида коррекция қилиниши уларнинг орасида касалланиш фоизини камайтиради.

Калит сўзлар: кекса инсонлар, овқат рациони, овқатланиш режими, сурункали касалликлар анемияси.

ОЦЕНКА ПИТАНИЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

РЕЗЮМЕ. Цель: Оценить питание пожилых людей с диагнозом «анемия хронического заболевания».

Материал и методы. В ЦКДП №2 ГМУ при АП РУз было изучено фактическое питание пожилых людей с анемией хронических заболеваний на основе «Опросника для изучения питания больных анемией», с применением анкетно-опросного метода, при этом были учтены постоянно употребляемых на завтрак, обед, ужин, полдник продуктов питания, количество пищи, состав. В исследовании приняли участие 27 пожилых людей, проживающих в городе Ташкенте, их возраст составил 60-89 лет, средний возраст - $77,35 \pm 2,02$ года. 8 (29,63%) мужчин, 19 (70,37%) женщин.

Заклучение. Можно сказать, что рацион питания пожилых людей не всегда связан с их экономическим положением, а с недостаточностью знаний о рациональном питании и снижением пищевой и биологической ценности пищевых продуктов под воздействием технологических факторов. 2. Своевременная коррекция нарушений питания у пожилых людей снижает процент заболеваемости среди них.

Ключевые слова: пожилые люди, пищевой рацион, режим питания, анемия хронических заболеваний.

Кириш. Замонавий жамиятда инсонлар рационал овқатланиш тўғрисида асосан у ёки бу ўткир ёки сурункали касаллик билан касалланганда ўйлай бошлайдилар. Кекса ёшдагилар нотўғри ҳаёт тарзини кеч бўлса ҳам тўғрилашга ҳаракат қилишади.

Нафақа ёшидагилар (60 ва ундан юқори) бир қатор сурункали касалликларга эга бўлишади, шу туфайли ўзида бор касалликларга мос парhezни тутишга ҳаракат қилишади. Лекин ҳар доим ҳам улар рационал овқатланишга тўлиқ риоя қилишга имконлари етмайди, лекин моддий жихатдан етишмовчиликлар бўлгани сабабли имконияти етадиган махсулотларни истеъмол қиладилар. Ривожланган мамлакатларда

узоқ умр кўриш одатий ҳолат ҳисобланади ва ҳозирги вақтда узоқ умр кўрувчиларни сони ошиши кузатилмоқда. Бу иқтисодий ривожланган давлатларда ўзига хос демографик кўрсаткичдир.

Бирлашган миллатлар ташкилоти прогнозига кўра узоқ умр кўрувчилар гуруҳи 2025 йилда 1,2 млрд дан ошади, 2050 йилга келиб 2 млрд ни ташкил қилади (1,2).

Кўпгина тадқиқотчиларни маълумотларига кўра, бутун миллатни саломатлигининг 8-12% и соғлиқни сақлашга, 55% эса ижтимоий-иқтисодий омиллар ва турмуш тарзига боғлиқ (бунда овқатланиш фактори асосий 55% ўринни эгаллайди) (4).

Кексалик ўзини ички секреция безларини сусайиши, асаб тизими, иммун, юрак-томир тизимини қариш белгилари билан намоён қилади. Бунда кўпинча витаминлар, микроэлементлар дефицити кузатилади, овқатланиш рационини тўлақонли эмаслиги натижасида фермент тизимлари ишдан чиқиши, касалликлар ва стресслар сабаб сифатида кўрсатилади.

Махаллий ва хорижий тадқиқотчиларни маълумотларига кўра рационал овқатланиш ёрдамида касалланишни камайтириш мумкин, масалан, қандли диабет билан 30% га, артрит билан 50% га, юрак касалликларини 25% га, куриш аъзолари касалликларини 20% га ва хоказо. Бу организмни эрта қариш хавфини камайтиради (3,5).

Шундай қилиб, овқатланиш ҳам хавф фактори, ҳам турли касалликларни профилактикасига ёрдам берувчи фактор сифатида хизмат қилиши мумкин.

Мақсад: Сурункали касалликлар анемияси ташхиси бўлган кекса ёшдагиларда овқатланишни баҳолаш.

Материал ва методлар. ЎзР ПА хузуридаги 2-МКДП да сурункали касалликлар анемияси бўлган кекса ёшдагиларда ҳақиқий овқатланиши «Анемия билан касалланган беморлар овқатланишини ўрганиш сўровномаси» асосида анкеталаш ва сўров усулидан фойдаланилди, бунда кексаларни нонуштага, тушлик, кечки овқат, полдникка доимий қабул қиладиган озуқа махсулотлари, озуқа миқдори, таркиби ҳисобга олинди. Тадқиқотда 27 нафар Тошкент шаҳрида яшовчи кекса қатнашди, уларнинг ёши 60-89 ёш, ўртача ёши $77,35 \pm 2,02$ ёшни ташкил қилди. Шундан эркаклар 8нафар (29,63%), аёллар 19 нафар (70,37%).

Илмий янгилик. Соғлиқни сақлашни бирламчи бўғини шароитида сурункали касалликлар анемияли кексаларда ҳақиқий овқатланиш сўровнома асосида ўрганилди.

Асосий натижалар. Овқатланиш характерини ўрганишда респондентларни 90% кунига 3 марта, 8% 4 марта, 2% эса 5 овқатланишар экан. Респондентларни асосий қисми регуляро овқатланиши 96%, 3% нерегуляро овқатланиши ва 1% кексалар нонушта, тушлик, кечки овқат, полдникни турли вақтда қилишларини айтиб ўтишди.

Овқат қабул қилиш жойи ўрганилганда 100% респондентлар (ҳам аёл, ҳам эркаклар) нонушта, тушлик, кечки овқат, полдникни уйда тановул қилиши маълум булди.

Нонушта вақти 99% кексаларда асосан эрталаб 7.00 дан то 9.30 гача, соат 1% кексалар соат 11.00 да қабул қилади.

Нонушта респондентларни 97% ида сутли бўтқа (манний ёрмали 94%, гуручли 5%, геркулесли 1%) ½ коса, пишлоқ ёки сариеғ еки колбасали бутерброд 1 бўлак оқ ундан тайёрланган нон, 1 чашка кофе ёки 1 пиёла чойдан иборат

Кекса ёшдагиларни 3% нонуштага пишлоқ ёки сариеғ еки колбасали бутерброд 1 бўлак оқ ундан тайёрланган нон, 1 дона пиширилган ёки қовурилган тухум, ёки кечадан қолган иситилган овқат 1/2 тарелка 98% ва 2% 1 тарелка, 1 чашка кофе ёки 1 пиёла чой билан истеъмол қилишади.

Кексаларни 99% полдник қилади, 1% эса қилмайди. Полдник асосан соат 11.00 дан 12.00 гача бўлади, бунда 94% респондентлар 1-2 дона мавсумий мева билан чой, 6% 1-2 дона печенье, конфет билан чой ёки қахва истеъмол қилишади.

Иккинчи полдникни 18% респондентлар 17.00-18.00 оралиғида тановул қилишади. Бунда полдник асосан мавсумий мевалар 1-2 дона ёки бўлак, 100 г., 1 та кичик тарелка мавсумий сабзавотлардан салат, 1 чашка чойдан иборат.

Тушлик сўралганларни 97% соат 13.00 дан то 14.00 гача, 3% ида 14.00 дан то 15.00 гача қабул қилинади. Тушликка асосан иссиқ овқат ½-1 коса (суноқ гўштли овқат 95%, 5% куюқ гўштли овқат), салат (мавсумий сабзавотлардан) 1 кичик тарелкада 1 бўлак ундан тайёрланган нон, чой билан истеъмол қилинади.

Кечки овқат 99% сўралганларда соат 18.00 дан то 19.30 гача, 1% 19.30-20.00 оралиғида бўлади. Кечроқ кечки овқат қабул қилинишига сифатида ишловчи оила аъзолари келишини кутишлари ҳамда эрталаб уйқудан кеч туришлари сабаб деб таъкидлашди. Бунда тушлиқдан қолган овқат иситилиши 96%, янги куюқ овқат 4% ни ташкил қилади, миқдори ½ коса 99%, 1 коса 1%. 2% ида кечки овқат энгил тамаддидан (творог 100 г, мавсумий мева 1-2 дона ёки бўлак, печенье ёки конфет 1-2 дона, 1-2 бўлак сариеғ, мураббо, сир ёки колбасали бутерброд оқ ундан тайёрланган нондан) иборат.

Охирги овқат қабули уйқудан (чой қабули билан бирга) 2-3 соат олдин 12%, бевосита уйқудан олдин 1%, уйқудан 4-5 соат олдин 87% ни ташкил қилади. Бунда ҳам энгил тамадди (творог 100 г, мавсумий мева 1-2 дона ёки бўлак, печенье ёки конфет 1-2 дона, 1-2 бўлак сариеғ, мураббо, сир ёки колбасали бутерброд оқ ундан тайёрланган нондан) иборат.

Овқат қабулида бошқа инсонлар ёрдами ҳақида сўралганда 100% кекса ёшдагилар овқат қабулини ўзлари бировни ёрдамисиз бажаришларини айтиб ўтишди.

Сўров ёрдамида ёлғиз қариялар ёки фарзандларидан алоҳида яшовчи кексалар 2% асосан энгил тамадди билан чекланишлари, фарзандлари олиб келган овқат ёки мева ва сабзавотларни кайфиятларига ёки соғлиқларига қараб баъзан истеъмол қилишларини таъкидлашди. Нима учун ўзлари мустақил овқат тайёрлаб емасликлари сўралганда бир ўзлари оила аъзоларисиз таомланиш мароқли эмаслигини ёки соғлиқлари тўғри келмаслигини сабаб қилиб келтиришди.

Таомномада ҳар доим ҳам сархил махсулотлар бўлмаслигига сабаб сифатида респондентлар олинадиган пенсиянинг асосий қисми коммунал хизматларга, кунлик дори-дармонларга сарфланишини, ундан ортгани эса таомланишга ишлатилиши сўров давомида аниқланди.

Умумий хулоса. Юқоридагилардан кўриш мумкинки, овқатланишда асосий махсулотлар деярли ҳар куни такрорланади. Шу билан бирга ҳар бир овқат қабули чой ёки қажва билан бирга тановул қилинади. Таомномада тез сўрилувчи углеводларнинг устунлик қилишини ҳам кўриш мумкин. Истеъмол қилинадиган таом миқдори кексаларда ҳаракат камлиги сабабли кўп эмаслигини аниқлаш мумкин. Кексаларни ижтимоий ахволини етарли даражада эмаслиги уларнинг тамномасига ўз таъсирини ўтказди.

Хулосалар.

1. Айтиш қилиш мумкинки кекса ёшдагиларни овқатланиши ҳар доим ҳам уларни иқтисодий ахволи билан боғлиқ эмас, балки уларни рационал овқатланиш ҳақида билмасликлари билан ҳамда озиқ-овқат махсулотларини озуқавий ва биологик кийматини технологик факторлар таъсирида пасайиши билан боғлиқдир.

2. Кекса ёшдагиларда овқатланиш ҳолатини бузилишларини ўз вақтида коррекция қилиниши уларни орасида касалланиш фозини камайтиради.

АДАБИЁТЛАР

1. Досжанова Г.П., Абдулдаева А.А. Гигиеническая оценка пищевого статуса населения геронтологической группы. Гигиена и санитария. - 2017.96(11).С.1084-1087.

2. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. -М., 1986.-167 с.

3. Максимова М.А., Выхованец Т.А., Ткаченко О.Н., Выхованец Н.Ю., Андреев Р.Н. Принципы питания лиц преклонного возраста: пути оптимизации. Вестник гигиены и эпидемиологии. -2019. Т.23.-№3.-С.294-297.

4. Самсонов М.А. Питание людей пожилого возраста.-М. Медицина, 1979.-80 с.

5. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Саркопения:помогут ли только протеиновое питание и физическая активность ? Роль половых стероидных гормонов в механизмах регуляции синтеза мышечного белка. Вопросы диетологии. - 2017.Т.7.-№2.-С.41-50.

NUTRITIONAL ASSESSMENT OF OLDER ADULTS WITH ANEMIA OF CHRONIC DISEASE

SUMMARY. Objective: To assess the nutrition of the elderly diagnosed with anemia of chronic disease.

Material and methods. In the CCDC No. 2 of the MMD under the PA of the RUz, the actual nutrition of the elderly with anemia of chronic diseases was studied on the basis of the "Questionnaire for studying the nutrition of patients with anemia," using the questionnaire method, while constantly consumed for breakfast, lunch, dinner, afternoon food, amount of food, composition. The study involved 27 elderly people living in the city of Tashkent, their age was 60-89 years, the average age was 77,35±2,02 years, 8 (29.63%) men, 19 (70.37%) women.

CONCLUSION. We can say that the diet of older people is not always associated with their economic situation, but with a lack of knowledge about rational nutrition and a decrease in the nutritional and biological value of food products under the influence of a technological factor

Key words: elderly people, food intake, diet, anemia chronic diseases.

ВНУТРИВЕННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ КРОВИ (ВЛОК) В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ У ИММУНОКОМПЕТИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Жуламанова Дано Икрамовна
Абдусаттаров Жахонгир Файзуллаевич
Тоиров Аброр Бахтиер угли
Гайратов Босит Азим угли

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель: Улучшение результатов лечения больных в состоянии миелотоксического агранулоцитоза (МТА) после ПХТ (полихимиотерапии) на фоне присоединения вторичной экзогенной МИКС инфекции. **Материал и методы исследования:** В отделении реанимации Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии с 01.04.2023 по 01.08.2023г. под нашим наблюдением находились **20** больных в состоянии септического шока (СШ), переведенные из гематологических отделений в ОРИТ, из них: Острый Лейкоз, Острый Миелобластный Лейкоз, Миеломная болезнь в возрасте от 19 до 65 лет.

Вывод. Учитывая обнадеживающие результаты лечения гематологических больных с септическим шоком с применением ВЛОК мы решили внедрить данную методику и оценить его эффективность в условиях ОРИТ в центре РСНПМЦ Гематологии.

Ключевые слова: миелотоксический агранулоцитоз, полихимиотерапия, внутривенное лазерное облучение крови, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, септической шок.

IMMUNITET TANQISLIGI BO'LGAN BEMORLARDA SEPTIK SHOK UCHUN KOMPLEKS INTENSIV TERAPIYADA ICHKI LAZERLI QON NURLANISHI (ILQN)

XULOSA. Maqsad: MTA (miyelotoksik agranulotsitoz) dan tiklangan bemorlarni PKT (polikimoterapiya) dan keyin ikkilamchi ekzogen MICS infeksiyasi qo'shilishi fonida davolash natijalarini yaxshilash.

Material va tadqiqot usullari: Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi reanimatsiya bo'limida 01.04.2023 dan 01.08.2023 yilgacha nazoratimiz ostida 20 nafar bemor septik shok holatida (SSH) gematologiya bo'limidan reanimatsiya bo'limiga o'tkazildi, ular orasida: o'tkir leykoz, o'tkir mieloblastik leykemiya, miyelom kasalligi.

Xulosa: ILQN yordamida septik shok bilan og'riqan gematologik bemorlarni davolashning ijobiy natijalarini hisobga olgan holda, biz ushbu texnikani joriy etishga va uning samaradorligini Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Gematologiya instituti) da baholashga qaror qildik.

Kalit so'zlar: miyelotoksik agranulotsitoz, polikimiyoterapiya, qonning ichki lazer nurlanishi, tarqalgan intravaskulyar koagulyatsiya sindromi, SSH - septik shok.

Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) — это уникальный метод фотобиологического воздействия на элементы крови, в нашем случае пучком красного света.

Суть метода такова: внутривенно вводится игла, на кончике которой имеется световод. Он в течение 10 – 30 минут облучает все клетки крови, «проплывающие» по сосуду за это время. Энергия квантов света поглощается клетками, активируя их энергетический, ферментный, ионный обмен. При этом активизируются все функции клетки. Каждая «активированная» клетка – эритроцит, лейкоцит, тромбоцит – более эффективно выполняет свои функции в организме, восстанавливая органы и ткани, в которых работает.

Механизмы действия внутривенного лазерного облучения крови на организм:

Эритроциты приобретают способность лучше транспортировать кислород и другие вещества, выводить токсины. Повышается их способность, изменяя форму, «пробираться» через мелкие сосуды и капилляры.

Тромбоциты нормализуют свои свойства, улучшая свертываемость крови и ее «текучесть» - реологию. Повышается эластичность стенки любого – крупного и мелкого сосуда. Благодаря этому сосуды расширяются, снижается артериальное давление, восстанавливается кровообращение головного мозга, сердечной мышцы, почек, и т.д. Улучшается микроциркуляция, дыхание и питание тканей, обедненных кровообращением, ускоряется выведение из них продуктов распада, их способность к регенерации.

Лейкоциты – макрофаги, Т- и В- лимфоциты, гранулоциты также активизируются. ВЛОК не только мобилизует каждую клетку – за-

щитника, но и регулирует взаимоотношения между ними, способствует прекращению воспалительных и аутоиммунных процессов. Это ведет к повышению клеточного и гуморального иммунитета, бактерицидных свойств крови, снижению воспалительных реакций, снятию болевого синдрома.

Таким образом, внутривенное лазерное облучение крови нормализует иммунитет и облегчает борьбу с инфекциями, восстанавливает микроциркуляцию и регенерацию клеток, органов, и тканей.

При помощи внутривенного лазерного облучения крови мы одновременно воздействуем на все механизмы развития болезни. Головной мозг, сердце, нейроэндокринная система, печень, почки нормализуют свою работу. Восстанавливается сложная иерархия взаимоотношений между системами органов. Образно говоря, ВЛОК позволяет нам поставить организм на рельсы самовосстановления и саморегуляции.

Лечение проводят ежедневно или через день, продолжительность курса определяется врачом, в среднем от 2 до 5 сеансов. Время воздействия при большинстве заболеваний 15–20 мин за сеанс.

Цель исследования: Улучшение результатов лечения больных, выходящих из МТА (миелотоксического агранулоцитоза) после ПХТ (полихемотерапии) на фоне присоединением вторичной экзогенной МИКС инфекцией и активизацией условно –патогенной эндогенной инфекции, а также реактивизации оппортунистической инфекцией.

Материалы методы. В исследование вошло **20** больных в состоянии септического шока (СШ) переведенные из отделения гематологии в ОРИТ из них: Острый Лейкоз, Острый Миелобластный Лейкоз, Миеломная Болезнь.

В возрасте от 19 до 65 лет.

10 больным проводили новый метод с ВЛОК.

10 больным без ВЛОК с септическим шоком им не проводился новый метод.

Группа 1 (основная)-ВЛОК

Группа 2 (контрольная) – без ВЛОК

Помимо интенсивной терапии всем им было проведено ВЛОК, количество сеансов от 2 до 5. В поверхностную локтевую вену заводят одноразовый световод и оставляют на некоторое время- от 20 до 30 минут.

Таблица №1

Показатели гемограммы

Параметры	группы	Исходное	После 2 сутки	После 7 сутки
Лейкоциты($10^9/л$)	1-гр.	1.056±0.891	1.355±0.911	3.510±1.882
	2-гр.	1.956±0.675	1.255±0.548	1.114±0.918
Тромбоциты($10^9/л$)	1-гр.	10.900±8.144	27.000±10.583	47.900±10.857
	2-гр.	9.800±6.119	13.110±9.438	11.990±4.578
Эритроциты (млн.)	1-гр.	2.259±0.528	2.706±0.638	3.860±0.425
	2-гр.	2.1±0.839	2.354±0.912	2.8±0.439
Hb (г/л)	1-гр.	66.800±6.779	79.200±3.293	94.600±9.371
	2-гр.	63.500±4.572	72.700±3.179	83.800±8.458
Прокальцитонин(нг/мл)	1-гр.	2.236±1.775	1.410±0.540	0.461±0.409
	2-гр.	3.129±1.665	4.698±1.988	5.729±2.135

Таблица №2

Гемодинамические показатели

Параметры	группы	Исходное	После 2 сутки	После 7 сутки
Сред А/Д, мм.рт.ст	1-гр.	65.400±2.914	72.400±2.503	80.100±1.792
	2-гр.	57.700±3.865	64.300±2.758	66.400±1.985
ЧДД, в/мин	1-гр.	27.600±2.951	23.000±1.700	18.500±1.354
	2-гр.	29.700±3.158	26.300±1.900	27.500±1.265
Темп. *С	1-гр.	38.790±0.593	37.920±0.533	36.820±0.187
	2-гр.	38.570±0.457	38.730±0.987	39.110±0.935
Пульс, в мин	1-гр.	121.900±7.310	110.100±4.818	89.600±9.324
	2-гр.	128.500±9.426	129.400±6.240	128.600±9.318
SpO ₂ . %	1-гр.	86.400±4.719	92.400±1.897	96.300±0.949
	2-гр.	89.600±8.429	90.500±5.718	84.800±5.925

Результаты и их обсуждения. Все пациенты с острым лейкозом переводились в ОРИТ в состоянии МТА после цитостатической терапии, вторичная анемия, тромбоцитопения. Несмотря на начатую поэтапную антимикробную терапию сохранялось гектическая лихорадка, ухудшение соматического статуса: дыхательная недостаточность, нестабильная гемодинамика, остро почечно –печеночная недостаточность. что послужило поводом к переводу в ОРИТ. В состоянии СШ имело место глубокая аплазия кроветворения вследствие проведение химиотерапии.

Несмотря на начатую поэтапную антимикробную терапию, сохранялось гектическая лихорадка, ухудшение соматического статуса; ДН, нестабильная гемодинамика, ОПН, ОППН, что послужило поводом к переводу ОРИТ.

Всем этим пациентам начато комплексная посиндромальная терапия: инотропная поддержка, респираторная терапия, гепатопротекция, заместительная –компоненты крови Тромбоконтрат, Отмытые эритроциты, СЗП. Применялись антибиотики широкого спектра из ряда резервных антибиотиков, иммуноглобулин G из расчета 0.5кг в течении двух недель.

Кроме вышеперечисленных использовалась методика ВЛОК, на фоне проведенной терапии.

До внедрения ВЛОК пациенты из группы получали весь спектр интенсивной терапии, а после внедрения методики ВЛОК 20 больным из группы № 1 к стандартному лечению добавляли ВЛОК – сеансом №5.

Результаты после проведение от 2 до 5 сеансов ВЛОК показал: гемодинамические показатели А/Д, ЧСС, сатурация, пульс, температура вовремя проведение сеансов по сравнению с исходным значительно отмечалось положительная динамика с улучшением вышеописанных показателей.

Выводы:

При сравнении результативности лечения было выявлено:

1. Уменьшение смертности.
2. Уменьшение длительности пребывания в ОРИТ, нахождения на СРАР, потребность в инотропной поддержке.
3. Количество применяемых резервных антибиотиков уменьшен.
4. Снижена стоимость 1 койка дня у пациентов, у которых помимо стандартной интенсивной терапии применялись ВЛОК.
5. Повышается потребление тканями кислорода и улучшаются процессы кровоснабжения тканей.
6. Безопасность, быстрое и эффективное метод лечение.

Заключение:

Таким образом, применение ВЛОК может быть рекомендовано в комплексной интенсивной терапии СШ у больных с тяжелым иммунодефицитом. Клинический эффект наступает к концу курса лечения, заметно улучшается общее состояние больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акияма Й., Сасаки М., Юаса Х., Нишида Н. Эффективный 10-кВт Nd:YAG – лазер с диодной накачкой // Научно-технический журнал «Фотоника». Выпуск № 4. 2007. с. 6 – 11.
2. Аликеева Г. К. и др.; Под ред. Н. Д. Юшука, Ю. Я. Венгерова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Инфекционные болезни [Электронный ресурс]: учебник / ГЭОТАР-Медиа, 2016. <http://www.stud-medlib.ru/book/ISBN9785970436219.html>
3. Аполлонов В.В., Артемов Д.В., Державин С.И., Кислов В.И., Машковский Д.А., Прохоров А.М. Твердотельный лазер с полупроводниковой накачкой дискового активного элемента и несферической оптикой // Квантовая Электроника, 1994, Том 21, №6, с. 577-580.
4. Ахманов С.А., Вислоух В.А., Чиркин А.С. Оптика фемтосекундных лазерных импульсов // М., Наука, 1988. – 312 с.
5. Байбородин Ю.В. Основы лазерной техники // К., Высшая школа, Головное издательство, 1988. - 383 с.
6. Горбунков М.В., Коняшкин А.В., Кострюков П.В., Морозов В.Б., Оленин А.Н. и др. Пикосекундные полностью твердотельные Nd: YAG – лазеры с импульсной диодной накачкой и электрооптическим управлением генерацией // Квантовая электроника, 2005, Том 35, №1, с. 2 –
7. Крюков П.Г. Лазеры ультракоротких импульсов // Квантовая Электроника, 2001, Том 31, №2, с. 95 – 119.
8. Мак А.А., Сомс Л.Н., Фромзель В.А., Яшин В.Е. Лазеры на неодимовом стекле // М., Наука, 1990. - 288 с.
9. Шестаков А. Активные элементы твердотельных лазеров с полупроводниковой накачкой. // Научно-технический журнал «Фотоника». Выпуск №5. 2007. С. 30-32.
10. Чижиков В.И. Твердотельные лазеры с диодной накачкой // Соровский образовательный журнал. Том № 7. 2001. №8. С. 104-106.
11. Ющук Н.Д., Ю.Я. Венгерова. – М. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред: ГЭОТАР - Медиа, 2010. – 1056 с. <http://www.bookshare.net/books/med/vengerovuuya/2009/files/infecionniyebolezni2009.djv>
12. http://www.rp-photonics.com/femtosecond_lasers.html

INTERNAL LASER BLOOD IRRADIATION (ILBI) IN COMPLEX INTENSIVE THERAPY FOR SEPTIC SHOCK IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

SUMMARY. Goal: *Improving the results of treatment of patients recovering from MTA (myelotoxic agranulocytosis) after PCT (polychemotherapy) against the background of the addition of a secondary exogenous MICS infection.*

Material and research methods: *In the intensive care unit of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology from 01.04.2023 to 01.08.2023. Under our supervision there were 20 patients in a state of septic shock (SS) transferred from the hematology department to the ICU, including: Acute Leukemia, Acute Myeloblastic Leukemia, Multiple Myeloma.*

Conclusion. *Considering the encouraging results of treating hematological patients with septic shock using ILBI, we decided to introduce this technique and evaluate its effectiveness in the ICU at the center of the Russian Scientific Medical Center (Institute of Hematology).*

Keywords: *myelotoxic agranulocytosis, polychemotherapy, Internal laser irradiation of blood, disseminated intravascular coagulation syndrome, septic shock.*

КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ГЕПАРИН ВА ЭНОКСИПАРИННИ АНТИКОАГУЛЯНТ САМАРАДОРЛИГИ ВА АСОРАТЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Болтоева Феруза Ганжабаевна - ассистент
Тошкент Тиббиёт Академияси Урганч филиали (Урганч, Ўзбекистон)
Бабаджанова Шоира Агзамовна - т.ф.д., профессори
Курбонова Зумрад Чутбаевна – PhD, доценти
Тошкент Тиббиёт Академияси (Тошкент, Ўзбекистон)
Мадримов Зойир Хасанович - бош шифокор
Хоразм Вилояти Юқумли Касалликлар Шифохонаси (Урганч, Ўзбекистон)

XULOSA. Ushbu tadqiqotning maqsadi COVID-19 bemorlarida antikoagulyant terapiyaning samaradorligini baholash edi.

Materiallar va usullar. Klinik sinovlar 2021-yilda Xorazm viloyatidagi umumiy tibbiyot markazining COVID-19 davolash bo'limida o'tkazilgan. COVID-19 bilan kasallangan jami 187 nafar bemor tekshirildi. Diagnostik ko'rsatkichlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlarga tashxis qo'yish uchun "Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarni davolash bo'yicha vaqtinchalik tavsiyalar" dan olingan. Tadqiqot natijalari. COVID-19 ning o'rtacha va og'ir holatlari APTT, PT, TT, INR darajasining pasayishi, PI va fibrinogenning ortishi orqali giperkoagulyatsiyani ko'rsatadi. O'rtacha va og'ir COVID-19 bilan og'irigan bemorlarda D-dimer darajasining oshishi kuzatildi. Koronavirus infeksiyasida past molekulyar og'irlikdagi geparin bilan kompleks davolashni amalga oshirish giperkoagulyatsiyani samarali ravishda yumshatdi.

Natijalar: COVID-19 uchun Enoksiparin bilan davolash geparin bilan davolashga qaraganda koagulyatsion gemostaz parametrlarini normallashtirishda samaraliroq bo'ldi.

Kalit so'zlar: COVID-19, APTT, PT, TV, INR fibrinogen, D-dimer

ОЦЕНКА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕПАРИНА И ЭНОКСИПАРИНА У БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

РЕЗЮМЕ. Цель: Изучить антикоагулянтную эффективность гепарина и эноксипарина при лечении больных с COVID-19.

Методы: Клинические испытания проведены в 2021 году на базе отделения лечения COVID-19 Многопрофильного медицинского центра Хорезмской области. Всего обследовано 165 пациентов с COVID-19. Для диагностики и лечения больных COVID-19 использованы «Временных рекомендаций по лечению больных коронавирусной инфекцией». **Результаты исследования.** У больных с тяжелой и среднетяжелой степенью заболевания выявлена гиперкоагуляция на что указывают з снижение уровней АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО, повышение ПТИ и фибриногена. Повышение уровней D-димера наблюдалось также у пациентов с умеренным и тяжелым течением COVID-19. Внедрение комплексного лечения низкомолекулярным гепарином при коронавирусной инфекции эффективнее снижало гиперкоагуляцию.

Выводы: Лечение Эноксипарином при COVID-19 оказалось более эффективным в нормализации показателей коагуляционного гемостаза по сравнению с Гепарином.

Ключевые слова: COVID-19, АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО фибриноген, D-димер.

Коронавирус инфекциясининг дастлабки пайдо бўлган даврида касаллик тўсатдан зўрайиб, оптимал даволаш қилинсада, кўп ўлимга олиб келди. Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, инфекциянинг патогенези нафақат вирусли пневмония, оғир респиратор етишмовчилик ривожланиши билан, балки кучли гиперкоагуляцион ҳолат вужудга келиши билан боғлиқ. SARS-CoV-2 қон томир эндотелии-сидаги ангиотензин-айлантурувчи фермент 2 (ACE2) билан боғланиб, эндотелиал дисфункция, қон томир ўтказувчанлиги ошиши, микроциркуляция бузилиши, томирларда тромбофилия ва тромб ҳосил бўлишига олиб келади. Бу ўзгаришлар эндотелиал дисфункция ҳамда локал ёки тизимли васкулит ривожланишига олиб келиб,

қон ивиш тизими зарарланишига сабаб бўлади [4,5].

COVID-19да қон ивиш тизимининг барча бўғинларида кучли гиперкоагуляция бўлиши кузатилади. Қон ивиш тизимидаги гиперкоагуляцион ўзгаришлар эса кўплаб тромбозларга сабабчи бўлади [5].

Буларнинг орасида ўпка артерияси тромбоземболияси ва чуқур веналар тромбози энг кўп кузатиладиган тромботик асоратлар бўлиб, оғир даражадаги беморларда 20–30% ҳолатларда учрайди. Тромботик асоратлар кузатилган беморларда ўлим кўрсаткичи 5 марта кўплиги аниқланган ва ўпка артерияси тромбоземболияси асосан касалликнинг дастлабки 6 кунда кузатилган [2].

Одам организмга SARS-Cov-2 вирусининг таъсирига жавоб сифатида ўта кўп миқдорда ялиғланиш интерлейкинлари бўлган С-реактив оқсил, зардоб ферритини, лактатдегидрогеназа, D-димер, 1-бета, 6-, 2- интерлейкинлар, ўсма некроз омили ва хемокинлар ишлаб чиқарилади. Бунинг натижасида гипериммун реакция — «цитокин бўрони» ривожланиб, қон томир эндотелийсини зарарлайди, қон ивиш тизими фаоллашади ва қон куйилиши, тромбозлар ривожланади [5].

Енгил даражали COVID-19да коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари ишончли ўзгармайди, бироқ ўрта оғир ва оғир даражали COVID-19да актив қисман тромбопластин вақти 25,5 – 39,5% га, протромбин вақти 24 – 37% га, тромбин вақти 22,3 – 45,2% га қисқариши, протромбин индекси эса 35-62% га, фибриноген 57,6 – 80,2% га ошганлиги аниқланди. Ўрта оғир ва оғир даражали КИда плазма гемостазида кучли гиперкоагуляцион ўзгариш кузатилди [6].

Шу билан бирга, COVID-19 оғирлик даражасига мос равишда тромбоцитлар адгезив ва агрегацион функцияси ошади, ретракция вақти қисқаради [3]. Енгил даражали COVID-19да тромбоцитлар фаолияти нормада бўлиб, ўрта оғир ва оғир даражали КИда эса тромбоцитлар агрегациясининг 23-36% га, адгезиясининг эса 60-98% га ошиши аниқланди. Тромб парчаланиш махсулоти бўлган D-dimer COVID-19да кескин ошади. Бу эса тромбоцитар гемостазда гиперкоагуляцион ўзгариш борлигини кўрсатади [1].

Тадқиқот мақсади: COVID -19 билан касалланган беморларда турли антикоагулянт терапияни коагуляцион гемостазга таъсирини аниқлаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Клиник тадқиқотлар 2021 йилда Хоразм вилояти Кўп тармоқли тиббиёт маркази COVID-19 даволаш бўлимида ўтказилди. Тадқиқотда коронавирус инфекцияси билан касалланган 165 та бемор текширилди.

Барча текширилган беморлар 3 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни 49 та енгил даражали КИ, 2-гуруҳни 56 та ўрта оғир даражали ва 3-гуруҳни 60 та оғир даражали КИ билан касалланган беморлар ташкил этди. Назорат гуруҳи жинси ва ёши мос бўлган 20 та соғлом одамдан иборат бўлди.

КИни ташхислаш учун “Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар” даги диагностик кўрсаткичлар олинди. Тадқиқотдаги барча беморларда SARS-Cov-2 вируси маркерлари иммунофермент таҳлил ва полимераз занжирли реакцияда позитив натижа ташхисланган.

165 та текширилган беморлардан 90 (54,5%) таси аёл ва 75 (45,4%) таси эркакларни ташкил этди. Тадқиқотдаги беморларнинг ёши 18 дан 74 ёшгача бўлиб, уларнинг ўртача ёши $56,5 \pm 14,3$ ёшни ташкил этди. Қандли диабет, артериал гипертония, онкологик касалликлар, жи-

гар, буйрак касалликлари каби қўшимча касалликлари бўлган беморлар тадқиқот гуруҳига киритилмади. Тадқиқотдаги беморларнинг ёши 20 ёшдан 72 ёшгача ташкил этди.

Тадқиқот натижалари.

Клиник тадқиқотда 165 та коронавирус инфекцияси билан касалланган беморлар текширилди.

КИ билан касалланган беморларда плазма гемостазининг 1-босқичини тадқиқ қилиш учун ФҚТВ текширилганда қуйидаги натижалар олинди: 1- гуруҳда ФҚТВ $25,2 \pm 2,1$ с, 2-гуруҳда $20,2 \pm 1,8$ с*, 3-гуруҳда $16,1 \pm 1,4$ с***. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич $27,4 \pm 2,2$ сонияни ташкил қилди. Хулоса қилганда, 1-гуруҳда ФҚТВ нормада бўлса, 2- ва 3-гуруҳларда ФҚТВ қисқарганлиги аниқланди ва бу қон ивиш тизимининг фаоллашувини кўрсатади.

Қон ивишининг 2-босқичини тадқиқ қилиш учун ПТВ, ПТИ, ХНМ текширилди. Мазкур гуруҳларда ПТВни текширишда ҳам аналогик ўзгаришлар аниқланди: 1-гуруҳда ПТВ $11,1 \pm 0,9$ с, 2-гуруҳда $9,3 \pm 0,7$ с*, 3-гуруҳда $8,2 \pm 0,7$ с**, назорат гуруҳида эса $12,0 \pm 1,2$ с бўлди.

ПТИ формула асосида ПТВ орқали аниқланиб, 1-гуруҳда ПТИ $108 \pm 8,8\%$, 2 гуруҳда $129 \pm 8,2\%*$, 3 гуруҳда $150 \pm 12,3\%*$ бўлиб, назорат гуруҳида эса $98,0 \pm 6,6\%$ ни ташкил этди.

ХНМ ҳам ПТВ индекси бўлиб, қонни неча марта суюлганини кўрсатади ва асосан антикоагулянт терапия мониторинги учун зарур. Назорат гуруҳида ХНМ $1,0 \pm 0,08$ с бўлса, 1-гуруҳда $0,92 \pm 0,06*$, 2-гуруҳда $0,77 \pm 0,06$ с* ва 3-гуруҳда $0,68 \pm 0,05$ с*.

КИда ТВ аниқлаш ҳам гиперкоагуляцион силжишни тасдиқлади: 1- гуруҳда ТВ $14,9 \pm 1,1$ сек, 2-гуруҳда $11,2 \pm 1,0$ сек, 3-гуруҳда $9,4 \pm 0,7$ сек, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $22,6 \pm 1,6$ сек бўлди.

Фибриноген плазма гемостазининг 1-омили бўлиб, КИда мидори кескин кўтарилди. 1-гуруҳда фибриноген $3,86 \pm 0,33$ г/л, 2-гуруҳда $4,62 \pm 0,51$ г/л*, 3-гуруҳда $6,14 \pm 0,68$ г/л***, назорат гуруҳида эса $2,54 \pm 0,28$ г/л бўлиши аниқланди

D-димер тромб деградация махсулоти сифатида КИда ошганлиги аниқланиб, тромб ҳосил бўлиш ва парчаланиш даражасига боғлиқ. 1-гуруҳда D-димер миқдори 251 ± 20 нг/мл, 2-гуруҳда 483 ± 32 нг/мл***, 3-гуруҳда эса 665 ± 48 нг/мл*** бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 196 ± 16 нг/мл бўлди.

Хулоса ўрнида айтиш мумкинки, енгил даражали КИ билан касалланган 1-гуруҳ беморларда қон ивиш тизими ва ялиғланиш маркерларида кучли ўзгариш бўлмади, бироқ 2-гуруҳ ўрта оғир ва 3-гуруҳ оғир даражали КИда плазма қон ивишининг барча босқичларида кучли гиперкоагуляцион ўзгаришлар кузатилди. Даволаш мақсадида коронавирус базис терапияси касаллик даражасига мос равишда тўлиқ қўлланилди. Беморларга стандартларга мос равишда антиви-

рус, антиагрегант, симптоматик даво ўтказилди. Гемостаз коагуляцион тизимидаги гиперкоагуляцияни даволаш самарадорлигини баҳолаш мақсадида 2- ва 3-гуруҳ беморларига антикоагулянт терапия ўтказилди.

2-гуруҳда 28 та беморларга ва 3-гуруҳда 28 та беморга антикоагулянт сифатида Гепарин 5000 Б. тана вазнига кўра 4-6 маҳал тери остига тавсия этилди. Эноксипарин 6000 Б. кунига 2 маҳал тери остига 2-гуруҳдан 31 та беморларга ва 3-гуруҳдан 37 та беморларга тавсия этилди.

Антикоагулянт терапиянинг самарадорлиги даволашдан олдин, терапиянинг 5- ва 10-кунларида солиштирилди.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг 2-гуруҳида ФҚТВ даволашдан олдин $20,2 \pm 1,8$ с бўлса, гепарин билан даволашнинг 5-кунида бу кўрсаткич $26,4 \pm 2,4$ сек** ни, 10-кунда эса $32,5 \pm 3,0$ сек** ни ҳосил қилди.

Эноксипарин билан даволашдан олдин $20,1 \pm 1,8$ сек бўлса, даволашнинг 5-кунга келиб ФҚТВ $32,2 \pm 2,8$ сек**, 10-кунда эса $45,4 \pm 4,1$ сек** бўлди. 3-гуруҳида ФҚТВ даволашдан олдин $16,1 \pm 1,4$ сек бўлса, гепарин билан даволашда 5-кунга келиб бу кўрсаткич $22,4 \pm 2,0$ сек**, 10-кунда эса $26,1 \pm 2,1$ сек** гача узайди. Эноксипарин билан даволаш шуни кўрсатдики, кичик молекуляр гепаринсамарадорлиги анча юқори бўлди: даволашдан олдин $16,3 \pm 1,3$ сек бўлса 5-кунда ФҚТВ $26,4 \pm 2,1$ сек** гача, 10-кунда эса $34,6 \pm 2,9$ сек** гача узайди (2-расм).

Хулоса қилганда, 2- ва 3-гуруҳ беморларини даволаш шуни кўрсатдики, Эноксипарин кичик молекуляр гепарин самарадорлиги анча юқори бўлди.

Гепарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда мазкур гуруҳларда ПТВни текширишда ҳам аналогик ўзгаришлар аниқланди: 2-гуруҳдаги беморларда даволашдан олдин ПТВ $9,3 \pm 0,7$ сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ПТВ $11,2 \pm 1,0$ сек*, 10-кунга келиб $12,5 \pm 1,3$ сек*** ни ташкил этди. Эноксипарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда ушбу гуруҳларда ПТВни текширишда қуйидаги натижаларни берди: 2-гуруҳдаги беморларда даволашдан олдин ПТВ $9,1 \pm 0,8$ сек бўлса, эноксипарин билан даволаш фониди 5-кунга келиб ПТВ $12,8 \pm 1,1$ сек*, 10-кунга келиб $15,2 \pm 1,3$ сек*** ни ташкил этди.

3-гуруҳдаги беморларда эса даволашдан олдин ПТВ $8,2 \pm 0,7$ сек бўлса, Гепарин билан терапиянинг 5-кунида ПТВ $10,3 \pm 0,9$ сек*, 10-кунга келиб $12,2 \pm 1,0$ сек*** ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволаш COVID-19 3-гуруҳидаги беморларда эса даволашдан олдин $8,1 \pm 0,8$ сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ПТВ $12,3 \pm 1,1$ сек*, 10-кунга келиб $14,0 \pm 1,2$ сек*** ни ташкил этди.

ПТИни текшириш шуни кўрсатдики, Гепарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда 2-гуруҳдаги беморларда даволашдан олдин ПТИ $129 \pm 10\%$ бўлса, терапиянинг 5-кунида ПТИ $107 \pm 9\%$, 10-кунга келиб $96 \pm 7\%$ * ни ташкил этди. Эноксипарин билан антикоагулянт терапия

ўтказилганда ПТИни текширишда қуйидаги натижаларни берди: 2-гуруҳдаги беморларда даволашдан олдин ПТИ $131 \pm 1,1\%$ бўлса, даволаш фониди 5-кунга келиб ПТИ $93 \pm 8\%$ *, 10-кунга келиб $78 \pm 8\%$ *** ни ташкил этди. 3-гуруҳдаги беморларда эса Гепарин билан даволашдан олдин ПТИ $146 \pm 11\%$ бўлса, терапиянинг 5-кунида ПТИ $116 \pm 10\%$ *, 10-кунга келиб $98 \pm 8\%$ *** ни ташкил этди. 3-гуруҳдаги беморларда Эноксипарин билан эса даволашдан олдин $148 \pm 12\%$ бўлса, терапиянинг 5-кунида ПТИ $97 \pm 8\%$ *, 10-кунга келиб $85 \pm 7\%$ *** ни ташкил этди.

Иккала гуруҳларда ХНМни текшириш аналогик ўзгаришларни кўрсатди. Гепарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда 2-гуруҳдаги беморларда даволашдан олдин ХНМ $0,77 \pm 0,06$ бўлса, даволаш фониди 5-кунга келиб ХНМ $0,93 \pm 0,07$ *, 10-кунга келиб $1,04 \pm 0,09$ *** ни ташкил этди. 2-турдаги терапия бўлган Эноксипарин билан даво ўтказилганда ХНМни текширишда қуйидаги натижаларни берди: 2-гуруҳдаги беморларда даволашдан олдин ХНМ $0,75 \pm 0,6$ бўлса, эноксипарин билан даволаш фониди 5-кунга келиб ХНМ $1,06 \pm 0,1$ *, 10-кунга келиб $1,26 \pm 0,1$ *** ни ташкил этди. 3-гуруҳдаги беморларда эса Гепарин билан даволашдан олдин ХНМ $0,68 \pm 0,05$ бўлса, терапиянинг 5-кунида ХНМ $0,85 \pm 0,8$ *, 10-кунга келиб эса $1,01 \pm 0,09$ *** ни ташкил этди. 3-гуруҳдаги беморларда эса Эноксипарин билан даволашдан олдин $0,67 \pm 0,05$ бўлса, терапиянинг 5-кунида ХНМ $0,97 \pm 0,08$ *, 10-кунга келиб эса $1,16 \pm 1,0$ *** ни ташкил этди.

COVID-19 да даволаш фониди ТВни аниқлаш қуйидаги ўзгаришларни кўрсатди: Гепарин билан терапия ўтказилганда 2-гуруҳда даволашдан олдин ТВ $11,3 \pm 0,9$ сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ТВ $15,6 \pm 1,2$ сек*, 10-кунга келиб $20,9 \pm 1,6$ сек*** ни ташкил этди. Эноксипарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда ТВни текшириш қуйидаги натижаларни берди: 2-гуруҳдаги беморларда даволашдан олдин ТВ $11,2 \pm 1,0$ сек бўлса, эноксипарин билан даволаш фониди 5-кунга келиб ТВ $17,8 \pm 1,3$ сек*, 10-кунга келиб $25,0 \pm 1,9$ сек*** ни ташкил этди. Гепарин билан даволаш гуруҳида 3-гуруҳда эса даволашдан олдин $9,3 \pm 0,7$ сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ТВ $13,5 \pm 1,1$ сек*, 10-кунга келиб $18,4 \pm 1,8$ сек*** ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволашда 3-гуруҳдаги беморларда эса даволашдан олдин $9,4 \pm 0,7$ сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ТВ $15,6 \pm 1,4$ сек*, 10-кунга келиб $22,4 \pm 2,0$ сек*** ни ташкил этди.

2-гуруҳда даволаш схемаси бўйича Гепаринни қўллаш фибриноген миқдорининг яхшиланишига олиб келди. Даволашдан олдин фибриноген миқдори $4,65 \pm 0,55$ г/л бўлса, Гепарин билан даволашнинг 5-кунига келиб фибриноген $4,03 \pm 0,32$ г/л га тенг бўлди, 10 кунда эса фибриноген $3,26 \pm 0,23$ г/л ни ташкил этди. COVID-19 да даволаш схемаси бўйича Эноксипарин қўллаш фибриноген кўрсаткичининг 5-кундаёқ нормаланишига олиб келди. 2-гуруҳда даволашдан ол-

дин фибриноген $4,60 \pm 0,48$ г/л бўлса, даволашнинг 5-кунига келиб бу кўрсаткич $3,15 \pm 0,30$ г/л бўлса, 10 кунда эса фибриноген $2,66 \pm 0,22$ г/л ни ташкил этди.

3-гуруҳда Гепарин билан даволашдан олдин фибриноген миқдори $6,12 \pm 0,70$ г/л бўлса, Гепарин билан даволашнинг 5-кунига келиб фибриноген $5,23 \pm 0,41$ г/л га тенг бўлса, 10 кунда эса фибриноген $4,82 \pm 0,33$ г/л ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволанган 3-гуруҳда даволашдан олдин фибриноген миқдори $6,17 \pm 0,65$ г/л бўлса, Эноксипарин билан даволашнинг 5-кунига келиб фибриноген $4,31 \pm 0,35$ г/л га тенг бўлса, 10 кунда эса фибриноген $3,78 \pm 0,35$ г/л ни ташкил этди.

D-димер тромб парчаланиш махсулоти бўлиб, COVID-19 да ошганлиги аниқланиб, 2-гуруҳда даволашдан олдин D-димер 481 ± 31 нг/мл бўлса, Гепарин билан даволаш фониди 5-кунда 355 ± 38 нг/мл, 10-кунда эса 273 ± 26 нг/мл ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволашдан олдин 2-гуруҳ беморларида D-димер 485 ± 33 нг/мл бўлса, даволаш фониди эса 5-кунда 314 ± 32 нг/мл, 10-кунда эса 218 ± 20 нг/мл эканлиги аниқланди. 3-гуруҳда даволашдан олдин D-димер 667 ± 46 нг/мл бўлса, Гепарин билан даволаш фониди 5-кунда 409 ± 39 нг/мл, 10-кунда эса 276 ± 25 нг/мл ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволашдан олдин D-димер 663 ± 50 нг/мл бўлса, терапия фониди эса 5-кунда 374 ± 32 нг/мл, 10-кунда эса 218 ± 20 нг/мл эканлиги аниқланди.

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, Эноксипарин билан даволаш Гепарин билан даволашга нисбатан коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини нормаллаштиришда анча самарадор бўлди. Шу билан бирга, Эноксипарин билан даволашда D-димер, ферритин миқдори самаралироқ ўзгарди.

Хулосалар:

1.COVID-19 беморларда гемостазда кузатиладиган гиперкоагуляция номутаносибликларни олдини олиш, асоратларини камайтириш, антикоагулянт терапия самарадорлигини ўрғаниш билан яқунлашга эришилади.

2.COVID-19 Эноксипарин билан даволаш Гепарин билан даволашга нисбатан коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини нормаллаштиришда анча самарадор бўлди.

АДАБИЁТЛАР

1. Голдобин В.В. Атеротромботический инсульт: клинические показатели и параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов в остром периоде // Саратовский научно-медицинский журнал.—2012.—Т.8.—№4.—С.954–957.

2. Львова О.А. и др. Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.— 2013.— №25.— С.50–55.

3. Овсянникова А.Н. и др. Клинико-генетическая характеристика больных ишемическим инсультом молодого и среднего возраста // Ульяновский медико-биологический журнал.— 2016.— №3.— С.48–58.

4. Järemo P., Eriksson-Franzen M., Milovanovic M. Platelets, gender and acute cerebral infarction. // JTranslMed.— 2015.— №13.— P.267.

5. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Characteristics of Coagulation Hemostasis in Corona Virus Infection // Jundishapur journal of Microbiology.—2022.—No2(15).— С.453–460.

6. Xu X., Barth R.F., Buja L.M. A call to action: the need for autopsies to determine the full extent of organ involvement associated with COVID-19 infections. CHEST. 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.060.

EVALUATION OF THE ANTICOAGULANT EFFECTIVENESS AND COMPLICATIONS OF HEPARIN AND ENOXIPARIN IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

SUMMARY. *The purpose of this study was to evaluate the efficacy of anticoagulant therapy in COVID-19 patients.*

Materials and methods. *Clinical trials were conducted in 2021 at the COVID-19 treatment department of the Comprehensive Medical Center in Khorezm region. A total of 187 patients with COVID-19 were examined. Diagnostic indicators were obtained from "Temporary Recommendations for the Treatment of Patients with Coronavirus Infection" for the diagnosis of COVID-19 patients. Research results. Moderate and severe cases of COVID-19 indicate hypercoagulability through decreased levels of APTT, PT, TT, INR, increased PI and fibrinogen. Increased levels of D-dimer were observed in patients with moderate and severe COVID-19. Implementing a complex treatment with low molecular weight heparin in coronavirus infection effectively mitigated hypercoagulability.*

Results: *Treatment with Enoxiparin for COVID-19 was more effective in normalizing parameters of coagulation hemostasis compared to treatment with Heparin.*

Key words: *COVID-19, APTT, PT, TV, INR fibrinogen, D-dimer*

ИФА – МЕТОД В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДОНОРОВ

Саматова Лобар Дилмуродовна – ассистент
Бобожонова Шохиста Давронбековна – ассистент
Мусаков Мирзохид Сабитджанович – ассистент
Тошкент Тиббиёт Академияси (Тошкент, Ўзбекистон)

РЕЗЮМЕ. Цель исследования. Изучение роли и преимущества ИФА – метода при диагностике и мониторинге цитомегаловирусной инфекции.

Материалы и методы. Для данного исследования была выделена сыворотка крови 90 доноров, добровольно сдавших кровь с октября по ноябрь 2022 года в Республиканском центре переливания крови МЗ РУз.

Результаты. Анализ состоит из тест-систем и указывает на наличие иммунитета к цитомегаловирусной инфекции. По результатам из 90 доноров 66 мужчин и 24 женщины. Доноры были в возрастной группе от 18 до 60 лет. В нашем исследовании общая серопозитивность на цитомегаловирус составила 90 (100%) для антител IgG.

Обсуждение. В данном исследовании мы проанализировали частоту цитомегаловирусной инфекции среди доноров Республиканского центра переливания крови. Это открытие полезно для понимания распространенности цитомегаловирусной инфекции среди доноров.

Вывод. Иммуноферментный анализ (ИФА) – это ценный инструмент в диагностике и мониторинге цитомегаловирусной инфекции. Его высокая чувствительность и специфичность, а также способность различаться между разными стадиями инфекции, делают его незаменимым при управлении этой инфекцией.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, иммуноферментный анализ, донорство, тест-система, мониторинг.

ДОНОРЛАРДА ЦИТОМЕГАЛОВИРУС ИНФЕКЦИЯСИНИ ТАШҲИСЛАШ ВА МОНИТОРИНГ ҚИЛИШДА ИФА – УСУЛИ

ХУЛОСА. Тадқиқот мақсади. Цитомегаловирус инфекциясини ташҳислаш ва мониторинг қилишда ИФА усулининг роли ва афзалликларини ўрганиш.

Материал ва услублар. Ушбу тадқиқот учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Республика қон қуйиш марказида 2022 йил октябрь - ноябрь ойларида ихтиёрий қон топширган 90 нафар донордан қон зардоби ажратиб олинди.

Натижалар. Таҳлил тест системаларидан иборат бўлиб, цитомегаловирус инфекциясига қарши иммунитет мавжудлигини кўрсатади. Натижаларга кўра, 90 нафар донордан 66 нафари эркак ва 24 нафари аёллардир. Донорларнинг ёш кўрсаткичи 18-60 ёшни ташкил этди. Бизнинг тадқиқотимизда цитомегаловирус учун умумий серопозитивлик IgG антикорлари учун 90 нафар (100%) эканлиги аниқланди.

Муҳокама. Ушбу тадқиқотда биз Республика қон қуйиш марказида донорлари орасида цитомегаловирус инфекциясининг учраш частотасини таҳлил қилдик. Бу изланиш донорлар ўртасида цитомегаловирус инфекциясининг тарқалганлик даражасини тушуниш учун фойдалидир.

Хулоса. Иммунофермент таҳлил (ИФА) – бу ЦМВИ ни ташҳислаш ва мониторинг қилишда бебаҳо воситадир. Унинг юқори сезувчанлиги ва ўзига хослиги, шунингдек инфекциянинг турли босқичларини фарқлай олиш қобилияти уни бу инфекцияни бошқаришда алмаштириб бўлмайдиган услуга айлантиради.

Калит сўзлар: цитомегаловирус инфекцияси, иммунофермент таҳлил, донорлик, тест-система, мониторинг.

Кириш. Сўнгги 10 йил ичида янги технологияларни такомиллаштириш гемотрансмиссив инфекцияларни ташҳислаш имкониятларини оширишга ёрдам берди. Трансфузиологиянинг асосий шартларидан бири қон қуйиш терапияси учун замонавий сифат ва хавфсизлик талабларига жавоб берадиган қон компонентларини тайёрлаш ва қуйишдир [3]. ЖССТ тавсиясига мувофиқ, инфекцияларга текширилмаган донорлар қони ишлатилиши ман этилади. Гемот-

рансмиссив инфекциялар орасида TORCH – гуруҳидаги инфекциялар (Andre J. Nahmias, 1971): Т (Toxoplasmosis - токсоплазмоз), О (Other diseases - бошқа инфекциялар, яъни сувчечак, ўраб олувчи темиртки, хламидиоз, гонококкли инфекция, листериоз и б.қ.), R (Rubella - қизилча), С (Cytomegalia - цитомегаловирусли инфекция - ЦМВИ) ва Н (Herpes simplex – оддий герпесни 1 ва 2 типлари чақирган инфекциялар) муҳим ўрин эгаллайди [4]. TORCH инфекцияларининг ўзига

хос хусусиятлари: касаллик клиник белгилари намоен бўлмасдан организмда қўзғатувчининг умр бўйи сақланиб қолиши, аҳолининг барча гуруҳлари орасида кенг тарқалиши, тегишли клиник сипмтомларнинг йўқлиги, трансплацентар берилувчанликнинг юқори хавфи, организмда химоя кучлари пасайиб, иммунитет заифлашганда латент инфекциянинг кўзиши, лаборатор диагностикада стандартларнинг йўқлиги, олинган натижаларнинг интерпретацияси қийинлигидан иборат [1]. TORCH – гуруҳидаги инфекцияларга кирувчи ЦМВИ цитомегаловирус (ЦМВ) томонидан чақирилган касаллик бўлиб, айниқса иммун тизими заиф беморларда муҳим тиббий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. ЦМВИ да аниқ ва ишончли диагностиканинг аҳамиятини ортиқча баҳолаб бўлмайди. Ушбу инфекцияни аниқлаш учун кенг қўлланиладиган усуллардан бири иммунофермент таҳлилдир (ИФА). ЦМВИ диагностикасида ИФА усулининг роли қуйидагилардан иборат: 1.Юқори сезувчанлик ва ўзига хослик. ИФА усули ЦМВИ ни ташхислаш учун жуда сезгир ва ўзига хос усулдир. У организмда ЦМВга жавобан антитанача борлигини аниқлаш имконини беради, яъни инфекциянинг мавжудлиги аниқ; 2.Бирламчи ва қайта активланган инфекция диагностикаси. ИФА усули бирламчи ёки қайталанган инфекцияни аниқлаб бера олади, чунки уларни даволашда ёндашув турлича бўлиши мумкин; 3.Даволаш мониторинги. ИФА усули антивирус даво самарадорлигини назорат қилиш учун ҳам қўлланилади, яъни турли антитаначалардаги ўзгаришлар тестлар кетма-кетлигида аниқланиб, даво самарадорлигини оширишга ёрдам беради; 4.Иммун хавфни баҳолаш. ИФА усули тиббий ёрдамни режалаштириш ва касаллик ривожланиш хавфини ошганлигини, яъни иммун хавфни баҳолаш учун муҳим; 5.Эпидемиологик тадқиқодларда қўлланилиши. ИФА усули ЦМВИ эпидемиологиясини ўрганишда ҳам кенг қўлланилади, чунки у аҳоли орасида инфекцияни тарқалганлигини аниқлаш имконини беради. ЦМВ инфекциясининг қон ёки аъзолар трансплантацияси орқали юқиши юқори, яъни ЦМВ тана суюқликлари билан контактда бўлганда юқади [5]. ЦМВ киришига жавобан организмда қайта иммун ўзгариш ривожланади. Инкубацион давр 15 кундан то 3 ойгача. Ушбу инфекцияда стерил бўлмаган иммунитет пайдо бўлади (яъни вирус тўлиқ йўқолмайди). ЦМВИ да иммунитет беқарор ва секин. Экзоген вирус қайта инфекцияланиши ёки яширин инфекция қайта фаоллашиши мумкин. Танадаги узоқ муддатли турғунлик туфайли вирус беморнинг барча қисмлардаги иммун тизимида таъсир қилади. Организмнинг химоя реакцияси энг аввало ЦМВ га қарши ўзига хос Anti-CMV-IgM ва Anti-CMV-IgG антитаначалари ҳосил бўлади. Специфик антитанача хужайра ичидаги вируснинг лизиси учун жавобгардир, шунингдек унинг

хужайра ичидаги репликациясини ёки хужайрадан хужайрага тарқалишини тормозлайди. Бирламчи инфекциядан кейин бемор зардобида ЦМВ ички протеинлари (p28, p65, p150) билан таъсирланадиган антитаначалар мавжуд бўлади. Соғайган одамлар зардобида асосан сиртки гликопротеинлар билан таъсирланадиган антитаначалар бўлади. Энг катта диагностик аҳамиятга эга бўлган IgM нинг аниқланиши жараённинг фаоллик кўрсаткичи бўлиб, у касалликнинг ўткир кечиши, қайта инфекцияланиш, суперинфекция ёки қайталанишдан далолат беради. Илгари серонегатив беморда Anti-CMV-IgM антителоларининг пайдо бўлиши бирламчи инфекцияни кўрсатади. Инфекция эндоген қайталанганда IgM антителолари тартибсиз шаклланади ёки умуман йўқ бўлиши мумкин. Anti-CMV-IgG антителолари ҳозирги ёки ўтмишдаги ЦМВИ ни аниқлатади. IgG ни аниқлаш, шунингдек бирламчи ЦМВИни аниқлаш, инфекция клиник белгилари бўлган беморларни динамикасини кузатиш ва ретроспектив диагностика қилишга ёрдам беради. Оғир ЦМВИ, шунингдек ҳомиладорлар ва ёш болаларда ЦМВ га қарши антитанача ишлаб чиқарилиши секинлашади. Бу паст концентрациядаги специфик антитаначани аниқлаш ёки мусбат антитанача динамикасининг йўқлиги билан намоен бўлади. Шундай қилиб TORCH комплекси серологик диагностикаси учун сезгир ва специфик тест бу ИФА усулидир [6].

Тадқиқот мақсади. Республика қон қуйиш марказидаги донорлар популяциясида TORCH инфекцияларини серологик тарқалишини ўрганиш.

Материал ва услублар. Ушбу тадқиқот учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Республика қон қуйиш марказида 2022 йил октябрь - ноябрь ойида ихтиёрий қон топширган 90 нафар донор қон зардоби ажратиб олинди. TORCH инфекцияси мавжудлигини аниқлаш учун қон зардобини DS-IFA-ANTI-CMV-G (серия: 052102, ОПКср=0,064, ОПК+=4,1, ОПКкрит=0,064+0,300-10%=0,327) тест системаси (Ишлаб чиқарувчи: ООО НПО “Диагностик системалари” Нижний Новгород) дан фойдаланилган ҳолда иммунофермент анализ (ИФА) ўтказилди ва қон зардобидаги специфик антитанача IgG (иммуноглобулин G) аниқланди. Юқорида кўриниб турибдики, Anti-CMV-IgG антитана титри 0,327 МЕ/мл дан юқори бўлса, ижобий деб топилди. Олинган натижалар тўғрилигини аниқлаш мақсадида 6 та контроль гуруҳлар ҳам баҳоланди. Тестнинг сезгирлиги 100%, ўзига хослиги 99,6% эканлиги аниқланди. 96 панелдаги серопозитив ва серонегатив таҳлиллар қиёсий таққосланди.

Натижалар. Анализ тест системадан иборат бўлиб, ЦМВИ га иммунитет бор ёки йўқлигидан далолат беради. Олинган натижаларга асосан 90 нафар донорнинг 66 нафари эркак

ва 24 нафари аёллардир. Донорларнинг ёш кўрсаткичи 18-60 ёшни ташкил этди. 90 нафар донорнинг барчасида (100%) ЦМВ серопозитив-

лиги аниқланди. Серопозитив ЦМВ донорларининг 66 (73,3%) нафарини эркак ва 24 (26,7%) нафарини аёллар ташкил этди (1-жадвал).

Донорларни жинси бўйича демографик тавсифи 1 – жадвал

TORCH ин- фекцияси	Positive				Жами		Negative			
	Эркак		Аёл				Эркак		Аёл	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
CMV	66	73,3	24	26,7	90	100	-	-	-	-

Муҳокама. Ушбу тадқиқотда биз Республика қон қуйиш марказида донорлар ўртасида ТОРЧ гуруҳидаги ЦМВ инфекциясининг учраш частотасини таҳлил қилдик. Бу изланиш донорлар ўртасида ТОРЧ инфекцияларининг тарқалганлик даражасини тушуниш учун фойдалидир. IgG антитанасининг мавжудлиги (маълум бир касалликка) узоқ давом этган инфекцияни ва унга қарши иммунитет шаклланганини кўрсатади. Зарарлангандан сўнг IgG организмда бир умр сақланади ва бу инфекциялар билан касалланишдан ҳимоя қилади. Турли омиллар туфайли дунёнинг аксарият минтақаларида ТОРЧ инфекцияларининг аниқ тақсимланиши ҳалигача номаълум [7]. Ушбу тадқиқотдаги донорларда серопозитив юқори хавф нисбати ЦМВда 100% ни ташкил этди.

ЦМВ инфекцияси кенг тарқалган бўлиб, серопревалентлик кўрсаткичлари 40-49 ёшда 65% дан то 80 ёш ва ундан юқориларда 91 % гача, айниқса иммунитет заиф бўлганларда аста-секин ошиб боради [2]. Ушбу патоген оғир асоратлар билан боғлиқ бўлиб, ўсишнинг кечикиши, сариклик, гепатоспленомегалия ва интрацеребрал шикастланишларга олиб келиши мумкин. Жорий тадқиқотда 100% Anti-CMV-IgG антитело-лари аниқланди.

Хулоса. ИФА – бу ЦМВИ ни ташхислаш ва мониторинг қилишда бебаҳо воситадир. Унинг юқори сезувчанлиги ва ўзига хослиги, шунингдек инфекциянинг турли босқичларини фарқлай олиш қобилияти уни бу инфекцияни бошқаришда алмаштириб бўлмайдиган услуга айлантиради. ЦМВИ ли донор қони трансфузияси хавфсизлиги айниқса, иммунитетни заиф беморларда муҳим масала бўлиб қолмоқда. Диагностика, мониторинг ва хавфсизлик қатъий тартибга солиниши ва ЦМВ юқиш хавфини минималлаштириш ва барча трансфузия қабул қилувчилар учун юқори даражадаги хавфсизликни таъминлаш учун турли стандартлар ва кўрсатмаларга мувофиқ амалга оширилиши керак. Шунинг учун доимо трансфузион мониторинг ўтказиш ва хавфсизликни таъминлаш керак. Бунинг учун: 1. Донор мониторинги ўтказилади, яъни донорлар ЦМВ инфекциясига мунтазам текширилади ва кейинги тестлар тасодифан юқтирган донорларни аниқлашга, ҳамда вирус юқишини олдини олишга ёрдам беради. 2. Донор таркибий

қисмлари карантини, яъни донор қони фойдаланишга чиқарилишдан олдин, айниқса, ЦМВИ га шубҳа бўлса, жорий вақт учун карантинга олиниши мумкин. 3. Филтрлардан фойдаланиш: қонни қайта ишлашнинг баъзи усуллари вируслар ва бошқа юқумли воситаларни олиб ташлашни назорат қилувчи филтрлардан фойдаланишади. 4. Қабул қилувчилар скрининги: Трансфузиядан сўнг трансфузион манбаларда ЦМВ бор-йўқлигига текширилади ва назорат қилинади, бу эса ўз навбатида инфекцияни ёки вирусни қайта фаоллашишини аниқлаб беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Саматова Л.Д., Бобожонова Ш.Д. Авидность при TORCH-инфекции // Клиник тиббиётда замонавий муаммолар ва инновацион ёндашув: Халқаро илмий-амалий анжумани тезислар тўплами. Тошкент, 28.04.2023 -Б. 171-172.)
2. Старас С.А., Доллард С.К., Рэдфорд К.В., Фландерс В.Д., Пасс РФ, Кэннон М.Дж.: Серопревалентность цитомегаловирусной инфекции в США, 1988-1994 гг. Клиническая Инфекция Дис. 2006, 43:1143-51. 10.1086/508173.
3. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Violations of coagulative hemostasis in patients with liver cirrhosis of the viral etiology // //European science review. – 2018. – № 7-8. – С. 128-130).
4. Samatova L.D., A.B. Saidov, Sh.D. Bobozhonova and Kh.R. Kuchkarova. Frequency of TORCH infection among the donor population in the republican center for blood transfusion //E3S Web of Conferences 381, 01095 (2023) <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202338101095> AQUACULTURE 2022.)
5. Sat Sharma, MD, FRCPC, Professor and Head, Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, University of Manitoba; Site Director, Respiratory Medicine, St. Boniface General Hospital. 2006.
6. Stern H, Tacker SM. A prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy. BrMed J. 1973;2(5861):268-270.
7. Y. Qi, S. Zhu, C. Li et al., "Seroepidemiology of TORCH antibodies in the reproductive-aged women in China," *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 254, pp. 114-118, 2020.

ELISA METHOD IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN DONORS

SUMMARY. Purpose of the study. Studying the role and advantages of ELISA - a method in the diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection.

Materials and methods. For this study, blood serum was isolated from 90 donors who voluntarily donated blood from October to November 2022 at the Republican Blood Transfusion Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Results. The analysis consists of test systems and indicates the presence of immunity to cytomegalovirus infections. According to the results, out of 90 donors, 66 are men and 24 are women. The donors were in the age group from 18 to 60 years. In our study, the overall seropositivity for cytomegalovirus was 90 (100%) for IgG antibodies.

Discussion. In this study, we analyzed the frequency of cytomegalovirus infections among donors of the Republican Blood Transfusion Center. This finding is useful for understanding the prevalence of cytomegalovirus infections among donors.

Conclusion. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is a valuable tool in the diagnosis and monitoring of cytomegalovirus infection (CMVI). Its high sensitivity and specificity, as well as its ability to differentiate between different stages of infection, make it indispensable in the management of this infection.

Key words: Cytomegalovirus infection, enzyme immunoassay, donation, test system, monitoring.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АГОНИСТОВ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

Байматова Нигора Алишеровна - врач гематолог

Турсунова Нигора Абдувалиевна – к.м.н.

Ибрагимова Гульчехра Мансуровна – заведующая КДО

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель: Оценка эффекта терапии агонистами тромбopoэтиновых рецепторов у пациентов с ИТП в амбулаторных условиях.

Методы: Обзор опубликованных клинических рекомендаций и публикаций, сбор и оценка клинических данных пациентов с ИТП, обратившихся в клинико-диагностическое отделение.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцит, тромбopoэтины.

IMMUN TROMBOCITOPENIK PURPURASI BO'LGAN BEMORLARGA TROMBOPOETIN RETSEPTORLARI AGONISTLARINI QO'LLASH TAJRIBASI.

XULOSA. Maqsad: Ambulatoriya sharoitida ITP bilan og'riqan bemorlarda trombopoietin retseptorlari agonistlari bilan terapiya ta'sirini baholash

Usullari: Nashr etilgan klinik ko'rsatmalar va nashrlarni ko'rib chiqish, klinik diagnostika bo'limiga murojaat qilgan ITP bilan kasallangan bemorlarning klinik ma'lumotlarini to'plash va baholash.

Kalit so'zlar: Immunitrombocitopenik purpura, trombocit, trombopoietinlar.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) - заболевание в основе которого лежит иммуно-опосредованное снижение тромбоцитов в крови. Так как не существует четких критериев постановки диагноза, ИТП является диагнозом исключения, и чтобы выставить этот диагноз необходимо провести комплекс обследований, которые помогут в исключении вирусных, иммунных, опухолевых заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией [1,4,17].

ИТП считается самой распространённой иммунной гемопатией в любом возрасте, и частота ее развития 16-32 на 1 млн населения в год [13,11].

Распределение больных ИТП в РФ по возрасту составляет: до 30 лет -- 19,8% больных, от 30 до 40 лет -- 16,2%, от 41 до 50 лет -- 12,8%, от 51 до 60 лет -- 20,4%, от 61 до 70 лет -- 23%, старше 70 лет -- 7,8% больных. ИТП не имеет географических особенностей. Женщины болеют в 2-3 раза чаще, чем мужчины [5].

Международная рабочая группа по ИТП рекомендует разделять заболевание на следующие клинические фазы [24]:

- Впервые выявленная ИТП (диагностируется в первые три месяца после постановки диагноза)
- Персистирующая ИТП (сохраняется в течение 3-12 месяцев)
- Хроническая ИТП (протекает более 12 месяцев)
- Рефрактерная ИТП (при неудаче спленэктомии)

Этиология ИТП не выяснена, пусковым механизмом начала заболевания могут быть перенесённые вирусные инфекции, беременность, стресс, вакцинация, оперативные вмешательства, приём лекарственных препаратов и т.п.

Заболевание характеризуется выработкой IgG антител к гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов, в основном к ГП IIb/IIIa, реже к другим, и формированием комплекса антиген-антитело, фиксирующегося своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fc γ -рецепторам макрофагов и дендритических клеток ретикулоэндотелиальной системы. Мегакариоциты также являются мишенью для аутоантител. Разрушение патологического комплекса антиген-антитело происходит в основном в селезёнке, реже в печени и лимфатических узлах.

При ИТП выявляется изолированная тромбоцитопения ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$ с или без геморрагического синдрома [1].

Клиническая картина проявляется геморрагическим синдромом, возникающем спонтанно или после механического воздействия, зачастую несоответствующим уровню травматизации. Может проявляться высыпаниями на коже и слизистых оболочках полости рта, конъюнктиве (петехии, гематомы, экхимозы), носовыми и десневыми кровотечениями, маточными и желудочно-кишечными кровотечениями или гематурией. На фоне частых и обильных кровотечений может также возникать анемический синдром, который характеризуется слабостью, утомляе-

мостью, одышкой и сердцебиением при физической нагрузке и т.д.

Частота жизнеугрожающих кровоизлияний не превышает 0,5% [1].

Большинство диагностических методов, проводятся не с целью подтверждения иммунного происхождения заболевания, а с целью исключения заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией.

Большие надежды возлагались на более специфичные методы исследований, которые потенциально могли бы быть информативны.

Например, антигенспецифичные методы, применяемые для выявления антител к тромбоцитам, имеют чувствительность около 49–66%, специфичность 78–92% и диагностическую ценность 80–83% [6].

Основная цель терапии ИТП - купирование геморрагического синдрома и повышение количества тромбоцитов до безопасного уровня [3-4,9-10,14,17,19-20,23].

Безопасным считается количество тромбоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$, этого уровня достаточно для поддержания хорошего качества жизни пациента без эпизодов спонтанных кровотечений.

Уровень тромбоцитов ниже $10,0 \times 10^9/\text{л}$ может быть опасен возникновением жизнеугрожающих кровотечений, в связи с чем рекомендуется рассмотреть вопрос о начале лечения.

Важно помнить, что главным показанием начала терапии является выраженность клинической картины, т.е. геморрагического синдрома, а не количество тромбоцитов в периферической крови. Лечение должно быть основано на индивидуальном подходе с учетом преморбидного фона пациента, возраста, образа жизни, ранее проводимого лечения и его осложнений, а также ответа на предыдущую терапию [3,9,11,13,17].

При впервые диагностированной ИТП с тромбоцитопенией более $30 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии или незначительном количестве геморрагий патогенетическая терапия не показана. Такие пациенты нуждаются в наблюдении и приеме ангиопротективной терапии [7].

Терапия 1-й линии:

Глюкокортикостероиды (ГКС) и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) увеличивают количество тромбоцитов при ИТП, прежде всего за счет уменьшения их иммуно-опосредованного разрушения. Но несмотря на высокий уровень первоначальных ответов на кортикостероидную терапию ремиссию более 5 лет удается добиться у 15–20% пациентов.

Ответ на терапию ВВИГ наступает быстрее, чем от ГКС, а длительность его варьирует от 1 до 4 недель. Поэтому ВВИГ предпочтительнее использовать при массивных кровотечениях или при необходимости проведения экстренного хи-

рургического вмешательства, а также в тех ситуациях, в которых применение ГКС может усугубить течение основного заболевания (сахарный диабет, гипертония).

Терапия 2-й линии:

Спленэктомия проводится у тех пациентов, у которых не была достигнута ремиссия или после потери ответа на ГКС и ВВИГ, а также при невозможности их использования. В 75–85% случаев достигается ответ после спленэктомии, но уже спустя 5–10 лет у 23–40% наступает рецидив [16].

Именно поэтому в последние годы ведется интенсивный поиск препаратов, которые могли стимулировать продукцию тромбопоэтина – лиганда для тромбопоэтиновых рецепторов на мегакариocyтах и тромбоцитах [8,12,18,15,21-22].

Препарат элтромбопаг (торговое название в России, Европе и большинстве других стран – Revolade / Револейд, в США – Promacta, фармацевтическая компания GlaxoSmithKline) – первый пероральный непептидный агонист рецепторов тромбопоэтина. В ноябре 2008 г. препарат был разрешен к применению FDA в США, а в декабре 2009 г. – в России и Европе.

Тромбопоэтины (элтромбопаг, ромиплостим и аватромбопаг) при ИТП дают до 80% ответа. Существует риск тромбоза, который существенно возрастает, если пациент принимает оральные контрацептивы, имеет антифосфолипидные антитела или другие протромботические проблемы.

За 9 месяцев 2023 года в Республиканском центре гематологии взято на диспансерный учет 104 пациента с впервые установленным диагнозом ИТП, из них мужчин 26 (25%), женщин 78 (75%). Соотношение заболевших мужчин к женщинам 1:3.

В исследуемую группу вошли 17 пациентов, из них 15 (88,2%) пациентки женщины и 2 (11,8%) мужчины. Возраст пациентов от 25 лет до 66 лет, средний возраст пациентов 46,8 лет. Пациентам с персистирующей и хронической ИТП по показаниям назначался препарат из группы агонистов тромбопоэтиновых рецепторов в дозировке 50 мг в сутки (Револейд 25 мг, Элабаде 50 мг) в течении 2–4 недель. До начала терапии среднее количество тромбоцитов крови было $26,12 \times 10^9$, при подсчете по Фонио $22,72 \times 10^9$, средний уровень гемоглобина составлял 111,5 г/л, количество эритроцитов $4,13 \times 10^{12}$, количество лейкоцитов $8,03 \times 10^9$.

В динамике на фоне приема препарата количество тромбоцитов увеличилось в среднем до $81,52 \times 10^9$, по Фонио до $80,83 \times 10^9$, средний уровень гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов остался практически на исходном уровне (таб 1.)

При этом у 6 пациентов из 17 наблюдалась явная положительная динамика роста количества тромбоцитов, а у 8 пациентов эффекта от

приема препарата в дозе 50 мг в сутки не было отмечено.

В ситуациях, когда не наблюдается ответа от приема агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, при геморрагическом синдроме I-II степени возможна элевация дозы применяемого препарата с дальнейшим наблюдением в динамике, в случаях с выраженными клиническими симпто-

мами необходимо рассмотреть вопрос о переходе на другую линию терапии.

Вывод: внедрение в гематологическую практику агонистов тромбопоэтиновых рецепторов позволило добиться значимого улучшения состояния здоровья у пациентов с хронической ИТП, ранее получавших 1 и 2 линии терапии, и имевших рецидивирование геморрагического синдрома вследствие тромбоцитопении.

Таб. 1

№	анализ до	Er	Hb	Ley	Tr	Tr по Фолио	анализ после	Er	Hb	Ley	Tr	Tr по Фолио
1	07.04.2023	3,48	101	8,59	15	1	20.04.2023	3,77	108	6,88	134	
2	24.03.2023	4,99	121	7,46	24	1	11.04.2023	4,97	119	11,03	160	178,9
3	28.09.2022	5,16	128	6,21	11	10,2	10.10.2022	5,37	127	7,45	14	10,7
4	10.02.2023	4,13	111	8,41	4	8,2	11.03.2023	4,26	108	8,05	2	8,4
5	24.07.2023	4,41	119	11,12	43		19.08.2023	4,4	110	8,8	21	
6	21.07.2022	2,88	72	6,9	5		03.08.2022	1,44	31	9,29	1	1
7	01.03.2023	4,01	118	9,83	38		13.03.2023	4,12	120	11,01	459	288,4
8	08.04.2023	4,27	117	4,75	1	1	20.04.2023	4,19	113	6,28	37	67,04
9	19.08.2023	3	114	10,81	135	138	09.09.2023	3,23	121	16,87	91	96,9
10	25.07.2022	4,63	91	7,27	70		11.08.2022	5,21	104	6,82	9	
11	17.07.2023	4,59	144	6,33	10	13,5	15.08.2023	4,98	152	7,11	66	129,48
12	05.07.2023	4,26	120	12,91	26		29.07.2023	4,95	134	4,95	49	
13	26.07.2023	2,63	66	9,1	6		14.08.2023	3,56	76	9,37	156	178
14	04.07.2023	4,48	121	6,15	35	44,8	25.07.2023	4,32	122	7,46	166	
15	14.02.2023	4,23	121	6,08	10	12,6	14.03.2023	3,57	104	5,1	8	1
16	14.09.2023	4,65	118	7,39	6	18,6	22.09.2023	4,59	118	6,86	10	9,1
17	06.09.2023	4,35	113	7,21	5	1	23.09.2023	4,07	107	6,62	3	1

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. М.: Нью Мун; 2014.

2. Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И., Пустовая Е.И., Колосова Е.Н., Рядненко А.А. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Терапевтический архив. 2011; 4: 60--5.

3. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В., Чагорова Т.В., Давыдкин И.Л., Сычева Т.М. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. Онкогематология. 2013; 2:61-9.

4. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г., Афанасьев Б.В., Поспелова Т.И., Зарицкий А.Ю. и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология. 2010; 3: 36-45.

5. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Volodicheva E.M., Kolosheynova T.I., Kalinina M.V., Zotina E.N., et al. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in adults in one region of Russia. Blood. 2016;

6. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. Blood. 1996;88:194-201.

7. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br. J. Haematol. 2003; 120(4): 574--96

8. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. N Engl J Med 2006;355:1672-81. [Erratum, N Engl J Med 2006;355:2054.]9. Clines D.B., Bussel J.B. How I treat ITP. Blood. 2005; 106(7): 2244--51.

10. Fogarty P. Chronic ITP in adults: epidemiology and clinical presentation. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2009; 23(6): 1213--21. doi: 10.1016/j.hoc.2009.08.004.

11. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood. 1999;94:909-13.

12. Geddis AE, Linden HM, Kaushansky K. Thrombopoietin: a pan-hematopoietic cytokine. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:61–73.
13. George JN, El-Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In *Williams Hematology*, ed. E Beutler, MA Lichtman, BS Coller, TJ Kipps, 1995; pp. 1315–55. New York: McGraw-Hill.
14. Gernsheimer T., McCrae K.R. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr. Opin. Hematol.* 2007; 14(5): 574--80
15. Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 2002;100:3457–69.
16. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 1997;126:307–14.
17. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L.Jr., Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(16): 4190--207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
18. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klune M, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531 a novel, thrombopoiesis stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J. Haematol* 2006;135:547–53.
19. Provan D., Stasi R., Newland A.S., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussell J.B., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115(2): 168--86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
20. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood.* 2009; 113(11): 2386--93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
21. Vainchenker W, Debili N, Methia N, Mouthon MA, Wendling F. Hematopoiesis and its regulation: comparison between erythropoiesis and megakaryocytopenias. *Bull Acad Natl Med* 1994; 178:753–78.
22. von dem Borne A, Folman C, van den Oudenrijn S, Linthorst G, de Jong S, de Haas M. The potential role of thrombopoietin in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002;16:57–9.
23. Webert K.E., Mittal R., Sigouin C., Heddle N.M., Kelton J.G. A retrospective, 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003; 102(13): 4306--11.
24. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg Med.* 2022;14:25-34.

EXPERIENCE OF USING THROMBOPOEITIN RECEPTOR AGONISTS IN PATIENTS WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

SUMMARY. Purpose: To evaluate the effect of therapy with thrombopoietin receptor agonists in patients with ITP in outpatient settings

Methods: Review of published clinical guidelines and publications, collection and assessment of clinical data from patients with ITP presenting to the clinical diagnostic department.

Key words: Immune thrombocytopenic purpura, platelets, thrombopoietins.

ДОНОР ҚОНИНИНГ АЛТ ФЕРМЕНТИ БЎЙИЧА ЯРОҚСИЗЛИГИ ТАҲЛИЛИ**Саидов Аълонур Бахтинурович** – т.ф.н.**Исмаилова Зулфия Абдуфаттаховна** – т.ф.н.**Миняева Фатима Альфатовна** – бўлим бошлиғи

Республика қон қуйиш маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Мадолимов Абдубанноп Мухаммаджанович - мустақил изланувчиси

Фарғона Жамоат саломатлиги тиббиёт институти (Фарғона, Ўзбекистон)

Хулоса. Республика қон қуйиш марказида охириги 5 йил ичида АЛТ ферментининг юқорилиги сабаб яроқсиз бўлиб йўқ қилинган қон компонентлари таҳлил қилинди. Натижалар шуни кўрсатдики, йилдан йилга донор қонининг АЛТ бўйича яроқсизлиги камайиб бормоқда, шу билан бирга абсолют ва нисбий яроқсизлик фоиз нисбати ҳам ўзгариб, 5 йил давомида 1:1 нисбатдан деярли 9:1 нисбатига ўзгарди. АЛТ бўйича абсолют ва нисбий яроқсизликка асосан эркак донорлар сабаб бўлмоқда (93-94%). АЛТ бўйича абсолют ва нисбий яроқсизлик стационар ва мобил шароитларда тенг нисбатда аниқланмоқда. АЛТ бўйича абсолют ва нисбий яроқсизлик мос равишда 7,8% ва 5,2% ҳолатларда вирусли гепатит (В ва С) билан бирга аниқланган.

Калит сўзлар: қон хизмати, донор қонининг яроқсизлиги, АЛТ ферментининг юқорилиги.

АНАЛИЗ БРАКА ДОНОРСКОЙ КРОВИ ПО ФЕРМЕНТУ АЛТ

Резюме. Проведен анализ компонентов крови, уничтоженных по причине брака из-за повышенного уровня АЛТ последние 5 лет в Республиканском центре переливания крови. Результаты показали, что брак донорской крови по АЛТ снижалась из года в год, при этом менялось также соотношение абсолютного и относительного брака - от 1:1 до почти 9:1 за 5 лет. Абсолютный и относительный брак по показателям АЛТ вызывают преимущественно доноры-мужчины (93-94%). Абсолютный и относительный брак по АЛТ определяется в равных пропорциях в стационарных и мобильных условиях. Абсолютный и относительный брак АЛТ в 7,8% и 5,2% случаев соответственно, выявлен с вирусными гепатитами (В и С).

Ключевые слова: служба крови, брак донорской крови, повышенный уровень фермента АЛТ.

Мавзунинг долзарблиги. АЛТ ферментининг кўрсаткичи узоқ йиллар давомида қон хизматида донор қонини яроқлигини белгиловчи асосий кўрсаткичлардан бўлиб келган. Лекин, ИФА/ИХЛА текширувларини жорий қилиниши билан кўп давлатларнинг қон хизмати АЛТ ферментини аниқлашни бекор қилди. Икки босқичли текширув жорий қилинган эса (ИФА/ИХЛА ва ПЗР) АЛТ ферментини аниқлаш ўз аҳамиятини йўқота бошлади [1, 3, 6]. Ривожланган давлатларда бу кўрсаткични аниқлашдан бутунлай воз кечилган бўлса, баъзи давлатларда бу кўрсаткич донорни бошланғич кўриқдан ўтказиш босқичига (предтест) ўтказилди [2, 4, 5]. Республикамиз қон хизматида донор қонини текшириш стандартларида АЛТ ферментини аниқлаш белгиланганлиги сабабли барча марказлар томонидан тўла амалга оширилмоқда. Лекин ҳозирги кунда 348-ПҚ бўйича донор қонини икки босқичли текширув тизимига ўтилиш даврида бу масалага ойдинлик киритиш долзарб ҳисобланади,

Ишнинг мақсади Республика қон қуйиш марказида (РҚҚМ) охириги 5 йил ичида АЛТ ферментининг юқорилиги сабабли яроқсиз бўлиб йўқ қилинган қон компонентларини таҳлил қилишдан иборат.

Ўрганишнинг материал ва усуллари. Донор қони ОИВ, гепатит В ва С, заҳмга (Россиянинг “Диагностические системы” тест тўпламлари) “Alisei Q.S.” автоматик иммунофермент анализаторида, бруцеллёз (Россиянинг “Эколаб” тест тўпламлари) серологик усулда, АЛТ (Россиянинг “Эколаб” реактивлари) ва билирубин (Испаниянинг Spinreact компанияси реактиви) “Mindray” биокимёвий анализаторда аниқланди. Донор қони АЛТ кўрсаткичи 0,7 – 1,3 ммоль/л бўлганда – нисбий яроқсиз, кўрсаткич 1,3 ммоль/л дан юқори бўлганда – абсолют яроқсиз деб топилди [7].

Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси. Ўрганишлар шуни кўрсатдики, 2018 йилда жами 1714 та донор қонида АЛТ ферментининг кўрсаткичи юқори бўлиб, шундан 52,9% қон АЛТ бўйича абсолют яроқсиз, 47,1% АЛТ бўйича нисбий яроқсиз деб топилган (жадвал).

2019 йилда эса жами 1560 та донор қонида АЛТ ферментининг кўрсаткичи юқорилиги аниқланган бўлиб, шундан 54,2% ҳолатда қон АЛТ бўйича абсолют яроқсиз, 45,8% ҳолатда эса нисбий яроқсиз деб топилган.

2020 йилда жами 1464 та донор қонида АЛТ ферментининг кўрсаткичи юқори бўлиб,

улардан 75,0% қон АЛТ бўйича абсолют яроқсизлиги, 25,0% қон АЛТ бўйича нисбий яроқсизлиги аниқланган.

2021 йилда жами 1235 та донор қонида АЛТ ферментининг кўрсаткичлари нормадан баланд бўлиб, 88,2% ҳолатда қон АЛТ бўйича абсолют яроқсиз деб, 11,8% ҳолатда қон АЛТ бўйича нисбий яроқсиз деб топилди.

2022 йилга келиб жами 1006 та донор қонида АЛТ ферментининг кўрсаткичлари юқори бўлган ҳолда, улардан 87,9% - абсолют яроқсиз, 12,1% - нисбий яроқсиз деб топилган.

Натижалардан кўриниб турибдики, йилдан йилга АЛТ бўйича яроқсиз бўлган донор қонининг сони камайиб бормоқда, шу билан бирга абсолют ва нисбий яроқсизлик фоиз нисбати ҳам ўзгариб, 2018 йилда деярли 50:50 бўлса, 2021-2022 йилларга келиб деярли 90:10 фоиз нисбатига тенг бўлди.

Умумлаштирадиган бўлсак, 5 йил давомида жами 6979 та ҳолатда донор қонида АЛТ ферментининг кўрсаткичлари юқори эканлиги қайд қилинган бўлиб, унинг 69% абсолют яроқсиз бўлган, қолган 31% эса нисбий яроқсиз деб топилган (жадвал).

АЛТ ферменти юқори бўлган донорларни жинси бўйича таърифлайдиган бўлсак, абсолют ва нисбий яроқсизлик ҳолатларида йиллар давомида, ва бир-бири билан таққослаганда катта фарқ аниқланмади. Хусусан, АЛТ бўйича абсолют яроқсиз донор қони ўртача 94,8% эркакларда ва 5,2% аёлларда бўлса, нисбий яроқсиз донор қонида бу кўрсаткич мос равишда, ўртача 93,2% ва 6,8% нисбатда кузатилди.

Донорлардан қон тайёрлаш шароитларини АЛТ ферменти бўйича яроқсизлигига таъсирини ўрганиш мақсадида стационар (қон марказлари биносида) ва мобил (қон марказидан бошқа жойларда ёки донорлик пункти – автобусларда) шароитларда тайёрланган донор қони натижалари таҳлил қилинди. Олинган натижалар стационар ва мобил шароитларда тайёрланган донор қонларининг АЛТ бўйича абсолют ва нисбий яроқсизлик кўрсаткичлари таққослан-

ганда деярли тенг эканлигини кўрсатди. Яъни, АЛТ бўйича абсолют яроқсизлик кўрсаткичи стационар шароитда қон тайёрланганда 2018 йили – 45%, 2019 йили – 50,5%, 2020 йили – 52,3%, 2021 йили – 49,8% ва 2022 йили – 51,8% ни ташкил қилган. Мос равишда мобил шароитда қон тайёрланганда кўрсаткичлар қуйидагича: 2018 йил – 55%, 2019 йил – 49,5%, 2020 йил – 47,7%, 2021 йил – 50,2% ва 2022 йил – 48,2%. 5 йиллик ўртача кўрсаткичлар нисбати 49,9%: 50,1%. АЛТ бўйича нисбий яроқсизлик кўрсаткичининг натижалари қуйидагича: стационар шароитда 2018 йил – 49,9%, 2019 йили – 51,8%, 2020 йил – 48,8%, 2021 йил – 47,3% ва 2022 йил – 42,6%; мос равишда мобил шароитда 2018 йил – 50,1%, 2019 йил – 48,2%, 2020 йил – 51,2%, 2021 йил – 52,7% ва 2022 йил – 57,4%. 5 йиллик ўртача кўрсаткичлар нисбати 49,8%: 50,2%.

АЛТ ферментининг аҳамиятини белгиловчи кўрсаткичлардан бири – АЛТ ферменти ошишининг бошқа инфекциялар билан бирга учрашидир. Албатта, биринчи навбатда – вирусли гепатит В (HbsAg) ва С (HCV), қолаверса ОИВ (HIV), заҳм (Luis), бруцеллез, билирубин туфайли донор қони яроқсиз деб топилган ҳоллар шулар жумласидандир. Вирусли гепатит В ва С алоҳида, қолган яроқсизлик сабаблари кам учрагани учун бир гуруҳга қўшиб ўрганилди. Натижалар кўрсатишича, АЛТ бўйича абсолют яроқсизлик 5 йил ичида ўртача 90,5% ҳолатда ҳеч қандай бошқа сабаблар билан бирга учрамаган. Мос равишда, 9,5% ҳолатда яроқсизликка олиб келувчи сабаблар билан бирга келган. Бундан 3,8% – вирусли гепатит В билан, 4,0% – вирусли гепатит С билан, 1,6% - бошқа сабаблар билан бирга донор қонини яроқсизлигига олиб келган. АЛТ бўйича нисбий яроқсизлик эса 5 йил ичида ўртача 93,3% ҳолатда ҳеч қандай сабаблар билан бирга учрамаган. Ва мос равишда, фақат 6,7% ҳолатда яроқсизликка олиб келувчи сабаблар билан бирга келган. Бундан 3,0% – вирусли гепатит В билан, 2,2% – вирусли гепатит С билан, 1,5% - бошқа сабаблар билан бирга донор қонини яроқсизлигига олиб келган.

Жадвал.

Донор қонининг АЛТ бўйича абсолют ва нисбий яроқсизлиги

Кўрсаткичлар	Йиллар					ЖАМИ
	2018 й	2019 й	2020 й	2021й	2022 й	
АЛТ абсолют яроқсиз	906	845	1097	1089	884	4821
Шундан:						
Эркаклар	857	792	1040	1036	846	4571
Аёллар	49	53	57	53	38	250
Стационар шароитда топширган	408	427	574	542	458	2409
Мобил шароитда топширган	498	418	523	547	426	2412
ВГВ билан бирга учраши	49	24	42	36	34	185
ВГС билан бирга учраши	57	32	35	44	28	196
Бошқа сабаблар билан бирга учраши	37	6	8	14	11	76
Фақат АЛТ нинг ошиши	763	783	1012	995	811	4364

АЛТ нисбий яроқсиз	808	715	367	146	122	2158
Шундан:						
Эркаклар	750	666	344	136	116	2012
Аёллар	58	49	23	10	6	146
Стационар шароитда топширган	403	371	179	69	52	1074
Мобил шароитда топширган	405	344	188	77	70	1084
ВГВ билан бирга учраши	24	22	14	4	1	65
ВГС билан бирга учраши	17	16	7	4	3	47
Бошқа сабаблар билан бирга учраши	16	11	4	1	1	33
Фақат АЛТ нинг ошиши	751	666	342	137	117	2013

Хулоса: 1. Йилдан йилга АЛТ бўйича яроқсиз бўлган донор қонининг сони камайиб бормоқда, шу билан бирга абсолют ва нисбий яроқсизлик фоиз нисбати ҳам ўзгариб, 5 йил давомида 1:1 нисбатдан деярли 9:1 нисбатига ўзгарди. Аҳолини қон донорлиги бўйича билимини ошириш бу нисбатни ва кўрсаткични янада камайишига олиб келади.

2. АЛТ бўйича абсолют ва нисбий яроқсизликка асосан эркак донорлар сабаб бўлмоқда (93-94%).

3. АЛТ бўйича абсолют ва нисбий яроқсизлик донордан қон тайёрлаш шароитига деярли боғлиқ эмас, яъни стационар ва мобил шароитларда тенг нисбатда аниқланмоқда.

4. АЛТ бўйича абсолют ва нисбий яроқсизлик мос равишда 7,8% ва 5,2% ҳолатларда вирусли гепатит (В ва С) билан бирга аниқланган. Бу эса, қолган ҳолатлардаги АЛТ ферменти юқори донорларни кейинги муружаатлари, донациялари натижаларини ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

АДАБИЁТЛАР

1. Белякова В.В., Гукасян И.А., Донская О.В. и др. Целесообразность исследования активности аланинаминотрансферазы у доноров крови и ее компонентов // Вестник службы крови России. - 2012. - №4. - С.12-15.

2. Буркитбаев Ж.К., Есенбаева Г.А., Абдрахманова С.А., Бибеков Ж.Ж., Жибурт Е.Б.. Аланина-

минотрансфераза и специфические маркеры вирусных гепатитов в крови доноров // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол – 2018. - №1. – С.50-54.

3. Полякова Определение активности АЛТ в крови доноров как суррогатного маркера вирусного гепатита // Медицина и экология. - 2010. - №4. - С. 52-54.

4. Фазылов В.Х., Еремеева Ж.Г., Тураев Р.Г. Пути оптимизации диагностики латентной формы гепатита В у доноров крови // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. - Т. 12, № 1. - С. 54-61. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-54-61>

5. Филина Н.Г., Колотвина Т.Б., Титова С.А., Жибурт Е.Б., Диагностическая значимость определения активности аланинаминотрансферазы донорской крови // Трансфузиология - 2011. - № 1. - С. 9-12.

6. Чемоданов И.Г., Гореликова Л.Г., Шахова Н.Б., Жибурт Е.Б. Времена года и повышение активности аланинаминотрансферазы у доноров крови // «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», 2019, том 5, № 1. С. 30-33.

7. Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2014 йил 27 ноябрдаги «Қон ва унинг таркибий қисмлари донорлиги тўғрисида»ги Ўзбекистон Республикаси Қонунини амалга оширишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» 324-сонли қарори, Ўзбекистон Республикаси қонун ҳужжатлари тўплами, 2014 й., 48-сон, 572-модда.

ANALYSIS OF DONOR BLOOD FAILURES BY ALT ENZYME

Resume: An analysis was made of blood components destroyed due to marriage due to elevated ALT levels over the past 5 years in the Republican Center for Blood Transfusion. The results showed that the rejection of donor blood by ALT decreased from year to year, while the ratio of absolute and relative rejection also changed - from 1:1 to almost 9:1 over 5 years. Absolute and relative rejection in terms of ALT parameters is caused mainly by male donors (93-94%). Absolute and relative defects according to ALT are determined in equal proportions in stationary and mobile conditions. Absolute and relative defects of ALT in 7.8% and 5.2% of cases, respectively, were detected with viral hepatitis (B and C).

Keywords: blood service, blood donation marriage, elevated ALT enzyme levels.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У БОЛЬНЫХ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ХРОМОСОМНЫМИ АБЕРРАЦИЯМИ

Султонова Шерозахон Хикмат кизи
Бобоев Кодиржон Тухтабоевич
Казакбаева Хамида Мухаммадовна

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель исследования. Молекулярно-генетический мониторинг гена *BCR-ABL1* хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) у пациентов с дополнительными хромосомными aberrациями (ДХА). ХМЛ представляет собой гематологическое заболевание, характеризующееся неопластической трансформацией гемопоэтических стволовых клеток, несущих филадельфийскую (*Ph*) хромосому, которая сопоставляет область кластера точки разрыва (*BCR*) и гены *Abelson1 (ABL1)*. Последующая *Ph*-хромосома на молекулярном уровне приводит к образованию слитого онкогена *BCR-ABL1*, которая вызывает aberrантную активацию нескольких внутриклеточных путей, приводящих к злокачественной трансформации. Кроме того, 5–10% вновь диагностированных случаев ХМЛ происходят вариантные цитогенетически скрытые перестройки или ДХА. В настоящее время особый интерес ученых направлен на изучение влияния ДХА на экспрессию гена *BCR-ABL1*.

Ключевые слова: *BCR-ABL1*, ДХА, ПЦР-RT, молекулярный ответ, молекулярно-генетический мониторинг.

QO'SHIMCHA XROMOSOM ABERRATSIYALARI BOR SURUNKALI MIYELOID LEYKOZ BEMORLARNING MOLEKULAR-GENETIK MONITORINGI

XULOSA. Tadqiqotimizning maqsadi qo'shimcha xromosoma aberratsiyasi bo'lgan bemorlarda surunkali miyeloid leykemiyaning *BCR-ABL1* genini molekulyar genetik kuzatish edi. Surunkali miyeloid leykemiya (CML) gematologik kasallik bo'lib, Filadelfiya (*Ph*) xromosomasini tashuvchi gematopoetik ildiz hujayralarining neoplastik o'zgarishi bilan tavsiflanadi, bu yorilish nuqtasi klasteri mintaqasi (*BCR*) va *abelson1 (ABL1)* genlariga mos keladi. Molekulyar darajadagi keyingi *pH* xromosomasi *BCR-ABL1* termoyadroviy onkogenining paydo bo'lishiga olib keladi, bu esa malign transformatsiyaga olib keladigan bir nechta hujayra ichidagi yo'llarning aberrant faollashuviga olib keladi. Bundan tashqari, yangi tashxis qo'yilgan CML holatlarining 5-10% sitogenetik yashirin o'zgarishlar yoki qo'shimcha xromosoma aberratsiyalari (DHA) sodir bo'ladi. Hozirgi vaqtda olimlarning alohida qiziqishi o'rganishga qaratilgan ruhning *BCR-ABL1* genini ifodalashga ta'siri.

Kalit so'zlar: *BCR-ABL1*, xromosom aberratsiyalar, PCR-RT, molekulyar javob, monitoring.

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) - миелопролиферативное заболевание, происходящее из трансформированной гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), несущей филадельфийскую (*Ph*) хромосому [2,3,5, 6,10]. *BCR::ABL1* возникает при слиянии 5' конца гена *BCR* и 3' конца гена *ABL1* [7,8]. Возникновение патологического химерного онкогена *BCR::ABL1* обуславливает активацию специфических сигнальных путей и возникновение других изменений, приводящих к развитию клинических признаков ХМЛ [4,9]. В современной клинической практике количественная полимеразная цепная реакция (Q-PCR) является «золотым стандартом» для диагностического мониторинга транскриптов *BCR::ABL1*. Обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР) амплифицирует область вокруг соединения сплайсинга между *BCR* и *ABL1* и он обладает высокой чувствительностью при выявлении минимальной остаточной болезни. ПЦР-тестирование может быть

либо качественным, дающим информацию о наличии транскрипта *BCR::ABL1*, либо количественным, оценивающим количество транскриптов *BCR::ABL1*. Качественная ПЦР полезна для диагностики ХМЛ, а количественная ПЦР идеальна для мониторинга остаточного заболевания. Прогностическое влияние вариантных транслокаций часто обсуждается. Однако вариантные транслокации встречаются нечасто, и количество пациентов, включенных в эти исследования, невелико [1].

Целью нашего исследования явилось молекулярно-генетический мониторинг гена *BCR::ABL1* хронического миелоидного лейкоза у пациентов с дополнительными хромосомными aberrациями.

Материалы и методы исследования.

Материал исследования – костный мозг и периферическая кровь больных ХМЛ (n=144) получавших терапию в РСНПМЦ Гематологии МЗ РУз. Возраст пациентов колебался от 17 до 74

лет (медиана 42,8±1,1 лет). Максимальная длительность терапии составила 6 мес, минимальная – 3 мес;

Было проведено исследование клеток костного мозга методом стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) с целью выявления Ph хромосомы и соответственно установления и/или подтверждения диагноза ХМЛ.

Был проведен молекулярно-генетический анализ методом RT-ПЦР для оценки экспрессии транскриптов BCR-ABL1

Результаты исследования.

СЦИ показал, что Ph-позитивные опухолевые клоны с ДХА в костном мозге были выявлены у 8 (5,55%) больных ХМЛ, средний возраст которых составил 40,2 года (24,2-72,1 лет). Соотношение лиц мужского и женского пола среди больных ХМЛ составляло – 6/2. К началу исследования (до терапии иматинибом) около четверти больных ХМЛ находились в хронической фазе, около половины в фазе акселерации и четверть в фазе бластного криза.

В группе пациентов с ХМЛ без ДХА средний возраст составил 46,3 г. (25,2-77,4). Доля лиц мужского и женского пола соотносились как 86/50. Среди пациентов без ДХА до начала лече-

ния иматинибом: 90,45% больных находились в хронической фазе ХМЛ, 5,88% - в фазе акселерации и 3,67% - бластного криза.

Между половозрастными характеристиками и временным разрывом от установления диагноза ХМЛ, до начала лечения, не было выявлено корреляционной статистически значимой связи

Применение препарата Иметиниб у больных с ДХА (n=8) после 3-месячного при исследовании экспрессии гена BCR-ABL1, показало, что у 3 (37,5%) пациентов был достигнут БМО, а у 2 (25%) пациентов было предупреждение на лечение и 3 (37,5%) неудача терапии.

После 6-месячного лечение с иматинибом количественный анализ гена BCR-ABL1, показало, что больные (n=3), которые достигли БМО после 3-месячного лечение, из них 2 пациента потеряли БМО и у них экспрессия гена BCR-ABL1 составляла >1% в тесте ПЦР-RT. У 2-х больных, которые было предупреждение после 3 мес. лечение, потеряли ответа и у них экспрессия гена BCR-ABL1 составляла >10% в тесте ПЦР-RT, а у 3-х пациентов – отсутствие эффекта от иматиниба сохранялось, и эти больные были переведены на ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения.

Таблица 1.

Ответ на терапию после 3-месячного лечение у больных ХМЛ с ДХА

Больные с ДХА (n=8)	После 3-месячного терапии с иматинибом					
	БМО		Предупреждение на лечение		Неудача терапии	
	n	%	n	%	n	%
	3	37,5	2	25	3	37,5

Таблица 2.

Ответ на терапию после 6-месячного лечение у больных ХМЛ с ДХА

Больные с ДХА (n=8)	После 6-месячного терапии с иматинибом					
	БМО		Предупреждение на лечение		Неудача терапии	
	n	%	n	%	n	%
	1	12,5	2	25	5	62,5

Проведенный анализ показал, что наличие ДХА у пациентов с ХМЛ в 2,1 раза снижает вероятность достижения МО и в 2,6 раза – вероятность достижения полного МО, по сравнению с больными с ХМЛ у которых ДХА не были выявлены.

Выводы.

Проведенное исследование установило, что ДХА напрямую влияют на эффективность терапии препаратом «Иметиниб», что проявляется в статистически значимом уменьшении шансов на достижение большого и полного МО.

Наличие ДХА у пациентов с ХМЛ – прогностически неблагоприятный маркер и их обнаружение требует изменения протокола лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Hochhaus A. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2020; 34: 966–984
- Balabanov S., Braig M., Brummendorf T.H. Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Drug Discov Today Technol*, 2014; 11: 1189–1199
- Bennour A., Saad A., Sennana H. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays. *Crit Rev Oncol Hematol*. Jan; 2016; 97: 263-274. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.08.020.
- Branford S, Apperley JF. Measurable residual disease in chronic myeloid leukemia.

Haematologica. 2022; 1; 107(12): 2794-2809. doi: 10.3324/haematol.2022.281493.

5. de Klein A. et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982; 300 (5894):765-767

6. Heim D, Ebnöther M, Favre G. Chronic myeloid leukemia, 2020. 76(9):503-509. doi: 10.1024/0040-5930/a001124.

7. Ofra Y, Izraeli S. BCR-ABL (Ph)-like acute leukemia-Pathogenesis, diagnosis and therapeutic options. *Blood Rev.* 2017; 31(2):11-16. doi: 10.1016/j.blre.2016.09.001.

8. Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. *J Hematol Oncol.* 2018; 20; 11(1): 84. doi: 10.1186/s13045-018-0624-2.

9. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(10):1440-1454. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.010.

10. Zhou T, Medeiros LJ, Hu S. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018 Chronic Myeloid Leukemia: Beyond BCR-ABL1. Dec; 13(6): 435-445. doi: 10.1007/s11899-018-0474-6.

MOLECULAR GENETIC MONITORING OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN PATIENTS WITH ADDITIONAL CHROMOSOMAL ABERRATIONS

SUMMARY. *The aim of the study. BCR-ABL1 gene molecular-genetic monitoring of chronic myeloid leukemia (CML) in patients with additional chromosomal aberrations (ACA). CML is a hematological disease characterized by neoplastic transformation of hematopoietic stem cells carrying the Philadelphia (Ph) chromosome, which correlates the region of the breakpoint cluster (BCR) and the Abelson1 (ABL1) genes.*

The subsequent Ph chromosome at the molecular level results in the formation of the BCR-ABL1 fusion oncogene, which causes aberrant activation of several intracellular pathways leading to malignant transformation. In addition, 5-10% of newly diagnosed CML cases have variant cytogenetically silent rearrangements or additional chromosomal abnormalities (DCA). At present, a special interest of scientists is aimed at studying the effect of DXA on BCR-ABL1 gene expression.

Key words: *BCR-ABL1, additional chromosomal aberrations (ACA), PCR-RT, molecular response, monitoring.*

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФНОГО ГЕНА ГЛУТАТИОН S-ТРАНСФЕРАЗЫ GSTM1 (C/T) ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Пулатова Наргиза Сираджиддиновна - врач ординатор

Каримов Хамид Якубович - руководитель отдела

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич - д.м.н., профессор

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

Маткаримова Дилфуза Сабуровна - профессор

Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести анализ распределения полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) при остром миелобластном лейкозе.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 103 пациента с верифицированным диагнозом острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), которые поступили для диагностики и лечения РСНПМЦГ (г. Ташкент) в период с 2018 по 2022 гг. В качестве сравнения послужило 104 здоровых доноров, не имевшие онкологические заболевания в анамнезе.

Среди всех включенных в обследование лиц был проведен молекулярно-генетический анализ с детекцией полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) методом стандартной SNP-ПЦР.

Вывод. Полиморфизм гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) не ассоциируется с повышенным риском формирования ОМЛ, а также резистентных и не резистентных его форм к проводимой ПХТ.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, GSTM1 (C/T), аллели, генотипы, носительство, резистентность, ПХТ.

O'TKIR MIYELOBLAST LEYKOZDA GLUTATION S-TRANSFERAZA GSTM1 (C/T) POLIMORF GENINING XUSUSIYATLARI

XULOSA. Maqsad. O'tkir miyeloid leykemiya da glutation S - transferaza geni GSTM1 (C/T) polimorfizmining tarqalishini tahlil qilish.

Material va usullar. Tadqiqotda 2018 yildan 2022 yilgacha RIGIATMga diagnostika va davolash uchun murojaat qilgan o'tkir mieloblast leykoz (OML) tashxisi aniqlangan 103 nafar bemor ishtirok etdi. Taqqoslash guruhiga anamnezida onkologik kasalliklar bo'lmagan 104 sog'lom donorlar kiritilgan.

Tekshiruvga kiritilgan barcha shaxslar orasida standart SNP-PCR usuli yordamida glutation S - transferaz GSTM1 (C/T) genining polimorfizmini aniqlash bilan molekulyar genetik tahlil o'tkazildi.

Xulosa. Glutation S - transferaza genining polimorfizmi GSTM1 (C/T) AML ning PXT ga chidamli shakllarini rivojlanish xavfining oshishi bilan bog'liq emas.

Kalit so'zlar: o'tkir miyeloblast leykoz, GSTM1 (C/T), allellar, genotiplar, tashish, qarshilik, PXT.

Введение. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) является клональным заболеванием, характеризующееся аномальным накоплением миелобластов в костном мозге ведущее к нарушению нормального процесса кроветворения [2,4,6].

Известно, что этиология ОМЛ имеет многофакторный характер [5,9], но, все же, сообщается, что воздействие канцерогенов, таких как бензол и ионизирующее излучение, приводит к повреждению ДНК на уровне гемопоэтических клеток-предшественников, что является важной предпосылкой для развития этого заболевания [1,7].

Увеличивающийся объем результатов исследований по изучению ОМЛ подтверждает роль генетического разнообразия в развитии резистентности к проводимой полихимиотерапии (ПХТ) [3].

Изучение генетического разнообразия показывает не только степень сложности механизма формирования ОМЛ, но и позволяет лучше понять характер ответа на терапию [8,10].

Цель исследования. Провести анализ распределения полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) при остром миелобластном лейкозе.

Материал и методы: Настоящее исследование проведено с участием 103 пациентов (1-я - основная группа) с верифицированным на основе клинико-лабораторных данных диагнозом острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), которые в зависимости от ответа на проводимую полихимиотерапию (ПХТ) разделены на две группы: 2-ю группу (n=67) - пациенты с не резистентной формой и 3-ю группу (n=36) - пациенты с резистентной формой ОМЛ. Все больные наблюдались в РСНПМЦГ в период с 2018 по 2022 гг. Группу кон-

троля (4-я группа) составило 104 здоровых доноров, без онкологических заболеваний в анамнезе.

В данном исследовании у всех обследованных лиц проведены молекулярно-генетические исследование с изучением особенностей полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T), детекция которого проводилась методом стандартной SNP-ПЦР на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 9.3».

Научная новизна. Настоящее исследование позволило определить отсутствие ассоциации полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) в развитии резистентных форм острого миелобластного лейкоза.

Результаты и обсуждение. В ходе анализа результатов распределения наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) среди больных с ОМЛ и здоровых выявлено их соответствие по РХВ ($p > 0.05$).

Определяя распределение полиморфных локусов гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) в основной группе больных с ОМЛ ($n=103$) обнаружено носительство аллелей С и Т в 93.6% и 6.4% случаях. Случаи носительства генотипами C/C, C/T и T/T в этой группе составили 88.4%, 10.5% и 1.2% соответственно.

В то же время, среди здоровых определяя характер распределения аллелей С и Т установлена их доля, составившая 91.3% и 8.7% соответственно. Число носителей генотипами C/C, C/T и T/T оказалось равным 87.1%, 12.9% и 1.9% соответственно.

Далее, изучая распределение полиморфного гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) в группах больных с ОМЛ не резистентных и резистентных к ПХТ выявлено носительство аллельными вариантами С и Т мало отличающееся между этими группами (для С: 93.6% и 93.5%; для Т: 6.4% и 6.5%). Между тем, если доля основного генотипа C/C и гетерозиготы C/T в обследованных группах составляла 89.1% и 9.1%, а также 87.1% и 12.9%, то ослабленная гомозигота T/T выявлялась лишь среди больных с не резистентным течением ОМЛ (1.8% против 0.0%) (Таблица 1).

Таблица 1.

Анализ распределения полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) в группах больных с ОМЛ и здоровых

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		С		Т		C/C		C/T		T/T	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	Основная группа ОМЛ, n=103	161	93.6	11	6.4	76	88.4	9	10.5	1	1.2
2	Не резистентная группа ОМЛ, n=67	103	93.6	7	6.4	49	89.1	5	9.1	1	1.8
3	Резистентная группа ОМЛ, n=36	58	93.5	4	6.5	27	87.1	4	12.9	0	0.0
4	Контрольная группа, n=104	190	91.3	18	8.7	88	84.6	14	13.5	2	1.9

Таким образом, сравнивая распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) среди больных ОМЛ и здоровых нами не обнаружено заметно выраженных различий.

Далее значимость рассчитывая коэффициент шанса развития (OR) в основной группе больных с ОМЛ по сравнению со здоровыми в отношении аллелей и генотипов полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) установлено, что ослабленные аллель Т (6.4% против 8.7%; $\chi^2=0.68$; $P=0.43$; $OR=0.72$; 95%CI: 0.33-1.57), гетерозигота C/T (10.5% против 13.5%; $\chi^2=0.4$; $P=0.54$; $OR=0.75$; 95%CI: 0.31-1.83) и гомозигота T/T (1.2% против 1.9%; $\chi^2=0.18$; $P=0.68$; $OR=0.6$; 95%CI: 0.055-6.57) среди больных статистически недостоверно снижались менее чем в единицу.

Следовательно, полиморфизм гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) не участвует в

механизмах, приводящих к повышению риска формирования ОМЛ.

Определяя степень различия в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) по сравнению со здоровыми в не резистентной группе больных с ОМЛ определялось аналогичное как в основной группе больных статистически не достоверное снижение частот ослабленного аллеля Т (6.4% против 8.7%; $\chi^2=0.52$ $P=0.48$; $OR=0.72$; 95%CI: 0.29-1.77), гетерозиготы C/T (9.1% против 13.5%; $\chi^2=0.65$; $P=0.44$; $OR=0.64$; 95%CI: 0.22-1.88) и гомозиготы T/T (1.8% против 1.9%; $\chi^2 < 3.84$; $P=0.97$; $OR=0.94$; 95%CI: 0.076-11.8) также менее чем в единицу.

Таким образом, отсутствие статистически достоверных различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) показывает отсутствие их

ассоциации с формированием не резистентной формы ОМЛ.

Результаты аналогичного сравнительного анализа в носительстве аллелей и генотипов полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) по сравнению со здоровыми в резистентной группе больных с ОМЛ также как и в предыдущих двух группах больных не имели отличий достигавши статистически значимый характер в распределении ослабленных аллеля T (6.5% против 8.7%; $\chi^2=0.31$ P=0.59; OR=0.73; 95%CI: 0.24-2.24), гетерозиготы C/T (12.9% против 13.5%; $\chi^2=0.01$; P=0.94; OR=0.95; 95%CI: 0.27-3,3).

Таким образом, данные полученные при статистическом анализе характера распределения полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) доказывают отсутствие его ассоциации с повышенным риском формирования резистентной формы ОМЛ.

Заключение.

Изучив картину распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) в группах больных ОМЛ и здоровых, нами установлено отсутствие статистически значимых различий между показателями среди всех групп больных с ОМЛ ($\chi^2<3.84$; P>0.05).

В свою очередь это является обоснованным доказательством отсутствия ассоциации полиморфизма гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) с повышенным риском формирования ОМЛ, а также, его не резистентных и резистентных форм в Узбекистане.

Вывод. Полиморфизм гена глутатион S - трансферазы GSTM1 (C/T) не ассоциируется с повышенным риском формирования ОМЛ, а также резистентных и не резистентных его форм к проходимой ПХТ.

FEATURES OF THE POLYMORPHIC GENE GLUTATHIONE S-TRANSFERASE GSTM1 (C/T) IN ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA

SUMMARY. Purpose. To analyze the distribution of polymorphism of the glutathione S - transferase gene GSTM1 (C/T) in acute myeloid leukemia.

Material and methods. The study involved 103 patients with a verified diagnosis of acute myeloblastic leukemia (AML), who were admitted for diagnosis and treatment at the Republican Center for Clinical Hospital (Tashkent) from 2018 to 2022. The comparison included 104 healthy donors with no history of cancer.

Among all individuals included in the survey, a molecular genetic analysis was carried out with the detection of polymorphism of the glutathione S - transferase GSTM1 (C/T) gene using the standard SNP-PCR method.

Conclusion. Polymorphism of the glutathione S - transferase gene GSTM1 (C/T) is not associated with an increased risk of developing resistant forms of AML to PCT.

Key words: acute myeloblastic leukemia, GSTM1 (C/T), alleles, genotypes, carriage, resistance, PChT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babekir E. A. et al. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to acute myeloid Leukemia: A Case-control Study of the Sudanese Population //Asian Pacific Journal of Cancer Biology. – 2019. – Т. 4. – №. 1. – С. 7-10.
2. Ch K. Z. et al. Etiopathogenesis of blood cancer development system //Научный Фокус. – 2023. – Т. 1. – №. 3. – С. 181-185.]
3. De Kouchkovsky I., Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update //Blood cancer journal. – 2016. – Т. 6. – №. 7. – С. e441-e441.
4. Farasani A. Genetic variants of glutathione S-transferase and the risk of acute myeloid leukemia in a Saudi population //Saudi journal of biological sciences. – 2019. – Т. 26. – №. 7. – С. 1525-1530.
5. Fujita T. C. et al. Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis //Molecular Biology Reports. – 2021. – Т. 48. – С. 817-822.
6. He H. R. et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and susceptibility to acute myeloid leukemia: meta-analyses //Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Т. 44. – №. 11. – С. 1070-1081.
7. Megias-Vericat J. E. et al. Pharmacogenetics of metabolic genes of anthracyclines in acute myeloid leukemia //Current drug metabolism. – 2018. – Т. 19. – №. 1. – С. 55-74.
8. Morita K. et al. Clonal evolution of acute myeloid leukemia revealed by high-throughput single-cell genomics //Nature communications. – 2020. – Т. 11. – №. 1. – С. 5327.
9. Verma S. et al. Systematic review of epigenetic targets in acute myeloid leukemia //American Journal of Blood Research. – 2021. – Т. 11. – №. 5. – С. 458.
10. Zhang Q. et al. Molecular and oral manifestations of langerhans cell histiocytosis preceding acute myeloid leukemia //BMC Oral Health. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 386.

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ЦИТОКИНОВОГО ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА IL17A (G-197A) ПРИ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Жахонов Азизбек Холмирзаевич - базовый докторант
Саидов Аълонур Бахтинурович - заведующий кафедрой

Маткаримова Дилфуза Сабуровна - профессор
Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич - д.м.н., профессор
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. *Цель.* Оценить участие полиморфных локусов цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в развитии АИГА и формировании у больных неполного ответа на базисное лечение заболевания.

Методы. Детекция цитокинового гена интерлейкина IL17A (rs2275913) у 93 больных с АИГА и 97 – здоровых с помощью полимеразной цепной реакции в стандартном режиме с визуализацией продуктов электрофореза на программируемом термоциклере «Rotor Gene Q», (Qiagen, Германия).

Выводы. Полиморфный ген интерлейкина IL17A (rs2275913) достоверно ассоциируются с повышенным риском формирования АИГА и неполного ответа на проводимую терапию.

Ключевые слова: IL17A (G-197A), аутоиммунная гемолитическая анемия, аллель, генотип, риск развития.

SITOKIN GENI INTERLEYKIN IL17A (G-197A) POLIMORF LOKUSLARINING AUTOIMMUN GEMOLITIK ANEMİYADA ROLI

XULOSA. *Maqsad.* AIGA rivojlanishida interleykin IL17A (G-197A) sitokin geni polimorf lokuslarining ishtirokini va bemorlarda kasallikning asosiy davolashiga noto'liq javobni rivojlanishini baholash.

Usullari. AIGA bilan kasallangan 93 bemor va 97 sog'lom bemorda interleykin IL17A (rs2275913) sitokin genini standart rejimda polimeraza zanjiri reaksiyasi yordamida elektroforez mahsulotlarini dasturlashtiriladigan "Rotor Gene Q" (Qiagen, Germaniya) termosiklerda aniqlash.

Xulosa. Polimorf interleykin geni IL17A (rs2275913) AIGA xavfining oshishi va terapiyaga noto'liq javobi rivojlanishi bilan sezilarli darajada bog'liq.

Kalit so'zlar: IL17A (G-197A), autoimmun gemolitik anemiya, allel, genotip, rivojlanish xavfi.

Введение. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) – аутоиммунная патология человека, обусловленная образованием аутоантител к собственным эритроцитам, что может быть связано как с нарушениями первичной толерантности иммунной системы, так и с генетическую предрасположенностью, наличием врожденных синдромы, триггерами окружающей среды, рядом аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитными состояниями и различными неоплазиями [3,6].

Несмотря на накопленные знания об этиологии и патогенезе АИГА, многие их стороны на сегодня остаются все еще в значимой степени до конца не ясными [8].

Аналогично всем другим аутоиммунным патологиям, в развитии АИГА может иметь вклад множества предрасполагающих рисков эндогенных (системные аутоиммунные заболевания, гематологические и солидные новообразования и врожденные синдромы, стресс) и экзогенных факторов (лекарственные средства, инфекции, загрязнение окружающей среды) [4,7,11.]. Все указанные факторы могут способствовать нару-

шению иммунной толерантности организма и способствовать появлению аутоантител к эритроцитам вызывая тем самым клинически значимый их гемолиз [5,9].

Результатом прогресса в медицине на сегодняшний день явилось всеобщее признание вклада генетических компонентов в патогенетические механизмы начала АИГА [3,2].

Результаты зарубежных исследований, показывают, что в повышенном риске начала АИГА вклад могут оказывать различные полиморфизмы генов регуляторов аутоиммунных процессов [2,7]. В частности, к этой категории генов относится полиморфизм провоспалительного цитокинового гена интерлейкина IL17A (rs2275913) [1,9,10].

Для более глубокого понимания участия гена IL17A (rs2275913) как в механизмах развития АИГА, так и в развитии неполного ответа на проводимую базисную терапию нами проведено настоящее исследование.

Цель. Оценить участие полиморфных локусов цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в развитии АИГА и формировании у

больных неполного ответа на базисное лечение заболевания.

Научная новизна заключается в определении статистически достоверной связи между геном IL17A (G-197A) и развитием АИГА, а также формированием у больных неполного ответа на базисное лечение заболевания.

Материал и методы. В исследовании участвовало 190 индивидуумов (медиана возраста 44,2±2,8 лет), среди которых 93 оказались больными с АИГА (I-я основная группа АИГА) и 97 – здоровые лица, без аутоиммунных патологий в анамнезе (IV-я сравниваемая здоровая группа).

Основная группа больных с АИГА (n=93) была разделена на две группы:

- II-ю (n=55), больные АИГА с полным ответом на проведенную терапию (полное восстановление показателей общего анализа крови (гемоглобин > 120 г/л, ретикулоциты < 20%), а также уровней непрямого билирубина и в биохимическом анализе крови не менее чем на 2 месяца на фоне проведенной терапии;

- III-ю (n=38), больные АИГА с неполным ответом на проведенную терапию (неполное восстановление показателей общего анализа крови (гемоглобин > 100 г/л, ретикулоциты менее двух норм), а в биохимическом анализе крови уровень непрямого билирубина 25 мкмоль/л и ниже с продолжительностью не более чем 2 месяца).

Для исследования больные с АИГА отбирались по мере обращения в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Гематологии (РСНПМЦГ, г. Ташкент) в период с 2019 по 2022 гг.

Среди всех обследованных проведен молекулярно-генетический анализ с выделением ДНК из периферической крови с помощью набора реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» (Россия) и детекцией генетического полиморфизма MTHFR (C677T) с использованием тест-систем «Литех, ООО НПФ» (Россия). Процесс амплификации воспроизводился на термоциклере «GeneAmp PCR-system 2720» (Applied Biosystems, США). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ OpenEpi – 2009 (Version 2.3).

Результаты. Изучение характера различий в распределении наблюдаемых (Ho) и ожидаемых (He) частот генотипов цитокинового гена интерлейкина IL17A (rs2275913) в основной I-й и сравнительной IV-й группах больных позволило обнаружить отсутствие отклонений от их канонического распределения по равновесию Харди-Вайнберга (PXB) ($\chi^2=0.03$; $P=0.827$; $df=1$).

Результаты молекулярно-генетического анализа характера распределения полиморфных локусов цитокинового гена интерлейкина IL17A (rs2275913) среди групп больных с АИГА и здоровых представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характер распределения полиморфных локусов полиморфизма провоспалительного цитокинового гена интерлейкина IL17A (rs2275913) в группах больных с АИГА и здоровых

Обследованные группы	Встречаемость аллелей				Встречаемость генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I-я основная группа АИГА, (n=93)	140	75.3	46	24.7	53	57.0	34	36.6	6	6.4
II – я группа АИГА с полным ответом, (n=55)	88	80.0	22	20.0	35	63.6	18	32.7	2	3.7
III-я группа АИГА с неполным ответом, (n=38)	52	68.4	24	31.6	18	47.4	16	42.1	4	10.5
IV – я сравниваемая группа здоровых, (n=97)	168	86.6	26	13.4	72	74.2	24	24.7	1	1.1

Оценивая значимость различий в носительстве аллелей и генотипов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL17A (rs2275913) между основной и здоровой групп выявлено среди больных наличие статистически достоверное увеличения доли ослабленного А аллеля в 2.1 раза (24.7% против 13.4%; $\chi^2=7.9$; $P=0.01$; $OR=2.1$; $95\%CI: 1.26-3.58$).

Более того, статистически значимые различия определялись и в носительстве ослабленного гомозиготного А/А генотипа, частота которого среди больных с АИГА превышала аналогичную среди здоровых в 6.6 раз (6.5% против 1.0%; $\chi^2=3.9$; $P=0.05$; $OR=6.6$; $95\%CI: 1.02-42.9$).

К тому же, несмотря на то, что различия между группами для основного генотипа G/G оказались менее единицы (57.0% против 74.2%;

$\chi^2=6.3$; $P=0.03$; $OR=0.5$; $95\%CI: 0.25-0.84$), однако, в отношении гетерозиготы G/A среди больных наблюдалась явная тенденция к её повышению в 1.8 раз (36.6% против 24.7%; $\chi^2=3.1$; $P=0.1$; $OR=1.8$; $95\%CI: 0.94-3.27$).

Оценивая характер различий полиморфных локусов цитокинового гена интерлейкина IL17A (rs2275913) между группами больных АИГА с полным ответом на ГКС терапию и здоровыми установлена слабая тенденция к повышению частоты встречаемости ослабленного А аллеля в 1.6 раза (20.0% против 13.4%; $\chi^2=2.3$; $P=0.2$; $OR=1.6$; $95\%CI: 0.87-3.0$).

Параллельно, в распределении основного G/G (63.6% против 74.2%; $\chi^2=1.9$; $P=0.2$; $OR=0.6$; $95\%CI: 0.3-1.24$), а также ослабленных G/A (32.7% против 24.7%; $\chi^2=1.1$; $P=0.3$; $OR=1.5$;

95%CI: 0.72-3.06) и А/А (3.6% против 1.0%; $\chi^2=1.2$; P=0.3; OR=3.6; 95%CI: 0.37-35.2) генотипов между исследованными группами не наблюдалось статистически значимых различий.

Следовательно, анализируя характер различий в распределении аллелей и генотипов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL17A (rs2275913) в группе больных с АИГА с полным ответом на базисную терапию по сравнению со здоровыми установлена слабая тенденция к повышению формированию этой формы заболевания среди носителей ослабленного аллеля (А) в 1.6 раз ($\chi^2=2.3$; P=0.2). Тогда как, различие в носительстве ослабленными генотипами (G/A; $\chi^2=1.1$; P=0.3 и А/А; $\chi^2=1.2$; P=0.3) среди больных этой группы не отличалось статистически значимыми различиями по сравнению с таковыми в здоровой группе. Следовательно, ослабленные генотипы цитокинового гена интерлейкина IL17A (rs2275913) не ассоциируются с полным ответом АИГА на терапию препаратами ГКС.

Анализируя степень значимости различий в носительстве аллелей и генотипов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL17A (rs2275913) в группе больных АИГА с неполным ответом на ГКС терапию по сравнению со здоровыми установлено наличие статистически высоко достоверное увеличения частоты ослабленного А аллеля в 3.0 раза (31.6% против 13.4%; $\chi^2=12.0$; P=0.01; OR=3.0; 95%CI: 1.61-5.54).

Помимо этого, выявлены статистически значимые различия и в носительстве обоих ослабленных генотипов G/A (42.1% против 24.7%; $\chi^2=3.9$; P=0.05; OR=2.2; 95%CI: 1.01-4.84) и А/А (10.5% против 1.0%; $\chi^2=6.9$; P=0.01; OR=11.3; 95%CI: 1.85-68.9), носительство которых достоверно повышали риск формирования неполного ответа на ГКС терапию в 2.2 и 11.3 раза соответственно.

Заключение.

Оценивая характер различий в распределении аллелей и генотипов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL17A (rs2275913) в основной группе больных с АИГА по сравнению со здоровыми установлено, что носительство ослабленными аллелем (А) и генотипами (G/A и А/А) ассоциируется с повышенным риском формирования АИГА в 2.1 раза ($\chi^2=7.9$; P=0.01), 1.8 раз ($\chi^2=3.1$; P=0.1) и 6.6 раз ($\chi^2=3.9$; P=0.05) соответственно.

Все это является доказательством их участия в механизмах инициации АИГА,

В распределении аллелей и генотипов цитокинового полиморфного гена интерлейкина IL17A (rs2275913) в группе больных с АИГА с неполным ответом по сравнению со здоровыми установлено, что ослабленный аллель (А) и генотипы (G/A и А/А) статистически достоверно ассоциируются с повышенным риском формирова-

ния АИГА с неполным ответом на базисную терапию в 3.0 раза ($\chi^2=12.0$; P=0.01), 2.2 раз ($\chi^2=3.9$; P=0.05) и 11.3 раз ($\chi^2=6.9$; P=0.01) соответственно.

Таким образом, ослабленные аллель (А) и генотипы (G/A и А/А) принимают участие в механизмах формирования АИГА и неполного ответа на базисную терапию у больных с этим заболеванием.

Вывод: Полиморфный ген интерлейкина IL17A (rs2275913) достоверно ассоциируется с повышенным риском формирования АИГА и неполного ответа на проводимую терапию

ЛИТЕРАТУРА

1. AlFadhli S., AlFailakawi A., Ghanem A. A. M. Th-17 related regulatory network in the pathogenesis of Arab patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis //International Journal of Rheumatic Diseases. – 2016. – Т. 19. – №. 5. – С. 512-520.
2. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. Expert Rev Hematol 2020; 13:585–97 doi:10.1080/17474086.2020.1754791.
3. Barcellini W. et al. New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy //Journal of clinical medicine. – 2020. – Т. 9. – №. 12. – С. 3859.
4. Barcellini W., Fattizzo B. The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia //Frontiers in immunology. – 2020. – Т. 11. – С. 946.
5. Berentsen S., Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias //New England Journal of Medicine. – 2021. – Т. 385. – №. 15. – С. 1407-1419.
6. Branch D. R. et al. The chemokines IP-10/CXCL10 and IL-8/CXCL8 are potential novel biomarkers of warm autoimmune hemolytic anemia //Blood Advances. – 2023. – Т. 7. – №. 10. – С. 2166-2170.
7. Devasia A. J. et al. NUDT15 polymorphism explains serious toxicity to azathioprine in Indian patients with chronic immune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia: a case series //Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2020. – Т. 35. – №. 4. – С. 20200128.
8. El-Edel R. et al. Inosine triphosphate pyrophosphatase gene polymorphisms and ribavirin-induced Anemia in HCV patients //J Mol Biomark Diagn. – 2017. – Т. 8. – №. 360. – С. 2.
9. Han-You M. et al. Response to: ‘Correspondence on ‘Increased risk of systemic lupus erythematosus in patients with autoimmune haemolytic anaemia: a nationwide population-based cohort study’ by Goulielmos and Zervou //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2023. – Т. 82. – №. 1. – С. e20-e20.

10. Weinacht K. G. et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – T. 139. – №. 5. – C. 1629-1640.

11. Zheng L, Yangsheng Y Y, et al . Genetic alleles associated with SLE susceptibility and clinical manifestations in Hispanic patients from the Dominican Republic. Curr Mol Med 2019;19:164–71.

ROLE OF POLYMORPHIC LOCUSES OF THE CYTOKINE GENE IL17A (G-197A) IN AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

SUMMARY. Objective. To evaluate the involvement of polymorphic loci of the cytokine gene interleukin IL17A (G-197A) in the development of AIHA and the formation of incomplete response to basic treatment of the disease in patients.

Methods. Detection of the cytokine gene interleukin IL17A (rs2275913) in 93 patients with AIHA and 97 healthy ones using polymerase chain reaction in standard mode with visualization of electrophoresis products on a programmable thermal cycler "Rotor Gene Q", (Quagen, Germany).

Conclusions. The polymorphic interleukin gene IL17A (rs2275913) is significantly associated with an increased risk of AIHA and incomplete response to therapy.

Key words: IL17A (G-197A), autoimmune hemolytic anemia, allele, genotype, risk of development.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛИНАТУМОМАБА У ДЕТЕЙ С В- КЛЕТОЧНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (B-ALL)

Ризаева Феруза Абдулхамитовна - PhD

Ибрагимова Сапура Захидовна - д.м.н.

Детский Центр Гематологии, Онкологии и Клинической Иммунологии

Маткаримова Дилфуза Сабуровна - профессор

Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. Определить эффективность блинатумомаба у детей с В- клеточным острым лимфобластным лейкозом (B-ALL).

Методы. Клиническим материалом послужила пациентка Б.Ф., 3 года, поступившая 27.02.2023 г. на стационарное обследование и лечение в 1-е детское отделение в детский центр гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДЦГО и КИ, Узбекистан, г. Ташкент) с диагнозом острый лейкоз.

Методы исследования: клинические, лабораторные, цитогенетические (FISH) и инструментальные.

Вывод. Блинатумомаб обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении больных с рецидивами В- клеточного ОЛЛ (B-ALL).

Ключевые слова: В- клеточный ОЛЛ, дети, клинко-гематологическая ремиссия, блинатумомаб, MRD.

O'TKIR B- XUJAYRALI LIMFOBLAST LEYKEMIYA BO'LGAN BOLALARDA BLINATUMOMAB SAMARADORLIGI

XULOSA. Maqsad: B- hujayrali o'tkir limfoblastik leykemiya (B-ALL) bo'lgan bolalarda blinatumomab samaradorligini aniqlash.

Usullari: Klinik material sifatida 2023-yil 27-fevralda Bolalar gematologiya, onkologiya va klinik immunologiya markazi (DCGO va KI, O'zbekiston, Toshkent) 1-bolalar bo'limiga o'tkir leykemiya bilan statsionar tekshiruv va davolanish uchun yotqizilgan, 3 yoshli bemor B.F.

Tekshirish usullariga klinik, laboratoriya, sitogenetik (FISH) va instrumental tekshiruvlar kiradi.

Xulosa: Blinatumomab B - hujayrali ALL (B-ALL) bilan og'rigan bemorlarni davolashda yuqori terapevtik samaradorlikka ega.

Kalit so'zlar: B hujayrali ALL, bolalar, klinik va gematologik remissiya, blinatumomab, MRD.

Введение. Одной из актуальных проблем современной гематологии представляют острые лейкозы (ОЛ), которые являются агрессивной и быстро прогрессирующей формой неоплазии красного костного мозга, возникающей из-за нарушений в незрелых клетках крови [1,2].

Среди всех ОЛ более 12% приходится на острый лимфобластный вариант лейкозов (ОЛЛ) [8,9]. Вместе с тем, по зарубежным статистическим данным из 42 000 человек с диагностированным ОЛЛ, 31 000 погибают от этого заболевания [3,7]. Прежде всего, высокая летальность связана с тем, что при ОЛЛ бластные клетки приводят к вытеснению нормальных форм лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, что непосредственно у больных приводит к развитию различных инфекционных процессов, глубокой анемии, тяжелых геморрагий и других серьезных осложнений [4,10].

Несмотря на применение жестких схем в лечении ОЛЛ, среди больных остаются высокими неблагоприятные исходы и нестойкая ре-

миссия [5,6], что непосредственно требует поиска новых наиболее эффективных препаратов.

Цель. Применение таргетного препарата блинатумомаб («Блинцито») в качестве курса консолидации у больного с В- клеточным острым лимфобластным лейкозом (B-ALL).

Научная новизна. Доказана эффективность применения биспецифического таргетного препарата блинатумомаб («Блинцито») у больного с В- клеточным острым лимфобластным лейкозом (B-ALL) в качестве курса консолидации.

Материал и методы. Клиническим материалом для настоящего исследования явилась больная Б.Ф., 3 года, поступившая на стационарное лечение 27.02.2023 г. в 1-ое детское онкогематологическое отделение детского центра гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ДЦГО и КИ, г. Ташкент) с диагнозом:

Основной: Острый лимфобластный лейкоз, B-ALL вариант с коэкспрессией CD10. 1-активный период. Группа В младше 10 лет.

Осложнение: Специфическая инфильтрация внутренних органов. Сепсис. 2-х сторонняя бронхопневмония. ОДН-1 степени. ОССН-1 степени.

В качестве методов исследования проведены клинический, лабораторные (общий анализ крови (ОАК), миелограмма, биохимический анализ крови (БАК), общий анализ мочи (ОАМ), ПЦР исследование на HbS и HCV), цитогенетические (FISH) и инструментальные обследования (УЗИ органов брюшной полости).

Результаты. Пациентка поступила на обследование и лечение 27.02.2023 г. в тяжёлом состоянии с жалобами на повышение температуры, слабость, вялость, бледность кожных покровов, снижение аппетита, боли в нижних конечностях.

Из анамнеза со слов матери выявлено, что ребенок болеет с января месяца 2023 года. С вышеприведенными жалобами больная обратилась в медицинское учреждение по месту жительства, где получала симптоматическую и неоднократно гормональную терапию (дексаметазон в/в суммарно 20 мг в/в) с кратковременным эффектом. В связи с ухудшением общего состояния ребенок направлен в инфекционную больницу по месту жительства, где проведено стационарное лечение по поводу установленного диагноза: Энтеропатия. 2-х сторонняя бронхопневмония.

После некоторого улучшения состояния больная направлена для дальнейшего обследования и лечения в консультативную поликлинику ЦДГО и КИ, где на основании клинических и лабораторных данных обследования с диагнозом «острый лейкоз» госпитализирована в 1-ое детское онкогематологическое отделение ЦДГО и КИ.

При объективном осмотре общее состояние больной тяжелое, за счёт основного заболевания, положение пассивное, сознание ясное, на осмотр и манипуляции реагирует беспокойно. Кожа и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, имеется единичные синяки на местах инъекций. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Периферические лимфоузлы не увеличены. Селезенка не пальпируется. Дыхание через нос, свободное. Зев гиперемирован. В легких аускультативно: ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет. Число дыханий - 22 в мин. Тоны сердца приглушены, тахикардия, систолический шум на верхушке сердца. Число сердечных сокращений - 98 в мин. АД-100/60 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот округлой формы, мягкий. Печень не увеличена. Стул 1-2 раза в день, оформленный, без патологических примесей. Симптом поколачива-

ния отрицателен с обеих сторон. Диурез не нарушен. Моча соломенно-желтого цвета.

В ОАК от 27.02.2023 г.: Нв- 124,0 г/л, эритроциты - 4,22 млн., тромбоциты - 168,8 тыс., лейкоциты - 1,21 тыс., лимфоциты - 50%, СОЭ - 34 мм/час.

В миелограмме от 27.02.2023 г.: пунктат костного мозга (КМ) мало клеточный, гранулоцитарный росток уменьшен, мегалобластный тип эритропоэза, мегакариоцитов (МГКЦ) - найдено 10, бласты - 40,0%; лимфоциты - 51,0%.

ПЦР анализ (№417) от 28.02.2023 г.: HbsAg и HCV - отрицательный.

Анализ на ВИЧ (№3168) от 01.03.2023 г.: - отрицательный.

Заключение иммунофенотипирования от 03.03.2023 г. в лаборатории LPL-NATIONAL REFERENCE LAB №168992133 (Индия): иммунофенотип бластной популяции соответствует острому лимфобластному лейкозу, B-ALL вариант с коэкспрессией CD10.

В миелограмме в лаборатории LPL-NATIONAL REFERENCE LAB №168992190 (Индия) от 07.03.2023 г.: Пунктат КМ мало клеточный, инфильтрирован анаплазированными бластными клетками (24,0%), имеющими морфологические черты лимфоидной линии дифференцировки, все ростки костномозгового кроветворения редуцированы.

Заключение: Картина костного мозга соответствует диагнозу: Острый лимфобластный лейкоз.

В анализе ликвора от 09.03.2023 г.: цитоз-5; белок-0,033%.

Результаты цитогенетического исследования в лаборатории LPL-NATIONAL REFERENCE LAB №168992043 (Индия) от 15.03.2023 г.: При исследовании методом FISH t (9;22); t(1;19); t(12;21); RV2A gene (11q23.3) реаранжировка не обнаружена.

С согласия родителей после некоторого улучшения состояния получала курс индукции ремиссии полихимиотерапии (ПХТ) по программе МБ-2015 в расчете на поверхность тела 0,50 м²: дексаметазон - 3,0 мг внутрь по схеме (с 09.03 по 13.04.2023г.); винкристин - 0,75 мг в/в №5 (16.03; 23.03; 30.03; 06.04; 13.04.2023г.); даунорубин - 22,5 мг в/в капельно №2 (16.03; 30.03.2023г.); эндолумбальная пункция с введением метотрексата -10 мг; александра - 40 мг; преднизолона - 8 мг №6 (09.03; 16.03; 23.03; 30.03; 06.04; 13.04.2023г.).

На фоне проводимой терапии на 15-й день ПХТ достигнуто клинико-гематологическое улучшение.

В миелограмме (на 15-й день ПХТ) от 24.03.2023г.: КМ мало клеточный, бласты - 0,8%; лимфоциты-82,0%; МГКЦ - найдено 2.

На фоне проводимой терапии на 36-й день ПХТ достигнута клинко-гематологическая ремиссия.

В миелограмме (на 36-й день ПХТ) от 14.04.2023г.: КМ достаточно клеточный, бласты - 0,8%; лимфоциты - 6,2%; МГКЦ - найдено 10.

В относительно удовлетворительном состоянии на 1-недельный перерыв от ПХТ больная выписана с рекомендациями.

После перерыва начата ПХТ по программе МБ-2015 курс консолидации №1, в рамках которой получила метотрексат -14,7 мг №3; L-аспарагиназу («Спектрила») - 4900 МЕ в/м №3; проведены эндолюмбальные пункции с введением метотрексата-10 мг; александона-40 мг; преднизолона-8 мг №2. На введение L -аспарагиназы («Спектрила») наблюдался анафилактический шок, в связи с чем препарат был отменен.

После консилиума с д.м.н. С.З. Ибрагимовой и руководителем мультицентровой группы МБ-2015 проф. А.И. Карачунским и проф. О.В. Олейниковой с учетом плохой переносимости больной L-аспарагиназы («Спектрила») решено проведение курса блинатумомаба с определением минимальной резидуальной болезни (МРД) после двух курсов введения препарата.

С согласия родителей получала ПХТ курс 28-дневный курс Блинатумомаб №1 в расчете на поверхность тела 0,50 м²: дексаметазон-2 мг в/в капельно х 2 раза в день (с 10.07 по 15.07.2023г.); блинатумомаб - 4,8 мг/м² в/в капельно в течении 24-х часов №6 дней (с 12.07 по 19.07.2023г.); блинатумомаб - 8,5 мг/м² в/в кап. в течении 24-х часов №22 дней (с 20.07 по 07.08.2023 г.); инфузионная, симптоматическая антибактериальная, противогрибковая терапия.

Результаты МРД анализа от 10.08.2023г.: B-ALL, МРД <0.01%.

С согласия родителей получала ПХТ 28-дневный курс Блинатумомаб№2 в расчете на поверхность тела 0,48 м²: дексаметазон-2 мг в/в кап.на физ.р-ре х 2 раза в день (с 29.08.23; по 06.09.23.); блинатумомаб-4,8 мг/м² в/в кап. в течении 24-х часов №6 дней (30.08.23.по 04.09.23.); блинатумомаб-8,0 мг/м² в/в кап. в течении 24-х часов №22 дней (с 07.09.23. по 26.09.23.);

ПХТ перенесла относительно удовлетворительно. Самочувствие и аппетит в динамике без ухудшения. Выписывается домой в относительно удовлетворительном состоянии.

Результаты МРД анализа от 05.10.2023г.: B-ALL, МРД <0.01%.

Заключение.

ОЛЛ является очень сложным заболеванием с непредсказуемой терапевтической эффективностью проводимой полихимиотерапии (ПХТ). Между тем, применение альтернативных препаратов, в частности, блинатумомаб, нового биспецифического активатора Т-клеток, связывающего одновременно CD3-позитивные цитотоксические Т-клетки и CD19-позитивные В-клетки, за счет селективного лизиса бластных клеток, оказывает высокую эффективность в лечении В-клеточного ОЛЛ (B-ALL). В данном случае, учитывая непереносимость L-аспарагиназы («Спектрила»), препарат показал эффективность и низкую токсичность.

Вывод: Блинатумомаб обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении больных не только с рецидивами В-клеточного ОЛЛ (B-ALL), но и при непереносимости L-аспарагиназы в качестве курсов консолидации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаханова Н.Н., Ибрагимова С.З., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. Опыт применения блинатумомаба при остром лимфобластном лейкозе у детей (клинический случай). – Вестник гематологии, 2023, С.29-31.
2. Маякова С.А., Немировченко В.С., Попа А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных острыми лейкозами // Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России, Москва, 2014. –9 с.
3. Aschenbrenner D. S. New Approved Use for Blinatumomab //AJN The American Journal of Nursing. – 2018. – Т. 118. – №. 8. – С. 26-27.
4. Buie L. W. et al. Blinatumomab: a first-in-class bispecific T-cell engager for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia //Annals of pharmacotherapy. – 2015. – Т. 49. – №. 9. – С. 1057-1067.
5. Friberg G., Reese D. Blinatumomab (Blin-cyto): lessons learned from the bispecific t-cell engager (BiTE) in acute lymphocytic leukemia (ALL) //Annals of Oncology. – 2017. – Т. 28. – №. 8. – С. 2009-2012.
6. Gökbuğet N. et al. Long-term outcomes after blinatumomab treatment: follow-up of a phase 2 study in patients (Pts) with minimal residual disease (MRD) positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) //Blood. – 2015. – Т. 126. – №. 23. – С. 680.
7. Jen E. Y. et al. FDA approval: blinatumomab for patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in morphologic remission with minimal residual disease //Clinical Cancer Research. – 2019. – Т. 25. – №. 2. – С. 473-477.

8. Rathod K., Rani S., Satish S. Efficacy of CRISPR-Cas9 CAR T-Cell Therapy vs. Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia //Undergraduate Research in Natural and Clinical Science and Technology Journal.-2021.-T. 5. – C. 1-7.

9. Rizzieri D. A. et al. Trial in Progress: A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab (Blin-

cyto) and Vincristine Sulfate Liposomal Injection (Marqibo) in Adult Subjects with Relapsed / Refractory Philadelphia Negative CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia // Blood. – 2021. – T. 138. – C. 4404.

10. Weaver C. H. Blincyto Prolongs Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) //Studies. – 2021.

EFFECTIVENESS OF BLINATUMOMAB IN CHILDREN WITH “B” CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL)

SUMMARY. Objective: To determine the effectiveness of blinatumomab in children with B - cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL).

Methods. The clinical material was patient B.F., 3 years old, admitted on February 27, 2023 for inpatient examination and treatment in the 1st children's department at the Children's Center for Hematology, Oncology and Clinical Immunology (DCGO and KI, Uzbekistan, Tashkent) with diagnosed with acute leukemia.

Research methods included clinical, laboratory, cytogenetic (FISH) and instrumental examinations

Conclusion. Blinatumomab has high therapeutic efficacy in the treatment of patients with relapsed B - cell ALL (B-ALL).

Key words: B cellular ALL, children, clinical and hematological remission, blinatumomab, MRD.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ЕЕ НАРУШЕНИЕ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ**Бабаханова Наргиза Нусратуллаевна - PhD***Детский Центр Гематологии, Онкологии И Клинической Иммунологии***Маткаримова Дилфуза Сабуровна - профессор***Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)***Ассорова Юлиана Юрьевна - к.б.н.***Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)*

Резюме. Поиск надежных критериев нарушений системы гемостаза при детских острых лейкозах необходим для стратификации больных в соответствии с прогностическими группами риска тромбогеморрагических осложнений. Выявление предикторов риска позволит осуществить коррекцию нарушений системы гемостаза у детей с ОЛ до клинической манифестации тромбогеморрагических осложнений, снизить частоту развития и степень тяжести побочных эффектов терапии и провести лечение основного заболевания своевременно и в полном объеме.

Вывод: Комплексная оценка рутинных лабораторных показателей гематологических анализов, показателей состояния эндотелия и системы гемостаза позволит выявить маркеры, которые могут быть использованы в качестве классификаторов риска тромбоэмболических осложнений у детей с острыми лейкозами.

Ключевые слова: дети, острый лейкоз, система гемостаза, гиперкоагуляция, тромбоз.

BOLALARDA O'TKIR LEYKOZLARDA GEMOSTAZ TIZIMI VA UNING BUZILISHI

Xulosa. Bolalardagi o'tkir leykozda gemostatik tizim buzilishining ishonchli mezonlarini izlash bemorlarni trombogemorragik asoratlarning prognostik xavf guruhlariga muvofiq tabaqalash uchun zarurdir. Xavfni bashorat qiluvchi omillarni aniqlash trombogemorragik asoratlarning klinik ko'rinishidan oldin OL bo'lgan bolalarda gemostatik tizimning buzilishlarini tuzatishga, terapiyaning nojo'ya ta'sirining chastotasi va og'irligini kamaytirishga, asosiy kasallikni o'z vaqtida va to'liq davolashga imkon beradi.

Xulosa: Gematologik tekshiruvlarning muntazam laboratoriya parametrlarini, endoteliy holati va gemostatik tizim ko'rsatkichlarini har tomonlama baholash o'tkir leykoz bilan og'irigan bolalarda tromboembolik asoratlar xavfning tasniflagichi sifatida ishlatilishi mumkin bo'lgan markerlarni aniqlaydi.

Kalit so'zlar: bolalar, o'tkir leykemiya, gemostatik tizim, giperkoagulyatsiya, tromboz.

Введение. Гемостаз – это функция организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой стороны – остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов [3,5]. Органы, ткани, клетки и плазменные компоненты (белки, пептиды и небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, гормоны), участвующие в выполнении этих функций, образуют систему гемостаза [2].

Процесс свертывания крови представляет собой цепь последовательных реакций. В физиологических условиях процесс остановки кровотечения осуществляется сосудисто-тромбоцитарным (первичным) звеном гемостаза, реализация которого обеспечивается спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов с образованием так называемого белого тромбоцитарного (временного) тромба, и коагуляционным (вторичным) звеном гемостаза, протекающим с использованием многочисленных факторов свертывания крови, и обеспечиваю-

щим плотную закупорку поврежденных сосудов фибриновым тромбом (красным кровяным сгустком) [1,4]. Основными фазами коагуляционного свертывания крови являются протромбинаобразование, тромбинообразование и фибринообразование, завершающиеся посткоагуляционной фазой, во время которой происходят ретракция и фибринолиз [12]. Фибринолиз является способом устранения окклюзии кровеносного сосуда и осуществляется посредством действия плазминовой системы, направленной на устранение (лизирование) тромба [6,8].

Прокоагулянтная активность эндотелия на этапе первичного звена гемостаза обеспечивается продукцией фактора Виллебранда и тромбоспандина А2; цитокинов (фактора некроза опухоли и интерлейкина-1); факторов свертывания крови (V, XI, фибриноген); ингибиторов активатора плазминогена; эндотелина-1 (вазоконстриктор и антиагрегант); ангиотензина-II; активацией фактора XII [11]. Одновременно с тромбоцитарными активируются плазменные фак-

торы вторичного (коагуляционного) звена гемостаза, в котором участвуют 15 факторов [7].

Плазминовая система включает пламиноген (профермент), плазмин (фермент), а также продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ): X, Y, D, E, которые образуются в процессе расщепления фибриногена и фибрина плазмином [9,13]. Функция плазминовой системы регулируется активаторами пламиногена и ингибиторами плазмينا – калликреина и кининогена, тканевого активатора пламиногена и урокиназы. Ингибиторами плазминовой системы являются α 2-антиплазмин, α 2-макроглобулин, антитромбин-III, α 1-антитрипсин, ингибиторы активатора пламиногена 1-го, 2-го и 3-го [10].

Система гемостаза активно реагирует на различные экзогенные и эндогенные воздействия, при этом на гемостаз могут оказывать влияние как физиологические, так и патологические факторы (бактериальные токсины, протеолитические ферменты, лекарственные препараты) [7, 14]. Активность разных компонентов системы гемостаза может изменяться в широких пределах из-за генетических особенностей организма. При относительно низкой или высокой активности какого-либо элемента общая интегрирующая активность гемостаза может оставаться среднефизиологической за счет компенсаторного изменения других компонентов системы [5, 15]. Однако, при смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов [6, 17]. При этом, значимая кровопотеря может возникнуть даже при незначительных повреждениях сосудов, а патологическое тромбообразование или неконтролируемое распространение процесса роста тромба приводят к нарушению кровообращения в жизненно важных органах [3]. Возможно также возникновение смешанной проблемы: неконтролируемое тромбообразование приводит к активному потреблению прокоагулянтов, их дефициту и развитию на этом фоне патологического кровотечения [12].

Механизмы нарушения свертывания крови при гемобластозах, обусловленные самим неопластическим процессом, широко дискутируются в литературе. По мнению одних авторов, геморрагический синдром чаще всего бывает вызван развитием амегакариоцитарной тромбоцитопенией вследствие подавления нормального кроветворения пролиферацией лейкоэмических клеток [6]. Другие исследователи причиной нарушений гемостаза считают способность бластных клеток продуцировать тканевой тромбопластин и активированные факторы свертывания, а также раковые прокоагулянты, являющиеся прямыми активаторами ф.ф. II и X. При этом, глубина нарушения эндотелия и состоя-

ние гемостаза коррелируют с увеличением количества лейкоцитов и бластов в крови [6,9]. Кроме того, лейкоэмические клетки, циркулирующие в периферической крови, продуцируют большое количество фибринолитических и антифибринолитических агентов, которые приводят к гиперкоагуляции, депрессии фибринолитической активности и появлению продуктов фибринолиза [3, 4]. Важную роль играет также продукция цитокинов и других метаболитов, повреждающих сосудистый эндотелий и усиливающих адгезию и агрегацию тромбоцитов [3, 5]. Развитие тромботических осложнений у пациентов с острыми лейкозами связывают в первую очередь с тем, что при гиперлейкоцитозе, развивающемся в острый период заболевания, происходит агрегация лейкоцитов в микрососудистом русле. Это приводит к активации внутрисосудистого свертывания, усугубляющего лейкостаз, и развитию полиорганной недостаточности [6, 9].

В остром периоде заболевания у детей с острым лимфобластным лейкозом происходит значительное увеличение растворимого тромбомодулина и уровня фактора Виллебранда, являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции. При этом наиболее высокие уровни тромбомодулина и фактора Виллебранда коррелируют с неблагоприятным исходом заболевания [8, 17].

Тяжелая аплазия кроветворения, вызванная лейкозным процессом, является причиной развития бактериальных инфекций в первично-активной фазе заболевания [5, 9]. Эндотоксин и другие бактериальные агенты вызывают резкое увеличение продукции цитокинов и белков острой фазы, активацию нейроэндокринной системы и системы свертывания, протеолиз, липолиз и т.п. При токсемии изменения в эндотелиоцитах приводят к коллагеновой активации агрегации тромбоцитов и коагуляции через активацию кининового каскада и ф.XII [2, 5]. Таким образом, воспаление и свертывание крови, наблюдающиеся при острых лейкозах, имеют ряд общих звеньев и составляют единую систему ответа организма [1, 6, 13].

Использование длительной антибактериальной терапии, наряду с нарушением всасывания в кишечнике и неполноценным питанием, приводят к дефициту витамина K и развитию нарушений в системе факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) и протеинов C и S, которые сопровождаются геморрагическим синдромом смешанного характера [13, 16]. Кроме того, выявлена связь нарушений в системе гемостаза с использованием таких противоопухолевых препаратов, как L-аспарагиназа, антрациклиновые антибиотики, высоких доз метотрексата. Лекарственная тромбофилия, развивающаяся на фоне программной химиотерапии и использования данных препаратов, обусловлена преимуще-

ственным дефицитом физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) [19].

Тяжелые разнонаправленные нарушения в системе гемостаза, препятствующие проведению ПХТ в строго определенных сроки, развиваются у 43,5% больных с ОЛЛ [3, 4]. Тромбоэмболия (ТЭ) является серьезным осложнением у детей с ОЛЛ. В целом в общей детской популяции ТЭ встречается редко и составляет ~0,19 случаев на 10000 детей [4, 7]. В отличие от общей педиатрической популяции, дети с ОЛЛ имеют гораздо более высокий риск ТЭ: частота симптоматической тромбоэмболии достигает 14%, бессимптомной – 37%, а летальность по причине ТЭ – 15% [4, 8]. Большинство очагов симптоматической ТЭ встречаются в потенциально фатальных локусах организма: ~50% – в центральной нервной системе, 2% – в легочной артерии, 2% – в правом предсердии [4, 8]. Кроме того, развитие тромбоэмболии препятствует проведению плановой химиотерапии с потенциальным влиянием на показатели излечения.

Тромбоэмболия, ассоциированная с ОЛЛ, имеет мультифакторную природу [3, 15]. Повышенному риску тромбоза у детей с ОЛЛ способствуют в совокупности как сам процесс лейкоза и его терапия, так и индивидуальные эндогенные факторы.

Образование тромбина является центральным событием в образовании тромбов. Признаки активации тромбина наблюдаются у детей с ОЛЛ как при постановке диагноза, так и в течение первых нескольких месяцев терапии [4, 8]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ASP и стероиды, являющиеся важнейшими компонентами химиотерапии, индуцируют приобретенное протромботическое состояние, влияя на различные гемостатические пути. Показано, что ASP-терапия вызывает подавление естественных антикоагулянтов (антитромбин (АТ), белок С (РС) и белок S (PS)), и это снижение, особенно АТ, в основном отвечает за протромботическое состояние, связанное с ASP. В свою очередь, стероиды повышают уровень факторов свертывания крови II и VIII, индуцируют гипофибринолитическое состояние с повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI1) и снижением уровня α 2-макроглобулина и тканевого активатора плазминогена [3, 6, 8, 12, 16]. При этом отмечается, что одновременное применение ASP со стероидами намного значительнее повышает риск развития ТЭ у пациентов с ОЛЛ по сравнению с их отдельным применением [14].

Поскольку тромбеморрагические осложнения лейкоза могут снизить эффективность терапии и повысить летальность, актуальными остаются вопросы изучения нарушений системы

гемостаза как до лечения острых лейкозов, так и на фоне программной ПХТ, а также разработки методов ранней диагностики этих осложнений с помощью высокоинформативных методик. Однако в настоящее время доказательных рекомендаций по профилактике и стратегии управления тромбеморрагическими событиями при нарушении системы гемостаза, обусловленными течением и терапией ОЛЛ у детей, не существует [1, 6]. Данные литературы свидетельствуют также о несвоевременной и недостаточной диагностике доклинических форм геморрагических осложнений и тромбофилии у детей с ОЛЛ на программной полихимиотерапии [7, 9], отдельные признаки которых могут выявляться уже в дебюте основного заболевания [6, 10].

Нарушения функции свертывающей и фибринолитической системы крови выявляются на основе анализа лабораторных и клинических данных. Поскольку лабораторные нормы определяют при исследовании здоровых лиц, врачи, как правило, не имеют четких границ допустимых показателей гемостаза и их критических изменений при патологии. Рядом исследований показано, что отдельные критерии нарушения состояния эндотелия и гемостаза при ОЛЛ у детей (концентрация фибриногена, определение уровня РФМК, активность АТ III, скрининг нарушений в системе протеинов С и S, концентрация плазминогена), несмотря на корреляцию с тромбеморрагическими осложнениями, не дают возможности комплексно оценить состояние свертывающей и антисвертывающей системы крови и степень риска развития осложнений [11; с. 69–82]. Многие компоненты системы гемостаза лабильны и на показатели результата их анализа влияет целый ряд факторов [19]. Поэтому решение вопроса о наличии нарушений в сомнительных случаях требует проведения неоднократных исследований [17].

Заключение.

Поиск надежных критериев нарушений системы гемостаза при детских острых лейкозах необходим для стратификации больных в соответствии с прогностическими группами риска тромбеморрагических осложнений [5, 8, 11]. Выявление предикторов риска позволит осуществить коррекцию нарушений системы гемостаза у детей с ОЛ до клинической манифестации тромбеморрагических осложнений, снизить частоту развития и степень тяжести побочных эффектов терапии и провести лечение основного заболевания своевременно и в полном объеме.

Вывод: Комплексная оценка рутинных лабораторных показателей гематологических анализов, показателей состояния эндотелия и системы гемостаза позволит выявить маркеры, которые могут быть использованы в качестве клас-

сификаторов риска тромбоемболических осложнений у детей с острыми лейкозами

ЛИТЕРАТУРА

1. Aggarwal A., Mahajan D., Sharma P. Application of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scoring System in evaluation of disseminated intravascular coagulation in patients with acute leukemias //South Asian Journal of Cancer. – 2021. – Т. 10. – №. 04. – С. 241-245.
2. Balandina A. N. et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders //Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. – 2019. – Т. 17. – №. 4. – С. 114-126.
3. Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies //Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2014. – Т. 14. – №. 6. – С. 441-450.
4. Dudnyk V. M. et al. Trombosis of mesenteric vessels in acute lymphoblastic leukemia (case report). – 2019.
5. Hassab H. M. A. et al. Disseminated intravascular coagulation scoring in children with newly diagnosed acute leukemia //Alexandria Journal of Pediatrics. – 2018. – Т. 31. – №. 1. – С. 22.
6. Khan T. N. S. et al. Hemostatic and thrombotic parameters in acute leukemia-A comparison of pre and post remission induction phase // Liaquat medical research journal. – 2022. – Т. 4. – №. 2.
7. Klaassen I. L. M. et al. Venous thromboembolism in a large cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: risk factors and effect on prognosis //Research and practice in thrombosis and haemostasis. – 2019. – Т. 3. – №. 2. – С. e12182.
8. Koltsova E. M. et al. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of hemostasis disorders in children with acute leukemias //Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. – 2019. – Т. 5. – №. 4. – С. 74-85.
9. Levy-Mendelovich S., Barg A. A., Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia //Thrombosis research. – 2018. – Т. 164. – С. S94-S97.
10. Makieieva N. I. et al. Disorders of haemostasis, complications and their correction in children with acute leukemia //Inter collegas. – 2019. – №. 6, No. 1. – С. 16-23.
11. Marsch W. C. Disorders of Hemostasis // Braun-Falco's Dermatology. – 2020. – С. 1-21.
12. Nusratullayevna B. N., Yakubovich K. K., Yurevna S. Y. Indicators of hematological tests and hemostasis as predictors of hemorrhagic complications in children with acute lymphoblastic leukemia // European science review. – 2016. – №. 5-6. – С. 33-37.
13. O'Brien S. H., Zia A. Hemostatic and thrombotic disorders in the pediatric patient //Blood. – 2022. – Т. 140. – №. 6. – С. 533-541.
14. Ridha N. R., AP N. J., Daud D. Hemostatic Parameter of Acute Lymphoblastic Leukemia-L1 with Hyperleukocytosis // EXECUTIVE EDITOR. – 2020. – Т. 11. – №. 7. – С. 1457.
15. Rodriguez V., Warad D. Pediatric coagulation disorders //Pediatrics in review. – 2016. – Т. 37. – №. 7. – С. 279-291.
16. Squizzato A. et al. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: Communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Т. 18. – №. 9. – С. 2400-2407.
17. Ten Cate H., Leader A. Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias //Hämostaseologie. – 2021. – Т. 41. – №. 02. – С. 120-126.
18. Wijaya H., Chozie N. A., Hegar B. Activation of coagulation system and d-dimer levels in children with acute leukemia //Paediatrica Indonesiana. – 2014. – Т. 54. – №. 4. – С. 227-31.
19. Xiao M. et al. Predictive factors for differentiating thrombohemorrhagic disorders in high-risk acute promyelocytic leukemia //Thrombosis Research. – 2022. – Т. 210. – С. 33-41.

HEMOSTASIS SYSTEM AND ITS DISORDERS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

Summary. The search for reliable criteria for disorders of the hemostatic system in childhood acute leukemia is necessary to stratify patients in accordance with prognostic risk groups for thrombohemorrhagic complications. Identification of risk predictors will make it possible to correct disorders of the hemostatic system in children with AL before the clinical manifestation of thrombohemorrhagic complications, reduce the incidence and severity of side effects of therapy, and treat the underlying disease in a timely manner and in full.

Conclusion: A comprehensive assessment of routine laboratory parameters of hematological tests, indicators of the state of the endothelium and the hemostatic system will identify markers that can be used as classifiers of the risk of thromboembolic complications in children with acute leukemia

Key words: children, acute leukemia, hemostatic system, hypercoagulation, thrombosis.

АНАЛИЗ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Юнусова Зулхумор Джумабаевна – заведующая отделением

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести анализ лабораторных гематологических проявлений у больных с МДС.

Материал и методы. В исследование включены 52 больных МДС в возрасте от 18 до 72 лет, госпитализированных во 2-е гематологическое отделение РНПМЦГ г. период с 2018 по 2023 год. Методы исследования включали клиническое обследование больных, лабораторные методы и статистические исследования.

Вывод. Основные гематологические проявления МДС характеризуются выраженным снижением гемоглобина и эритроцитов, уменьшением количества лейкоцитов и эритроцитов, возникающими за счет дисбаланса в костномозговом кроветворении.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, гематологические показатели, общий анализ крови, миелограмма, цитопения, анемия.

MYELODISPLASTIK SINDROMI BILAN HASTALANGAN BEMORLARDA GEMATOLOGIK KO'RINISHLAR TAHLILI

XULOSA. Maqsad: Maqsad. MDS bilan og'rigan bemorlarda laboratoriya gematologik ko'rinishlarini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 2018 yildan 2023 yilgacha Respublika ilmiy tibbiyot markazining 2-gematologiya bo'limiga yotqizilgan 18 yoshdan 72 yoshgacha bo'lgan MDS bilan kasallangan 52 nafar bemor ishtirok etdi. Tadqiqot usullari bemorlarni klinik tekshirish, laboratoriya usullari va statistik tadqiqotlarni o'z ichiga oladi.

Xulosa. MDS ning asosiy gematologik ko'rinishlari gemoglobin va qizil qon hujayralarining sezilarli darajada pasayishi, suyak iligi gematopoezidagi nomutanosiblik natijasida leykotsitlar va qizil qon tanachalari sonining kamayishi bilan tavsiflanadi.

Kalit so'zlar: miyelodisplastik sindrom, gematologik ko'rsatkichlar, umumiy qon ro'yxati, miyelogramma, sitopeniya, anemiya.

Введение. Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенные клональные нарушения кроветворения [4,6].

В европейских странах среди лиц 50-69 лет МДС регистрируется с частотой 40 новых случаев на 1 млн населения, а среди лиц 70 лет и старше — 150 новых случаев на 1 млн населения [2, 8,10].

Несмотря на гиперклеточность или нормоклеточность костного мозга МДС клинически характеризуется цитопенией периферической крови, что в основном является следствием неэффективного костномозгового кроветворения [3,9]. В результате клиническое течение МДС часто сопряжено с осложнениями, связанными с цитопениями периферической крови, наряду с присущим им риском лейкозной трансформации, которая встречается у 30% пациентов с МДС. Тем самым, течение и проявления МДС непредсказуемы, и, от вялотекущих состояний заболевание может быстро прогрессировать до случаев перехода в острый ОМЛ [1,5,7].

Цель. Провести анализ лабораторных гематологических проявлений у больных с МДС.

Научная новизна. На основе анализа лабораторных гематологических проявлений у

больных с МДС выделены наиболее значимые показатели заболевания.

Материал и методы: В исследование включено 52 больных МДС в возрасте от 18 до 72 лет (25 женщин и 27 мужчин), из разных регионов республики, которые находились на стационарном лечении во 2-м гематологическом отделении РСНПМЦГ в период с 2018 по 2023 гг. Диагноз МДС верифицировали с учетом общепринятых критериев по ВОЗ (2008, 2017) на основании результатов клинического обследования пациентов, лабораторных методов (общий развернутый клинический анализ крови, миелограмма, цитогенетическое исследование, биохимический анализ крови).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета стандартных статистических программ «Statistic for Windows, 2019».

Результаты и обсуждение. На основе проведенного исследования нами определена медиана возраста больных с МДС, составившая 54,5±3,2 года. Вместе с тем, медиана возраст в женской категории оказалась несколько выше

(57,8±2,98 лет), чем среди мужчин (53,12±3,14 лет) не имея при этом статистически значимой разницы ($p>0,05$).

В ходе исследования нам представилось интересным проанализировать состояние основ-

ных гематологических показателей в периферической крови больных в зависимости от возраста и пола (Таблица 1).

Таблица 1.

Гематологические показатели в ОАК у больных с МДС в зависимости от пола и возраста

№	Показатели	Возраст (лет)					
		18-30 (N=15)		31-50 (N=17)		51-72 (N=20)	
		Жен M ± m	муж M ± m	жен M ± m	муж M ± m	жен M ± m	муж M ± m
1	Гемоглобин, г/л	66,67± 3,15*	78,45± 2,12	54,34± 2,87*	63,01± 3,31*	44,67± 3,13*	45,34± 2,56*
2	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,02± 0,4	3,45± 0,5	2,66± 0,6	2,77± 0,5	2,02± 0,5	2,12± 0,4
3	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,45± 0,91	4,65± 0,77	4,25± 0,56	3,78± 0,66	3,21± 0,54	2,76± 0,45
4	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	155,12± 15,91	142,34± 23,84	122,13± 28,54	112,56± 32,94	98,89± 43,63	101,59± 41,36
5	СОЭ, мм/ч	15,1± 1,1	11,2± 3,1	19,1± 2,2	19,0± 4,1	21,3± 3,1	19,8± 4,2

Примечание: * различие достоверно $p<0,01$, различие недостоверно $**p>0,05$ по отношению к мужчинам.

Клинические исследования периферической крови больных с МДС показали, что средняя концентрация гемоглобина оказалась наибольшей среди больных имеющие возраст от 18 до 30 лет (жен: 66,67±3,15 г/л, муж: 78,45±2,12 г/л), средние их значения были определены среди больных в возрасте от 31 до 50 лет (жен: 54,34±2,87 г/л и муж: 63,01±3,31 г/л) и наименьшая концентрация этого показателя определялась в группе больных имевшие возраст от 51 до 72 лет (жен: 44,67±3,13 г/л и муж: 45,34±2,56 г/л). Более того, из приведенных данных весьма очевидно, что минимальная концентрация среди всех возрастных групп регистрировалась у больных женского пола. Наименьшая концентрация гемоглобина в более старшей возрастной группе больных и среди женской половины возможна объясняется со большим угнетением активности кроветворения.

Аналогичная динамика наблюдалась и со стороны эритроцитов, количество которых было максимальным среди больных имеющие возраст от 18 до 30 лет (жен: 3,02±0,4 $\times 10^{12}/л$, муж: 3,45±0,5 $\times 10^{12}/л$), средние их значения были определены среди больных в возрасте от 31 до 50 лет (жен: 2,66±0,6 $\times 10^{12}/л$ и муж: 2,77±0,5 $\times 10^{12}/л$) и минимальное их количество определялось в группе больных имевшие возраст от 51 до 72 лет (жен: 2,02±0,5 $\times 10^{12}/л$ и муж: 2,12±0,4 $\times 10^{12}/л$).

При этом, общая медиана гемоглобина составила 56,52±2,01 г/л, а эритроцитов - 2,65±0,4 $\times 10^{12}/л$. Все это указывает на то, что для МДС характерна тяжелая степень анемии с глубокими ее проявлениями с увеличением возраста.

В то же время, со стороны количества лейкоцитов определено их аналогичное снижение с повышением возраста больных, при этом в каждой возрастной группе нами установлено большее их снижение среди мужчин не имевшие статистически значимого характера.

Со стороны тромбоцитов также определено снижение медианы их количества. Так, если среди больных в возрасте от 18 до 30 лет по сравнению с другими группами количество тромбоцитов было максимальным (жен: 155,1±15,9 $\times 10^9/л$, муж: 142,3±13,8 $\times 10^9/л$), то в группе больных имевшие возраст от 51 до 72 лет (жен: 98,9±13,6 $\times 10^9/л$ и муж: 101,6±11,4 $\times 10^9/л$) их количество оказалось минимальным. Между тем, достоверной разницы в показателях в зависимости от пола и возраста не выявлено ($p>0,05$).

Следовательно, снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов также указывают на снижение гемопозитической функции костного мозга, но в меньшей степени, чем показатели эритропоэза.

Кроме того, наряду с этими изменениями у всех больных наблюдалось и ускорение СОЭ.

В наших исследованиях анализ костномозговых проявлений показал, что для МДС в миелограмме характерен нормобластический тип кроветворения, раздражение или гиперплазия эритроидного ростка, и снижение количества мегакариоцитов. При этом, у некоторых больных встречались мегакариоциты с множественными, отдельно расположенными ядрами с разнообразными размерами и формами.

Среди обследованных больных бластные клетки не превышали нормальных значений,

хотя их увеличение также является одним из проявлений этого сложного заболевания, которое зачастую ведет к переходу заболевания в ОМЛ.

В литературе сообщается, что при МДС процесс кроветворения характеризуется одно-, двух- или трехростковой цитопенией. Типичным считается нормоклеточный или гиперклеточный костный мозг (КМ), однако имеются случаи заболевания и со сниженной клеточностью (12-15%) [8].

В наших исследованиях у 90,4% больных выявлена односторонняя цитопения, у 9,6% - двухростковая выявлена, и, не выявлено ни одного случая пролиферации бластных клеток.

Заключение.

Сравнительные данные показателей эритропоеза у мужчин и женщин показал, что женщины в большей степени подвержены к нарушению эритропоеза и развитию анемии, чем мужчины. Сравнительный анализ показателей гемоглобина (анемии) в зависимости от возраста пациентов указывает, что с возрастом показатели анемии достоверно снижаются как у женщин, так и у мужчин.

В костном мозге больных МДС определяется наличие дисмиелопоэтических изменений и цитопения.

Таким образом, анализ гематологических проявлений показал, что у всех пациентов с МДС имеются нарушения костномозгового кроветворения, вследствие которого развивается анемия, а также снижается число лейкоцитов и эритроцитов.

Вывод: Основные гематологические проявления МДС представлены выраженным снижением гемоглобина и эритроцитов, уменьшением числа лейкоцитов и эритроцитов, возникающих за счет дисбаланса в костномозговом кроветворении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adès L., Itzykson R., Fenaux P. Myelodysplastic syndromes //The Lancet. – 2014. – Т. 383. – №. 9936. – С. 2239-2252.

2. Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes //Haematologica. – 2014. – Т. 99. – №. 6. – С. 956.

3. Bernard E. et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes //NEJM evidence. – 2022. – Т. 1. – №. 7. – С. EVIDoa2200008.

4. Bersanelli M. et al. Classification and personalized prognostic assessment on the basis of clinical and genomic features in myelodysplastic syndromes //Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Т. 39. – №. 11. – С. 1223.

5. Bono E. et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome //Leukemia. – 2019. – Т. 33. – №. 10. – С. 2495-2505.

6. Cazzola M. Myelodysplastic syndromes //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 383. – №. 14. – С. 1358-1374.

7. Gangat N., Patnaik M. M., Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat //American journal of hematology. – 2016. – Т. 91. – №. 1. – С. 76-89.

8. Grignano E. et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes //Annals of Hematology. – 2018. – Т. 97. – С. 2015-2023.

9. Invernizzi R., Quaglia F., Della Porta M. G. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome //Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. – 2015. – Т. 7. – №. 1.

10. Locatelli F., Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2018. – Т. 131. – №. 13. – С. 1406-1414.

11. Wlodarski M. W. et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2016. – Т. 127. – №. 11. – С. 1387-1397.

ANALYSIS OF HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

SUMMARY. Purpose. To analyze laboratory hematological manifestations in patients with MDS.

Material and methods. The study included 52 patients with MDS aged 18 to 72 years, hospitalized in the 2nd hematology department of the Republican Scientific Medical Center from 2018 to 2023. Research methods included clinical examination of patients, laboratory methods and statistical studies.

Conclusion. The main hematological manifestations of MDS are characterized by a pronounced decrease in hemoglobin and red blood cells, a decrease in the number of leukocytes and red blood cells, resulting from an imbalance in bone marrow hematopoiesis.

Key words: myelodysplastic syndrome, hematological parameters, complete blood count, myelogram, cytopenia, anemia.

ВКЛАД ГЕНА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА 1 БЕТТА - TGFβ1 (Arg25Pro) В ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ФОРМИРОВАНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Ахмедова Фотиа Бахтияровна - базовый докторант

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич - д.м.н., профессор

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Маткаримова Дилфуза Сабуровна - профессор

Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. Определить вклад гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта -TGFβ1 (Arg25Pro) в повышенный риск формирования острых лейкозов.

Методы. Молекулярно-генетический анализ гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFβ1 (Arg25Pro) у 102 больных с ОЛ и 95 – здоровых с помощью стандартной ПЦР.

Выводы. Генетический полиморфизм TGFβ1 (Arg25Pro) ассоциируется с повышенным риском формирования ОЛЛ и ОМЛ.

Ключевые слова: TGFβ1 (Arg25Pro), острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, риск формирования, носительство.

1 BETTA TRANSFORMATSIYA O'SISH FAKTORI -TGFB1 (Arg25Pro) GENINING O'TKIR LEYKEMIYA RIVOJLANISH HAVFINI OSHIRISHIDA HISSASI

XULOSA. Maqsad. O'zgaruvchan o'sish omili 1 betta- TGFβ1 (Arg25pro) genining o'tkir leykoz shakllanish xavfining ortishiga qo'shgan hissasini aniqlash.

Usullari. Standart PSR yordamida 102 ta o'tkir leykoz bo'lgan bemorlarda va 95 ta sog'lom odamlarda o'zgaruvchan o'sish omili 1 betta- TGFβ1 (Arg25pro) genining molekulyar genetik tahlili.

Xulosa. TGFβ1 (Arg25pro) genetik polimorfizmi o'tkir limfoblast leykoz va o'tkir miyeloblast leykoz shakllanishi xavfi ortishi bilan bog'liq.

Kalit so'zlar: TGFβ1 (Arg25pro), o'tkir limfoblast leykoz, o'tkir miyeloblast leykoz, shakllanish xavfi, tashuvchi.

Введение. Трансформирующий фактор роста бета (TGFβ) представляет собой плейотропный цитокин, функции которого связаны с ангиогенезом, подавлением опухоли и иммунной толерантностью [2]. TGFβ участвует в ускользании опухоли от иммунного ответа и является мишенью для иммунотерапии онкологических заболеваний [1, 3].

Сообщается, что у онкогематологических больных содержатся CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), которые специфичны к эпитомам, происходящим из TGFβ, и, что эти CD8⁺ CTL убивают злокачественные клетки костного мозга TGFβ-зависимым образом [4,7].

Трансформирующий фактор роста β (TGFβ) играет важную роль в инициации и прогрессировании опухоли, действуя как супрессор и как промотор [5,8]. Между тем, механизмы, лежащие в основе этой двойной роли TGF-β, до сих пор остаются неясными.

Трансформирующий фактор роста-β (TGFβ) — один из наиболее мощных и плейотропных регуляторных цитокинов — контролирует почти каждую стадию опухолевого иммунного ответа, от развития лейкоцитов в первичных лимфоидных органах до их праймирования во вторичных лимфоидных органах и их эф-

фекторных функций в самой опухоли [6,9]. Сложность схем иммунных клеток, регулируемых TGFβ, а также контекстуальная роль передачи сигналов TGFβ в опухолевых клетках требует проведение дополнительных исследований [10].

Для более глубокого понимания участия гена TGFβ1 (Arg25Pro) в механизмах развития ОЛ нами проведено настоящее исследование.

Цель. Определить вклад гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта -TGFβ1 (Arg25Pro) в повышенный риск формирования острых лейкозов.

Научная новизна. Генетический полиморфизм TGFβ1 (Arg25Pro) статистически достоверно ассоциируется с повышенным риском формирования ОЛЛ и ОМЛ.

Материал и методы. В настоящем исследовании приняло участие 197 взрослых лиц (медиана возраста 46,5±2,8 лет), среди которых 102 составили больные с ОЛ (1-я объединенная группа больных) и 95 – здоровые лица, без патологии системы крови (3-я контрольная группа сравнения). При этом, в зависимости от формы ОЛ 1-я объединенная группа больных разделена на две подгруппы: 1а (n=70) - пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 1б (n=32) - па-

циенты с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ).

В группах больных с ОЛ и здоровых проведен молекулярно-генетический анализ с выделением ДНК из периферической крови с помощью набора реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» (Россия) и детекцией генетического полиморфизма TGFb1 (Arg25Pro) с использованием тест-систем «Литех, ООО НПФ» (Россия). Процесс амплификации воспроизводился на термоциклере «GeneAmp PCR-system 2720» (Applied Biosystems, США). Статистическая обработка полученных ре-

зультатов осуществлялась с помощью пакета программ OpenEpi – 2009 (Version 2.3).

Результаты. Распределение наблюдаемых (Ho) и ожидаемых (He) частот генотипов гена TGFb1 (Arg25Pro) в исследованных группах не имели отклонений по равновесию Харди-Вайнберга (PXB) ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.005$).

Исследование характера распределения полиморфных локусов гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта -TGFb1 (Arg25Pro) среди здоровых и больных с острыми лейкозами (ОЛЛ, n=70 и ОМЛ, n=32) позволило выявить ряд особенностей (Таблица 1).

Таблица 1.

Особенности частот аллелей и генотипов гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) у здоровых и больных с острыми лейкозами

Группа	Аллели				Генотипы					
	Arg		Pro		Arg/Arg		Arg/Pro		Pro/Pro	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я общая группа, n=102	191	93.6	13	6.4	89	87.3	13	12.7	0	0.0
2-я группа больных с ОЛЛ, n=70	131	93.6	9	6.4	61	87.1	9	12.9	0	0.0
3-я группа больных с ОМЛ, n=32	60	93.8	4	6.2	28	87.5	4	12.5	0	0.0
4-я контрольная группа здоровых, n=95	187	98.4	3	1.6	92	96.8	3	3.2	0	0.0

В частности, оценивая характер распределения полиморфных локусов гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) среди здоровых и больных с острыми лейкозами нами определено закономерное наиболее высокое носительство основными аллелем (Arg) и генотипом (Arg/Arg) при минимальном носительстве ослабленным аллелем (Pro) и гетерозиготным генотипом (Arg/Pro). Вместе с этим, в общей группе больных с острыми лейкозами, напротив, наблюдалось снижение частот основных аллеля (Arg) и генотипа (Arg/Arg), при одновременном повышении носительства ослабленным аллелем (Pro) и гетерозиготным генотипом (Arg/Pro). Такие изменения в общей группе больных с острыми лейкозами наблюдались как за счет изменений в группе больных с ОЛЛ, так и аналогичных изменений среди больных с ОМЛ. На основании проведенной оценки распределения полиморфных локусов гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) очевидна их возможная роль в патогенезе формирования как ОЛЛ, так и ОМЛ.

Определяя степень различий между полиморфными локусами гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) по отношению к аналогичным в здоровой группе нами установлено в 1-й общей группе больных с острыми лейкозами наличие весьма выраженных различий в носительстве ослабленным аллелем (Pro) и гетерозиготным генотипом (Arg/Pro).

В частности, в 1-й группе больных с острыми лейкозами по сравнению со здоровыми аллель Pro статистически достоверно увеличился в 4.2 раза (6.4% против 1.6%; $\chi^2 = 5.8$; $P = 0.03$; OR=4.2; 95%CI: 1.31-13.7), а гетерозиготный генотип Arg/Pro также статистически значимо оказался выше в 4.5 раза (12.7% против 3.2%; $\chi^2 = 6.1$; $P = 0.03$; OR=4.5; 95%CI: 1.36-14.8).

Следовательно, обнаруженные статистически достоверные различия доказывают вклад ослабленного аллеля (Pro) и гетерозиготного генотипа (Arg/Pro) по генетическому полиморфизму трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) в повышении риска формирования острого лейкоза в 4.2 ($\chi^2 = 5.8$; $P = 0.03$) и 4.5 ($\chi^2 = 6.1$; $P = 0.03$) раза соответственно

По сравнению со здоровыми оценивая характер различий в распределении полиморфных локусов гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) во 2-й группе больных с ОЛЛ установлено статистически значимое повышение частот ослабленного аллеля Pro в 4.3 раза (6.4% против 1.6%; $\chi^2 = 5.4$; $P = 0.03$; OR=4.3; 95%CI: 1.26-14.6) и гетерозиготного генотипа Arg/Pro в 4.5 раза (12.9% против 3.2%; $\chi^2 = 5.6$; $P = 0.03$; OR=4.5; 95%CI: 1.3-15.76).

Таким образом, результаты проведенной сравнительной оценки в распределении полиморфных локусов гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) между группами больных с ОЛЛ и здоровых позволили определить наличие статистически достоверной связи их с повышенным риском формирования ОЛЛ. В этой связи, ослабленный ал-

лель (Pro) и гетерозиготный генотип (Arg/Pro) можно рассматривать в качестве генетических предикторов увеличивающие риск ОЛЛ в 4.3 ($\chi^2=5.4$; $P=0.03$) и 4.5 ($\chi^2=5.6$; $P=0.03$) раза соответственно.

Определяя степень различий между аллелями и генотипами по полиморфному гену трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) в 3-й группе больных с ОМЛ по сравнению со здоровыми выявлено наличие статистически значимого повышения риска формирования ОМЛ среди носителей ослабленного аллеля Pro в 3.9 раза (6.3% против 1.6%; $\chi^2=3.9$; $P=0.05$; OR=4.2; 95%CI: 1.01-17.1) и гетерозиготы Arg/Pro в 4.0 раза (12.5% против 3.2%; $\chi^2=4.0$; $P=0.05$; OR=4.4; 95%CI: 1.03-18.6).

Таким образом, оценивая степень различий в распределении полиморфных локусов гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) между группами больных с ОМЛ и здоровых установлена статистически достоверная ассоциация ослабленного аллеля Pro и гетерозиготного генотипа Arg/Pro с повышенным риском формирования ОМЛ.

Заключение.

Анализируя результаты распределения полиморфных локусов гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) между группами больных с острыми лейкозами и здоровых определено, что носительство ослабленным аллелем Pro и гетерозиготного генотипа Arg/Pro ассоциируется с повышенным риском формирования острых лейкозов.

В частности, при носительстве ослабленным аллелем Pro и гетерозиготного генотипа Arg/Pro по исследованному генетическому полиморфизму риск формирования ОЛЛ статистически значимо повышается в 4.3 ($\chi^2=5.4$; $P=0.03$) и 4.5 ($\chi^2=5.6$; $P=0.03$) раза, а риск формирования ОМЛ повышается статистически значимо в 3.9 раза ($\chi^2=3.9$; $P=0.05$) и 4.0 ($\chi^2=4.0$; $P=0.05$) раза соответственно.

Следовательно, полиморфные локусы гена трансформирующего ростового фактора 1 бетта - TGFb1 (Arg25Pro) могут рассматриваться в качестве генетических предикторов участвующих в механизмах повышенного риска начала ОЛЛ и ОМЛ.

Вывод: Генетический полиморфизм TGFb1 (Arg25Pro) ассоциируется с повышенным риском формирования ОЛ и ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baba A. B. et al. Transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling in cancer-a betrayal within //Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Т. 13. – С. 791272.
2. Batlle E., Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer //Immunity. – 2019. – Т. 50. – №. 4. – С. 924-940.
3. Caja F., Vannucci L. TGF β : A player on multiple fronts in the tumor microenvironment //Journal of immunotoxicology. – 2015. – Т. 12. – №. 3. – С. 300-307.
4. Chen S. Y., Mamai O., Akhurst R. J. TGF β : Signaling blockade for cancer immunotherapy //Annual review of cancer biology. – 2022. – Т. 6. – С. 123-146.
5. Dahmani A., Delisle J. S. TGF- β in T cell biology: implications for cancer immunotherapy //Cancers. – 2018. – Т. 10. – №. 6. – С. 194.
6. Holmström M. O. et al. Cytotoxic T cells isolated from healthy donors and cancer patients kill TGF β -expressing cancer cells in a TGF β -dependent manner //Cellular & Molecular Immunology. – 2021. – Т. 18. – №. 2. – С. 415-426.
7. Li H. et al. Dominant negative TGF- β receptor type II in T lymphocytes promotes anti-tumor immunity by modulating T cell subsets and enhancing CTL responses //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Т. 148. – С. 112754.
8. Mortensen R. E. J., Holmström M. O., Andersen M. H. Characterization of TGF β -specific CD4+ T cells through the modulation of TGF β expression in malignant myeloid cells //Cellular & Molecular Immunology. – 2021. – Т. 18. – №. 11. – С. 2575-2577.
9. Nixon B. G. et al. TGF β control of immune responses in cancer: a holistic immuno-oncology perspective //Nature Reviews Immunology. – 2023. – Т. 23. – №. 6. – С. 346-362.
10. Tauriello D. V. F., Sancho E., Batlle E. Overcoming TGF β -mediated immune evasion in cancer //Nature Reviews Cancer. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 25-44.

CONTRIBUTION OF THE GENE FOR TRANSFORMING GROWTH FACTOR 1 BETTA -TGFb1 (Arg25Pro) TO THE INCREASED RISK OF FORMATION OF ACUTE LEUKEMIA

SUMMARY. Objective: To determine the contribution of the transforming growth factor 1 beta gene -TGFb1 (Arg25Pro) to the increased risk of acute leukemia.

Methods: Molecular genetic analysis of the transforming growth factor 1 beta gene - TGFb1 (Arg25Pro) in 102 patients with AL and 95 healthy ones using standard PCR.

Conclusions: Genetic polymorphism TGFb1 (Arg25Pro) is associated with an increased risk of developing ALL and AML.

Key words: TGFb1 (Arg25Pro), acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, risk of formation, carriage.

АССОЦИАЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА IL17A (G-197A) С ФОРМИРОВАНИЕМ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

**Ахмедова Зухра Бахтияровна
Маткаримова Дилфуза Сабуровна
Бобоев Кодиржон Тухтабоевич**

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)*

Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить особенности распределения и ассоциации гена интерлейкина IL17A (G-197A) с формированием и тяжестью апластической анемии.

Методы. Молекулярно-генетический анализ гена интерлейкина IL17A (G-197A) у 86 больных с АА и 98 – здоровых с помощью стандартной ПЦР.

Вывод. Полиморфный цитокиновый ген интерлейкина IL17A (G-197A) является генетическим предиктором статистически достоверно повышающим риск формирования АА, а также нетяжелой, тяжелой и сверхтяжелой форм заболевания.

Ключевые слова: IL17A (G-197A), риск формирования, носительство, тяжесть течения, апластическая анемия.

APLASTIK ANEMIYA SHAKLLANISHI BILAN INTERLEYKIN IL 17A (G197A) SITOKIN GENINING ASSOTSIATSIYASI

XULOSA. Maqsad. Aplastik anemiya shakllanishi va og'irligida IL17A (G-197A) interleykin genining tarqalish xususiyatlari va assotsiatsiyasini o'rganish.

Usullari. Standart PSR yordamida AA bilan 86 ta bemorda va 98 ta sog'lom odamlarda IL17A (G-197A) interleykin genining molekulyar genetik tahlili.

Xulosa. Polimorfik sitokin geni IL17A (G-197A) AA shakllanish xavfini, shuningdek kasallikning og'ir bo'lmagan, og'ir va o'ta og'ir shakllarini statistik jihatdan sezilarli darajada oshishini genetik bashorat qiluvchisi hisoblanadi.

Kalit so'zlar: IL17A (G-197A), shakllanish xavfi, tashuvchanlik, kechishining og'irligi, applastik anemiya.

Введение. Апластическая анемия человека (АА) — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся тяжелой панцитопенией и недостаточностью костного мозга (ККМ) [1,2]. Снижение количества и функции гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников способствует развитию анемии, нейтропении и тромбоцитопении [3,4]. У больных АА массивная деструкция гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток активированными Т-лимфоцитами, содержащими клетки Th1, Th17, является причиной развития панцитопении, гипоплазии костного мозга и облитерации деструкции кроветворного микроокружения [5,8]. Ранее сообщалось об аномальном количестве и функции регуляторных Т-клеток (Treg) в периферической крови пациентов с АА, которые стали основной причиной этого состояния [6,9,10].

Цель. Изучить особенности распределения и ассоциацию гена интерлейкина IL17A (G-197A) с формированием и тяжестью апластической анемии.

Научная новизна. Полиморфные локусы гена интерлейкина IL17A (G-197A) статистиче-

ски достоверно ассоциируются с формированием апластической анемии.

Материал и методы. Исследование проведено среди 184 взрослых лиц в возрасте от 18 до 80 лет. Среди обследованных основную группу больных составили пациенты с АА (n=86), установленным на основе международных рекомендаций по диагностике АА (2021) [...] с учетом клинико-лабораторных результатов обследования. Эта группа в зависимости от тяжести заболевания дополнительно подразделена на три группы: 2-я (n=16) больные с нетяжелой АА, 3-я (n=46) – с тяжелой АА и 4-я (n=24) – со сверхтяжелой АА. Группу контроля составило 98 здоровых доноров, соответствовавшие по полу и возрасту основной группе больных АА.

Все больные АА отбирались методом случайного отбора при обращении в РСНПЦГ с 2019 по 2022 гг.

Во всех группах проведен молекулярно-генетический анализ с выделением ДНК из периферической крови и детекцией генетического полиморфизма гена интерлейкина IL17A (G-197A) с использованием реактивов «Литех, ООО НПФ» (Россия). Процесс амплификации воспро-

изводился на термоциклере «GeneAmp PCR-system 2720» (Applied Biosystems, США). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ OpenEpi – 2009 (Version 2.3).

Результаты. Для определения соответствия распределения наблюдаемых (Ho) и ожидаемых (He) частот генотипов гена интерлейкина IL17A (G-197A) по равновесию Харди-Вайнберга (PXB) проведен статистический анализ, в результате которого определено отсутствие отклонений по данному равновесию ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.005$).

Анализируя частоту распределения цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в группах здоровых (n=98) и больных с апластиче-

ской анемией (n=86) определен ряд интересных фактов.

К примеру, если в группе здоровых частоты основного (G) и минорного (A) аллелей соответствовали значениям 86.2% и 13.8%, то среди основной группы больных с АА наблюдалось выраженное различие в частотах этих показателей, характеризовавшееся снижением основного аллеля G до 68.0% и закономерные увеличение частоты минорного аллеля A до 32.0%.

Помимо этой картины, мы наблюдали частоты основного генотипа G/G G/A и A/A равные 75.5%, 21.4% и 3.1% среди здоровых, одновременное снижение случаев носительства генотипа G/G до 43.0% с увеличением частот генотипов G/A и A/A до 50.0% и 7.0% соответственно среди основной группы больных АА (Таблица 1).

Таблица 2.

Особенности носительства полиморфных локусов цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) среди больных АА и у здоровых

Группа	Аллели				Генотипы					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я – общая группа, n=86	117	68.0	55	32.0	37	43.0	43	50.0	6	7.0
2-я – нетяжёлая форма АА, n=16	23	71.9	9	28.1	8	50.0	7	43.8	1	6.2
3-я – тяжёлая форма АА, n=46	62	67.4	30	32.6	19	41.3	24	52.2	3	6.5
4-я – сверхтяжёлая форма АА, n=24	32	66.7	16	33.3	10	41.7	12	50.0	2	8.3
5-я – контрольная группа здоровых, n=98	169	86.2	27	13.8	74	75.5	21	21.4	3	3.1

Наблюдая за динамикой распределения частот аллелей и генотипов цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в зависимости от тяжести течения АА во всех трех группах больных с не тяжелым (n=16), тяжелым (n=46) и сверхтяжелым (n=24) течением заболевания установлено снижение встречаемости основного аллеля G до 71.9%, 67.4% и 66.7% соответственно с параллельным увеличением доли минорного аллеля A до 28.1%, 32.6% и 33.3% соответственно.

В этих же группах аналогичная динамика зарегистрирована и для частот основного G/G (50.0%, 41.3% и 41.7%), гетерозиготного G/A (43.8%, 52.2% и 50.0%) и ослабленного A/A (6.2%, 6.5% и 8.3%) генотипов.

Таким образом, анализируя динамику распределения аллелей и генотипов цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) во всех группах больных АА по сравнению со здоровыми мы наблюдали снижение активности основных аллеля G и генотипа G/G, и, одновременное повышение активности гетерозиготного G/A и гомозиготного ослабленного генотипа A/A. Возможно, повышенная активность ослабленных вариантов аллеля и генотипов, показывают нам их участие в повышении риска формирования и тяжести течения АА.

Чтобы проверить достоверность таких предположений были проведены дополнительные статистические исследования с вычислением значимости коэффициента риска развития заболевания и тяжести его течения в отношении установленных различий между аллелями, а также генотипами по цитокиновому гену интерлейкина IL17A (G-197A) во всех группах больных по сравнению со здоровыми.

Так, результаты статистического анализа проведенного в основной группе больных с АА по сравнению со здоровыми демонстрируют наличие статистически достоверного увеличения частоты ослабленного неблагоприятного аллеля A в 2.9 раза (32.0% против 13.8%; $\chi^2=17.5$; $P=0.01$; OR=2.9; 95%CI: 1.78-4.88). Более того, частоты гетерозиготного G/A (50.0% против 21.4%; $\chi^2=16.5$; $P=0.01$; OR=3.7; 95%CI: 1.96-6.87) и ослабленного гомозиготного A/A (7.0% против 3.1%; $\chi^2=1.5$; $P=0.3$; OR=2.4; 95%CI: 0.6-9.44) генотипов по сравнению со здоровыми увеличивались. Однако статистически значимый характер различий выявлялся лишь в отношении гетерозиготы, доля которого оказалась среди больных АА значимо выше в 3.7 раза ($\chi^2=16.5$; $P=0.01$).

Таким образом, выявленный статистически значимый характер различий в носительстве ослабленного аллеля A ($\chi^2=17.5$; $P=0.01$) и гетеро-

зиготы G/A ($\chi^2=16.5$; $P=0.01$) цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в основной группе больных АА по отношению ко здоровой группе свидетельствуют об их участие генезе повышения риска формирования АА.

Анализируя результаты статистического анализа распределения полиморфного цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) проведенного в группе больных с нетяжелой формой АА по сравнению со здоровыми нами установлено повышение долей ослабленного неблагоприятного аллеля А в 2.4 раза (28.1% против 13.8%; $\chi^2=4.3$; $P=0.05$; OR=2.4; 95%CI: 1.05-5.73), гетерозиготного генотипа G/A в 2.9 раза (43.8% против 21.4%; $\chi^2=3.7$; $P=0.1$; OR=2.9; 95%CI: 0.98-8.3) и ослабленного гомозиготного генотипа А/А в 2.1 раза (6.3% против 3.1%; $\chi^2=0.4$; $P=0.6$; OR=2.1; 95%CI: 0.22-20.61). Между тем, статистической достоверностью различалось лишь частота ослабленного аллеля А ($\chi^2=4.3$; $P=0.05$), тогда как в отношении гетерозигота наблюдалась явная тенденция к ее увеличению ($\chi^2=3.7$; $P=0.1$), а различия в частоте ослабленной гомозиготы А/А не имели статистически значимый характер ($\chi^2=0.4$; $P=0.6$).

Таким образом, результаты сравнительного статистического анализа в распределении цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) между группами больных с нетяжелой формой АА и здоровых доказывают ассоциацию между носительством ослабленного аллеля А ($\chi^2=4.3$; $P=2.4$) и гетерозиготы G/A ($\chi^2=3.7$; $P=2.9$) с повышенным риском развития нетяжелой формы АА.

Оценивая различия между аллелями и генотипами цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в группе больных с тяжелой формой АА по сравнению со здоровыми как и в вышеприведенных группах больных АА обнаружено повышение носительства ослабленными аллелем А в 3.0 раза (32.6% против 13.8%; $\chi^2=14.0$; $P=0.01$; OR=3.0; 95%CI: 1.69-5.41), гетерозиготой G/A в 4.0 раза (52.2% против 21.4%; $\chi^2=13.8$; $P=0.01$; OR=4.0; 95%CI: 1.92-8.32) и гомозиготой А/А в 2.2 раза (6.5% против 3.1%; $\chi^2=0.9$; $P=0.4$; OR=2.2; 95%CI: 0.44-10.98).

При всем этом, статистически значимы различия регистрировались в отношении частот ослабленного аллеля А ($\chi^2=14.0$; $P=0.01$) и гетерозиготы G/A ($\chi^2=13.8$; $P=0.01$), а в отношении ослабленной гомозиготы А/А несмотря на повышение ее частоты в 2.2 раза ($\chi^2=0.4$; $P=0.6$) различия между исследованными группами не отличались своей достоверностью.

Таким образом, результаты сравнительного статистического анализа в распределении цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) между группами больных с тяжелой формой АА и здоровых доказывают ассоциацию между носительством ослабленного аллеля А ($\chi^2=14.0$;

$P=0.01$) и гетерозиготы G/A ($\chi^2=13.8$; $P=0.01$) с повышенным риском развития тяжелой формы АА.

Изучая степень различий между аллелями и генотипами цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в группе больных со сверхтяжелой формой АА по сравнению со здоровыми как и в вышеприведенных группах больных АА обнаружено статистически достоверное повышение носительства ослабленным аллелем А в 3.1 раза (33.3% против 13.8%; $\chi^2=10.2$; $P=0.01$; OR=3.1; 95%CI: 1.55-6.31) и гетерозиготой G/A в 3.7 раза (50.0% против 21.4%; $\chi^2=8.0$; $P=0.01$; OR=3.7; 95%CI: 1.49-9.03). Однако, повышение среди больных частоты гомозиготы А/А в 2.9 раза (8.3% против 3.1%; $\chi^2=1.4$; $P=0.39$ OR=2.2; 95%CI: 0.49-6.98) не имело значимый характер.

Таким образом, результаты сравнительного статистического анализа в распределении цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) между группами больных со сверхтяжелой формой АА и здоровых доказывают ассоциацию между носительством ослабленного аллеля А ($\chi^2=10.2$; $P=0.01$) и гетерозиготы G/A ($\chi^2=8.0$; $P=0.01$) с повышенным риском развития сверхтяжелой формы АА.

В целом, обобщая результаты исследования по изучению распределения полиморфного цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в группах больных с АА и здоровых определено, что носительство ослабленным аллелем А и гетерозиготой G/A ассоциируется с повышенным риском формирования как заболевания, так и нетяжелой, тяжелой и сверхтяжелой форм АА.

В этой связи, полиморфный цитокиновый ген интерлейкина IL17A (G-197A) является генетическим предиктором статистически достоверно повышающий риска формирования АА, а также нетяжелой, тяжелой и сверхтяжелой форм заболевания.

Заключение

В целом, обобщая результаты исследования по изучению распределения полиморфного цитокинового гена интерлейкина IL17A (G-197A) в группах больных с АА и здоровых определено, что носительство ослабленным аллелем А и гетерозиготой G/A ассоциируется с повышенным риском формирования как заболевания, так и нетяжелой, тяжелой и сверхтяжелой форм АА.

Вывод: Полиморфный цитокиновый гена интерлейкина IL17A (G-197A) является генетическим предиктором статистически достоверно повышающий риска формирования АА, а также нетяжелой, тяжелой и сверхтяжелой форм заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dai Z. M. et al. Role of IL-17A rs2275913 and IL-17F rs763780 polymorphisms in risk of can-

cer development: an updated meta-analysis // Scientific report. – 2016. – T. 6. – №. 1. – C. 20439.

2. Gaman A., Gaman G., Bold A. Acquired aplastic anemia: correlation between etiology, pathophysiology, bone marrow histology and prognosis factors // Rom J Morphol Embryol. – 2009. – T. 50. – №. 4. – C. 669-674.

3. Giudice V., Selleri C. Aplastic anemia: pathophysiology // Seminars in Hematology. – WB Saunders, 2022. – T. 59. – №. 1. – C. 13-20.

4. Kadia T. M. et al. Phase I clinical trial of CK0801 (cord blood regulatory T cells) in patients with bone marrow failure syndrome (BMF) including aplastic anemia, myelodysplasia and myelofibrosis // Blood. – 2019. – T. 134. – C. 1221.

5. Li H. et al. In patients with chronic aplastic anemia, bone marrow-derived MSCs regulate the Treg/Th17 balance by influencing the Notch/RBP-J/FOXP3/RORyt pathway // Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. 42488.

6. Ni R. et al. A mouse model of irradiation and spleen-thymus lymphocyte infusion induced aplastic anemia // Hematology. – 2022. – T. 27. – №. 1. – C. 932-945.

7. Wang L., Liu H. Pathogenesis of aplastic anemia // Hematology. – 2019. – T. 24. – №. 1. – C. 559-566.

8. Yan L, Fu R, Liu H, Wang H, Liu C, Wang T, Qi W, Guan J, Li L, Shao Z. Abnormal quantity and function of regulatory T cells in peripheral blood of patients with severe aplastic anemia.

9. Zhang J. et al. Basal level of Th17 immune response is not enhanced in aplastic anemia // Cytokine. – 2015. – T. 74. – №. 2. – C. 331-334.

10. Zhao J. et al. Human gingiva tissue-derived MSC ameliorates immune-mediated bone marrow failure of aplastic anemia via suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of CD4+ Foxp3+ regulatory T cells differentiation // American journal of translational research. – 2019. – T. 11. – №. 12. – C. 7627.

ASSOCIATION OF THE CYTOKINE GENE INTERLEUKIN IL 17A (G197A) WITH THE FORMATION OF APLASTIC ANEMIA

SUMMARY. Objective: To study the distribution features and association of the interleukin IL 17A (G197A) gene with the formation and severity of aplastic anemia.

Methods: Molecular genetic analysis of the IL17A interleukin gene (G-197A) in 86 AA patients and 98 healthy patients using standard PCR.

Conclusions: Polymorphic cytokine gene of interleukin IL 17A (G197A) is a genetic predictor that statistically significantly increases the risk of AA formation, as well as non-severe, severe and super-severe forms of the disease.

Key words: IL 17A (G197A), risk of formation, carrier, severity of course, aplastic anemia.

ЎТКИР ВА СУРУНКАЛИ ЛЕЙКОЗЛАРДА АНЕМИК СИНДРОМНИ БАҲОЛАШ

Сулейманова Дилора Нагаловна – т.ф.д., профессор

Республика Ихтисостирилган Гематология Илмий Амалий-Тиббиёт Маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Улугова Шахло Тураевна - заведующая отделением

Бухоро Вилояти Қўп Тармоқли Тиббиёт Маркази (Бухоро, Ўзбекистон)

Хулоса. Тадқиқот мақсади. Ўткир ва сурункали лейкозларда касалликни бирламчи даврида, полихимия терапияси ва ремиссия даврларида анемик синдроми қўп учрашини аниқлаш. Услублар - 50 бирламчи ўткир ва сурункали лейкоз беморларида анемик синдроми ўрганилган, ва баҳоланган. Тадқиқот натижалари - анемик синдромли беморларни ёши, жинси ва яшаш жойига боғлиқ. Аёлларда эркакларга нисбатан камқонликнинг оғир тури 2 баробар қўп учрайди. 51 -71 ёшдаги беморларда камқонликнинг оғир тури 29,63% ташкил этади, 21 -50 ёшли беморларда эса 2 баробар паст. Шаҳарлик беморларга нисбатан, қишлоқда яшайдиган беморларда оғир даражали камқонлик 2 баробар қўп аниқланди.

Калит сўзлар: анемия, лейкоз, беморлар, анемик синдром, ремиссия.

ОЦЕНКА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЛЕЙКОЗАХ

Резюме. Цель исследования – выявление причины анемии у первичных больных острым и хроническим лейкозом. Методы – у 50 первичных больных острым и хроническим лейкозом был изучен анемический синдром и дана оценка. Выводы - тяжесть анемии зависит от пола, возраста и места проживания (город/село). Установлено, что по сравнению с мужчинами у женщин в 2 раза чаще выявляется тяжелая степень анемии. Среди больных в возрасте 51 -71 лет тяжелая степень выявлена в 2 раза чаще по сравнению с возрастной категорией 21-50 лет, и составила 29,63%. У сельских жителей риск развития тяжелой степени анемии в 2 раза выше, чем у городских.

Ключевые слова: анемия, лейкоз, больные, анемический синдром, ремиссия.

Кириш. Ўткир ва сурункали лейкозларда касалликни бирламчи даврида, полихимия терапияси ва ремиссия даврларида анемик синдроми қўп учрайди, ва клиник белгилари гипоксия холати билан боғлиқ (5,6). Албатта гипоксия холати натижасида циркулятор ўзгаришлар ривожланади ва турли асоратлар келиб чиқади (5,7).

Тадқиқот мақсади – бирламчи ўткир ва сурункали лейкоз касалликларида полихимиотерапия бошланмасдан аввал анемик синдромни баҳолаш.

Илмий янгилик. Клиник гематология амалиётида анемик синдромни этиопатогенезига етарли ахамият берилмайди, камқонлик асосан гемотрансфузиялар оркали қопланади, камқонликни сабаблари ўрганилмайди. Баъзи илмий адабиётлар маълумотларига кўра лейкоз беморларини 25% -50% да зардобдаги темир миқдори пастлиги аниқланади ва темир препаратлари қўлланади. Баъзи чет элдаги тадқиқотларда организмда эритропоэтин ишлаб чиқарилиши пасайгани аниқланган, базиларида гемоглиз хисобига камқонлик ривожлангани таъкидланган (1,2,3,4, 12). Бу йўналишда олимлар хозирча бита фикрга келишмаганлиги аниқ,

Бирламчи лейкоз беморларни кўпларида полихимиотерапия давридан олдин клиник лаборатор кўрсаткичларида гемоглобин ва эритроцитлар пастлиги аниқланади (12). Эритроцитлар пастлиги суяк қўмигида бласт хужайралар кўпайиши ва эритропоэз бузилиши билан боғлиқ, бундан ташқари гемолиз ва қон йўқотишлар кузатилиши мумкин (6) Бу олмиллар алоҳида ёки биргалиқда аниқланиши мумкин. Эритропоэз бузилиши ва камқонлик ривожланиши натижасида беморни аъзолари ва тўқималарида гипоксия холати кузатилади, ўз навбатида бу лейкоз касаллигини кечигишига ва даволашига салбий таъсир кўрсатади (10). Ўзбекистонда туғиш ёшидаги аёллар орасида камқонлик 20% ташкил этади, темир етишмовчилик холатлари эса уч баровар қўп. Юқори ривожланган мамлакатларда камқонлик 5-8% ташкил этади.(8,9).

Демак, анемик синдроми ва уни асоратлари полихимиотерпияни ўз вақтида бошлаш ва самарали тугатишга салбий таъсир кўрсатади, бирламчи лейкозларда камқонликни асосланган холда даволаш долзаб масала хисобланади.

Материаллар ва усуллар. Бухоро қўп тармоқли тиббиёт марказини гематология бўлимига

2022 – 2023 йилда қабул этилган 50 ўткир ва сурункали бирламчи лейкоз беморлар, уларни касаллик тарихи, кон тахлиллари. Беморлар орасида 25 аёл ва 25 эркак, шаҳардан 25, қишлоқдан 25. Беморларни ёши 21 – 71. Қон тахлиллари mindray Bc-5600 биохимик анализаторда текширилган.

Асосий натижалар. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, шифохонага қабул этилган бирламчи ўткир ва сурункали лейкоз беморларини 91% да камқонлик аниқланган.

Беморларда асосан энгил даражали камқонлик аниқланди, у 52% ташкил этди. Ўрта даражали ва оғир даражали камқонлик кўрсаткичлари тенг бўлди - 24% дан.

Жадвал 1.

Ўткир ва сурункали бирламчи лейкозларда камқонликни жинсига нисбатдан аниқлаш

№	Жинси	Жами камқонлик	Улардан камқонлик даражаси бўйича		
			Энгил	Ўрта	Оғир
1	Аёл	25	11 (44,00%)	6 (24,00%)	8 (32,00%)
2	Эркак	25	15 (60,00%)	6 (24,00%)	4 (16,00%)
3	Жами	50	26 (52,00%)	12 (24,00%)	12 (24,00%)

Аёлларда эркакларга нисбатдан оғир даражали камқонлик кўрсаткичлари икки баробар юқори бўлди, ўрта даражали камқонлик кўрсаткичлари аёлларда ва эркакларда фарқланмади,

24% ташкил этди. Демак, лейкоз касаллиги бўлган аёлларда камқонликни оғир даражаси ривожланиш хавфи юқори, эркакларга нисбатдан.

Жадвал 2.

Ўткир ва сурункали бирламчи лейкозларда камқонликни ёшига нисбатдан аниқлаш

№	Беморлар ёши	Жами камқонлик	Улардан камқонлик даражаси бўйича		
			Энгил	Ўрта	Оғир
1	21-50	23	12 (52,17%)	8 (34,78%)	3 (13,00%)
2	51-71	27	12 (44,44%)	7 (25,92%)	8(29,63%)
3	Жами	50	24 (48,00%)	15 (30,00%)	11(22,00%)

Ўткир ва сурункали бирламчи лейкозларда камқонликни ёшига нисбатдан камқонлик кўрсаткичларини ўрганилганда 21-50 ёшдаги беморларда кўпроқ энгил ва ўрта даражали камқонлик учраши аниқланди, 51 -71 ёшдаги беморларда эса оғир даражали камқонлик 2 ба-

робар кўпроқ учрайди – 29,63%. Жами беморларда кўпроқ энгил даражали камқонлик аниқланди. Демак, 51 -71 ёшдаги лейкоз беморларида камқонликни оғир даражаси ривожланишини хавфи юқори, 21 – 50 ёли беморларга нисбатдан.

Жадвал 3.

Ўткир ва сурункали бирламчи лейкозларда камқонликни ёшига нисбатдан аниқлаш

№	Яшаш жойи	Жами камқонлик	Улардан камқонлик даражаси бўйича		
			Энгил	Ўрта	Оғир
1	Шаҳар	25	15 (60,00%)	6 (24,00%)	4 (16,00%)
2	Қишлоқ	25	10 (40,00%)	7 (28,00%)	8 (32,00%)
3	Жами	50	25 (50,00%)	13 (26,00%)	12(24,00%)

Беморларни 50% шаҳардан, 50% қишлоқдан бўлишди, уларда камқонликни даражалари бўйича тахлил ўтказилди. Натижалар шуни кўрсатдики, шаҳарликлар орасида кўпроқ энгил даражали камқонлик аниқланади, шаҳарликлар орасида эса оғир даражали камқонлик 2 баробар кўпроқ – 16% ва 32%. Демак, қишлоқ шароитида яшайдиган беморлар орасида оғир даражали камқонлик ривожланишини хавфи юқорироқ, шаҳарликлардан нисбатдан.

Хулоса. 1. Лейкоз касаллиги бўлган аёлларда камқонликни оғир даражаси ривожланиш хавфи юқори, эркакларга нисбатдан

2. 51 -71 ёшдаги лейкоз беморларида камқонликни оғир даражаси ривожланишини хавфи юқори, 21 – 50 ёли беморларга нисбатдан

3. Қишлоқ шароитида яшайдиган беморлар орасида оғир даражали камқонлик ривожланишини хавфи юқорироқ, шаҳарликлардан нисбатдан.

АДАБИЁТЛАР

1. Бахрамов С.М. соавт. Современные аспекты обмена железа в организме. Монография. Ташкент 2018, стр.109.

2. Болтаев К.Ж. Қари ва кекса ёшдагилар саломатлигини баҳолашда полидефицитли хо-

латларни аниқлашнинг диагностик ва прогностик ахамияти. Тиббиёт фанлари доктори диссертацияси автореферати. 2021, Тошкент.

3. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. "Клиническая онкология". 2012;14(1):58-63.

4. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Изучение эффективности терапии анемического синдрома при помощи препаратов рекомбинантного эритропоэтина-альфа у больных лимфопролиферативными заболеваниями. "Вестник гематологии". 2009;5(2):38.

5. Снеговой А.В., Аарго М., Давиденко И.С. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. "Злокачественные опухоли". 2015; 4:316-26. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326>.

6. Сулейманова Д.Н. Темир танкислик камқонликни ташхислаш, даволаш, олдини олиш стандартларини соғлиқни сақлаш тизимини

бирламчи бўғинида жорий этиш. Услубий қўлланма, тошкент, 2017, 32 в.

7. Aapro MS, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. "British Journal of Cancer". 2012;106:1249-58.

8. Camaschella C. Iron deficiency. Blood 2019; 133: 30-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>.

9. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, Fornecker L, Fournier M, Mounier N, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. "Journal of Clinical Oncology". 2011; 29(15 suppl): 9048-9048.

10. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. "Journal of Clinical Oncology". 2011;29(1):97-105.

EXACERBATION OF ANEMIC SYNDROME IN ACUTE AND CHRONIC LEUKEMIA.

Summary. *The aim of the study anemia often develops in primary patients with acute and chronic leukemia. Methods - anemic syndrome was studied and evaluated in 50 primary patients with acute and chronic leukemia. Conclusions: the results of the studies showed that the severity of anemia depends on gender, age and place of residence (city/village). It was found that compared with men, women are 2 times more likely to have a severe degree of anemia. Among patients aged 51-71 years, the severe degree was detected 2 times more frequently compared to the age category of 21-50 years, and amounted to 29.63%. Rural residents have a 2-fold higher risk of developing severe anemia than urban residents.*

Keywords: *anemia, leukoz, patient, anemic syndrome, remission.*

ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Маткаримова Дилфуза Сабуровна - профессор

Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)

Джураева Дилбар Эркиновна - главный гематолог

Термезский филиал Ташкентской Медицинской Академии (Термез, Узбекистан)

Набиева Мавлюда Илхамовна - к.б.н.

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Результаты различных широкомасштабных эпидемиологических исследований показывают, что частота встречаемости ИТП в разных странах, среди лиц различных рас, возрастной категории и гендерной принадлежности весьма вариабельна и неодинакова. Вместе с тем, приведенные данные позволяют определять это заболевание как повсеместно распространенное, встречающееся среди всех возрастных групп населения.

Вывод. ИТП является повсеместно распространенной патологией, наблюдаемой среди всех возрастных групп населения.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, распространенность, частота встречаемости, дети, взрослые.

UMUMIY TAQDIM VA IMMUN TROMBOTSITOPENIYA MUAMMOSI TARQALISHI HOLATI

Xulosa. Turli xil keng ko'lamli epidemiologik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, turli mamlakatlarda, turli irq, yosh va jinsdagi odamlar orasida ITP bilan kasallanish juda o'zgaruvchan va teng emas. Shu bilan birga, taqdim etilgan ma'lumotlar ushbu kasallikni aholining barcha yosh guruhlarida uchraydigan keng tarqalgan deb aniqlash imkonini beradi.

Xulosa. ITP - bu aholining barcha yosh guruhlarida kuzatiladigan keng tarqalgan patologiya.

Kalit so'zlar: immun trombositopeniya, tarqalish, kasallanish, bolalar, kattalar.

Введение. Проблема геморрагических диатезов (ГД), в частности иммунной тромбоцитопении (ИТП) в виду их высокой распространенности, многообразия клинических проявлений и опасности геморрагических осложнений, вызывает особый интерес ученых на протяжении столетий [7,15].

История изучения ИТП, охватывает большой период и начинается с первых описаний его симптомов в трудах Hippocrates, однако в качестве самостоятельного заболевания ИТП выделено лишь в 1735 г. (P. G. Werlhoff) [5]. На протяжении более 180 лет причины геморрагических проявлений заболевания оставались неясными, и только в 1915 г. E. Frank первым предложил гипотезу, что основой заболевания является уменьшение количества тромбоцитов в циркуляции под влиянием фактора, вырабатываемого селезенкой, а в 1916 г. P. Katznelson, отметил, что снижение тромбоцитов при ИТП связано с их повышенной деструкции в селезенке [5].

В связи с неустановленной причиной ИТП до недавнего времени заболевание шло под названием идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Однако, доказанный на сегодня иммунозависимый генез заболевания стал основой для обозначения идиопатическую тромбо-

цитопеническую пурпуру как иммунная тромбоцитопения (ИТП) утвержденной международной группой экспертов [1,2]. Вместе с тем ранее для постановки диагноза пороговым количеством тромбоцитов считалось $150,0 \times 10^9/\text{л}$, то согласно современным критериям диагностики экспертами предложен их уровень $100,0 \times 10^9/\text{л}$ [16].

Таким образом, анализ периодов изучения ИТП показывает их важность для формирования современных взглядов в терминологии, понимании механизмов их развития, на основании которых на сегодня достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении этого сложного заболевания [12].

В настоящее время существуют данные результатов многочисленных эпидемиологических исследований ИТП, отличающиеся в различных странах мира в зависимости от популяции, этнической и гендерной принадлежности, а также возрастной категории населения [7].

Исследованиями по изучению эпидемиологических особенностей ИТП показано, что показатели распространённости заболевания значительно варьируют от 4,5 до 20 на 100 000 населения, но при этом частота возникновения заболевания среди группы геморрагических диатезов составляет в среднем 25%, при этом у поло-

вины из них тромбоцитопения сопровождается геморрагическими проявлениями [7,8].

Зарубежные исследователи утверждают, что ИТП является самой частой цитопенией как у детей, так и у взрослых, при этом регистрируется с частотой 16-32 случая на 1 млн. населения в год [12,18].

По опубликованным данным других исследователей, распространенность ИТП среди взрослого населения составляет от 1 до 13 на 100000 человек [3].

Результатами сравнительно недавних российских исследований показано, что общая заболеваемость ИТП в одном регионе России составляет 3,2 случая на 100 000 населения в год, вместе с тем имеется рост заболеваемости среди мужчин с возрастом и ее снижении с возрастом среди женского населения [11].

Заболеваемость ИТП по данным американских ученых составляет 1,5–2,0 на 100 тыс. детского населения, а частота на 1 млн. детского и взрослого населения в год достигает 125 случаев [6].

Изучение распространенности ИТП в Великобритании свидетельствуют о его частоте 1,6-3,8 случая в год на 100 000, в Латинской Америке 3,3 на 100 000, в Италии 2,9 на 100 000 [6,13], в США до 23,6 случая в год на 100 000 [14], в Нидерландах 2,64 на 100 000 взрослого населения [4].

По данным французского популяционного исследования (2014) заболеваемость ИТП составила 2,9 на 100 000 населения [9, 12].

В японском популяционном исследовании показана регистрация заболевания с частотой 2,16 на 100 000 человек в год, при этом в отличие от других исследований, выявлено, что максимальная возрастная заболеваемость приходится на восьмое десятилетие [74, с. 329–335].

В зависимости от гендерного различия данные о частоте ИТП имеют противоречивый характер. Так, российские исследователи отмечают явные различия по полу с преобладанием женщин, а среди мужчин заболевание встречается в 3-4 раза реже [11]. По данным французских ученых ИТП чаще регистрируется среди мужчин [9].

Во всех проведенных выше исследованиях пик заболеваемости ИТП зарегистрирован в зимнее время года [10,17].

Заключение.

Таким образом, по результатам различных широкомасштабных эпидемиологических исследований, частота встречаемости ИТП в разных странах, среди лиц различных рас, возрастной категории и гендерной принадлежности весьма вариабельна и неодинакова. Вместе с тем, приведенные данные позволяют определять это заболевание как повсеместно распространенное,

встречающееся среди всех возрастных групп населения.

Вывод. ИТП является повсеместно распространенной патологией, наблюдаемая среди всех возрастных групп населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зотова И. И. Клинические и молекулярно-генетические показатели тяжести течения и эффективности терапии у больных иммунной тромбоцитопенией. Автореф. дис. С-Петербург, 2018. С. 22.

2. Зотова И.И. Аллельный полиморфизм гена GPIIb как фактор, ассоциированный с вероятностью развития иммунной тромбоцитопении и тяжестью геморрагического синдрома/ И.И. Зотова, С.И. Капустин, С.В. Грицаев, Н.В. Минеева, И.И. Кробинец, Ж.Ю. Сидорова, С.С. Бессмельцев, А.В. Четкин // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 2. – С.93-99.

3. Altomare I. et al. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US //Clinical epidemiology. – 2016. – С. 231-239.

4. Christiansen C. F. et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: the Nordic country patient registry for romiplostim//EclinicalMedicine.– 2019. – Т. 14. – С. 80-87.

5. Cooper N., Ghanima W. Immune thrombocytopenia //New England Journal of Medicine. – 2019. – Т. 381. – №. 10. – С. 945-955.

6. Doobaree I. U. et al. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis //European journal of haematology. – 2016. – Т. 97. – №. 4. – С. 321-330.

7. Kohli R., Chaturvedi S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia //Hämostaseologie. – 2019. – Т. 39. – №. 03. – С. 238-249.

8. Koylu A. et al. Immune thrombocytopenia: epidemiological and clinical features of 216 patients in northwestern Turkey //Annals of hematology. – 2015. – Т. 94. – С. 459-466.

9. Lebrun D. et al. Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort //Aids. – 2017. – Т. 31. – №. 15. – С. 2159-2166.

10. Lim J. H. et al. Epidemiology and viral etiology of pediatric immune thrombocytopenia through Korean public health data analysis //Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Т. 10. – №. 7. – С. 1356.

11. Melikyan A. L. et al. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in adults in one region of Russia //Blood. – 2016. – Т. 128. – №. 22. – С. 4941.

12. Moulis G. et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide popula-

tion-based study in France //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2014. – T. 124. – №. 22. – C. 3308-3315.

13. Moulis G., Comont T., Adoue D. New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: Impact for clinical practice //La Revue de Médecine Interne. – 2021. – T. 42. – №. 1. – C. 11-15.

14. Okubo Y., Handa A. Nationwide trend analysis of pediatric inpatients with immune thrombocytopenia in the United States //Journal of pediatric hematology/oncology. – 2018. – T. 40. – №. 3. – C. e140-e144.

15. Pavord S. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis //New England Journal of Medicine. – 2021. – T. 385.

– №. 18. – C. 1680-1689., Cooper N., Ghanima W. Immune thrombocytopenia //New England Journal of Medicine. – 2019. – T. 381. – №. 10. – C. 945-955.

16. Pietras N. M., Pearson-Shaver A. L. Immune thrombocytopenic purpura //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2022.

17. Rodeghiero F., Marranconi E. Management of immune thrombocytopenia in women: current standards and special considerations //Expert Review of Hematology. – 2020. – T. 13. – №. 2. – C. 175-185.

18. Sugiura T. et al. Immune thrombocytopenic purpura detected with oral Hemorrhage: A case report //Journal of Dentistry. – 2018. – T. 19. – №. 2. – C. 159.

GENERAL PRESENTATION AND STATUS OF THE PROBLEM PREVALENCE OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Summary. *The results of various large-scale epidemiological studies show that the incidence of ITP in different countries, among people of different races, ages and genders is very variable and unequal. At the same time, the data presented make it possible to define this disease as widespread, occurring among all age groups of the population.*

Conclusion. *ITP is a ubiquitous pathology observed among all age groups of the population.*

Key words: *immune thrombocytopenia, prevalence, incidence, children, adults.*

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ С ФОРМИРОВАНИЕМ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ИММУННОГО МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТА

Маткаримова Дилфуза Сабуровна
Каримов Хамид Якубович
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
Хайтимбетов Жумамурод Шомуродович
Солихов Мирилхом Усмонович

Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Гематологии

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение возможных ассоциаций между носительством неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов и тяжестью клинического течения ИМТВ.

Материал и методы. В исследование включено 75 пациентов с ИМТВ (в возрасте от 16 до 80 лет) и 73 условно здоровых лиц без патологии системы гемостаза сопоставимого возраста. Детекция полиморфизмов генов TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2010963) проводилась методом SNP-ПЦР.

Выводы:

1. Определена значимая зависимость мутантного генотипа G/G гена VEGFA (rs2010963) с высоким риском развития тяжелого течения иммунного микротромбоваскулита.

2. При обследовании пациентов с ИМТВ важным и необходимым является исследование на наличие носительства мутантного генотипа G/G полиморфного варианта гена VEGFA (rs2010963), что позволяет определять группы риска больных тяжелого течения на доклиническом этапе.

Ключевые слова: иммунный микротромбоваскулит, клиника, генотип, ассоциация, риск развития, тяжелое течение.

IMMUN MIKROTROMBOVASKULITNING OG'IR KECHISHINI RIVOJLANISHI BILAN YALLIG'LANISH OLDI SITOKIN POLIMORF GENLARNING BOG'LIQLIGI

XULOSA. Tadqiqotning maqsadi. Yallig'lanish oldi sitokin genlarining polimorf variantlarining noxush genotiplari tashuvchanligi va IMTV klinik kechishining og'irligi o'rtasidagi bog'likligini o'rganish.

Material va usullari: Tadqiqotlar 75 nafar IMTV bilan ogrigan bemor (16 dan 80 yosh oraliq'ida) va gemostaz tizimining patologiyasi bo'lmagan 73 nafar shartli sog'lom shaxslarda o'tkazilgan. TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2010963) genlar polimorfizmi deteksiyasi SNP-PSR usuli bilan o'tkazilgan.

Xulosa:

1. VEGFA genining mutant genotipi G/G (rs2010963) va og'ir immun mikrotrombovaskulit rivojlanishining yuqori xavfi o'rtasida sezilarli bog'liqlik aniqlandi.

2. IMTV bilan og'rigan bemorlarni tekshirishda VEGFA genining mutant genotipi G/G polimorfik varianti (rs2010963) mavjudligini tekshirish muhim va zarurdir, bu esa og'ir kasallikka chalingan bemorlar uchun xavf guruhlarini aniqlash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: immun mikrotrombovaskulit, klinika, genotip, bog'liqlik, rivojlanish xavfi, og'ir kechishi.

Ведение. Клинические проявления иммунного микротромбоваскулита (ИМТВ), характеризуются их полиморфностью, выраженность которых зависит от характера и тяжести течения заболевания [5]. Вместе с тем, известно, что в реализации тяжести патологического процесса важное значение имеют генетические полиморфизмы [1,2]. Доказательством этого являются результаты исследований ряда зарубежных авторов по оценке связи генетических полиморфизмов с развитием тяжелого течения ИМТВ [4,7]. В частности, зарубежными исследователями установлено, что полиморфизмы генов со-

судистого фактора роста, ренин-ангиотензиновой системы (ACE-I/D, M235T и T174M) значимо ассоциируются с тяжестью течения ИМТВ ($p=0,045$ и $p=0,026$) [3,9,10]. Mahsa M. Amoli et al. (2014) и López-Mejías R. et al. определили, что полиморфизм гена IL 1 β (rs16944) имеет важное значение в развитии тяжелых почечных проявлений при ИМТВ [6,8].

В этой связи, анализ распределения аллельных и генотипических вариантов генов провоспалительных цитокинов у больных с иммунным микротромбоваскулитом, определение роли носительства неблагоприятных генотипов

полиморфизмов этих генов в формировании тяжести течения, ассоциации их с выраженностью клинических проявлений ИМТВ имеет особое значение.

Цель. Изучение возможных ассоциаций между носительством неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов и тяжестью клинического течения ИМТВ.

Научная новизна заключается в определении значимой зависимости мутантного генотипа G/G гена VEGFA (rs2010963) с высоким риском развития тяжелого течения иммунного микротромбоваскулита.

Материал и методы: Материалом для исследования послужило 75 пациентов с ИМТВ (в возрасте от 16 до 80 лет) находившихся на наблюдении в консультативной поликлинике научно-исследовательского института гематологии и переливания крови МЗ РУз в период с 2017 по 2019 гг.

В группу контроля вошло 73 условно здоровых лиц без патологии системы гемостаза, сопоставимого возраста. Все обследованные распределены на 2 группы: 1-я основная (n=75), пациенты с ИМТВ и 2-я контрольная группа (n=73), условно здоровые лица. Основная группа в зависимости от стадии заболевания подразделена на две подгруппы: «А»-пациенты ИМТВ в стадии разгара (n=41) и «Б»-пациенты ИМТВ в стадии ремиссии (n=34). Диагноз ИМТВ верифицирован согласно современным классификационным критериям EULAR, PRINTO и PreS (2010).

Детекция полиморфизмов генов TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2010963) проводилась методом SNP-ПЦР на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «Open Epi, Version 9.3».

Результаты и обсуждение. Комплексное обследование больных ИМТВ (n=75) позволило определить степени тяжести заболевания. В частности, количество пациентов с легкой степе-

ню тяжести составило 29,3%, со средней степенью тяжести -37,4% и с тяжелой степенью -33,3%.

В основной группе больных ИМТВ (n=75) и в контрольной группе (n=73) нами проведен анализ сочетанного носительства неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов генов TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2010963).

Сравнительный анализ в основной группе больных ИМТВ по отношению к контролю показал наличие некоторых различий в носительстве неблагоприятных генотипов изученных генов, а именно носительство одного полиморфного гена установлено в 18,7%, двух полиморфизмов генов в 22,7%, трех в 30,7%. Сочетанное носительство неблагоприятных генотипов всех четырех изученных генов в наших наблюдениях выявлено в 12,0% случаях, в то же время отсутствие носительства гетерозиготного и / или мутантного генотипов генов наблюдалось в 6,6% случаях. Вместе с этим различие имело статистически незначимый характер.

С учетом выявления значимости генов TNF- α (rs1800629) и VEGFA (rs2010963) в риске развития ИМТВ мы изучили распределение частоты их генотипов в зависимости от степени тяжести заболевания.

По нашим данным, носительство генотипов G/G и G/A полиморфного варианта гена TNF- α (rs1800629) у больных ИМТВ с легкой степенью тяжести заболевания составило 77,3% и 22,7%, соответственно, со средней степенью тяжести -75,0% и 25,0%, соответственно, тогда как при тяжелой степени тяжести их доля составила 64,0% и 36,0%.

Приведенные данные показывают наличие различий между носительством генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) в зависимости от тяжести заболевания. Однако, статистический анализ показал отсутствие значимого различия в доле генотипов G/G и G/A между пациентами с легкой и средней степенью тяжести (для генотипа G/G: $\chi^2=0.03$; P=0.8; OR=0.9; 95% CI: 0.2372-3.282; для генотипа G/A: $\chi^2=0.03$; P=0.8; OR=1.1; 95% CI: 0.3047- 4.216) (Таблица 1).

Таблица 1.

Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) у пациентов ИМТВ с легкой и средней степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	RR	OR	95% CI
	Легкая		Средняя						
	Abs	%	Abs	%					
G/G	17	7.3	21	75.0	0.03	0.8	0.9	0.9	0.2372- 3.282
G/A	5	22.7	7	25.9	0.03	0.8	1.0	1.1	0.3047- 4.216
A/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Несмотря на то, что доля носительства неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A гена TNF-α (rs1800629) у пациентов ИМТВ с тяжелой степенью тяжести почти в 2 раза превы-

шала его долю у пациентов с легкой степенью, все же при этом различие не имело статистической значимости ($\chi^2=1.0$; P=0.3; OR=1.9; 95% CI: 0.5271- 6.93) (смотрите Таблицу 2).

Таблица 2.

Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена TNF-α (rs1800629) у пациентов ИМТВ с легкой и тяжелой степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	RR	OR	95% CI
	Легкая		Тяжелая						
	Abs	%	Abs	%					
G/G	17	7.3	16	64.0	1.0	0.3	1.6	1.9	0.5271- 6.93
G/A	5	22.7	9	36.0					
A/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Анализ носительства генотипов полиморфного варианта гена VEGFA (rs2010963) у больных ИМТВ в зависимости от степени тяжести показал следующее: при легкой степени тяжести заболевания носительство C/C и C/G генотипов выявлялось в 54,5% и 45,5% случаях, соответственно, при средней степени тяжести их значения составили - 53,6% и 46,4%, соответственно, а при тяжелой степени тяжести - 24,0% и 56,0%. Кроме того, необходимо отметить, что

лишь у пациентов с тяжелой степенью тяжести регистрировалось носительство мутантного генотипа G/G, которое составило 20,0%.

Статистический анализ наблюдаемых различий между носительством генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) в зависимости от тяжести ИМТВ позволил установить отсутствие достоверных различий в доле генотипов C/C и C/G между пациентами с легкой и средней степенью тяжести ($\chi^2<3.8$; P>0.05) (Таблица 3).

Таблица 3.

Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) у пациентов ИМТВ с легкой и средней степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P
	Легкая		Средняя			
	Abs	%	Abs	%		
C/C	12	54.5	15	53.6	<3.8	>0.05
C/G	10	45.5	13	46.4	<3.8	>0.05
G/G	-	-	-	-	-	-

Достоверно различие в частоте генотипов C/C и G/G гена VEGFA (rs2010963) установлено между пациентами с легкой и тяжелой степенями тяжести ИМТВ (для генотипа C/C: $\chi^2=4.6$; P=0.03; OR=3.8; 95% CI: 1.096- 13.18; для генотипа

G/G: $\chi^2=4.9$; P=0.02), тогда как в доле гетерозиготного генотипа C/G значимого различия не выявлено ($\chi^2=0.4$; P=0.5; OR=0.6; 95% CI: 0.2069- 2.07) (Таблица 4).

Таблица 4.

Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) у пациентов ИМТВ с легкой и тяжелой степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	RR	OR	95% CI
	Легкая		Тяжелая						
	Abs	%	Abs	%					
C/C	12	54.5	6	24.0	4.6	0.03	2.3	3.8	1.096- 13.18
C/G	10	45.5	14	56.0	0.4	0.5	0.8	0.6	0.2069- 2.07
G/G	-	-	5	20.0	4.9	0.02	-	-	-

Частота генотипов C/C и C/G гена VEGFA (rs2010963) у пациентов ИМТВ со средней и тяжелой степенью тяжести не отличалась между собой статистической значимостью (для генотипа C/C: $\chi^2=4.8$; $P=0.03$; OR=0.3; 95% CI: 0.084-

0.8912; для генотипа C/G: $\chi^2=0.5$; $P=0.5$; OR=1.5; 95% CI: 0.496- 4.34). Достоверное различие установлено в отношении доли мутантного генотипа G/G ($\chi^2=6.2$; $P=0.01$) (смотрите Таблицу 5).

Таблица 5.

Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) у пациентов ИМТВ со средней и тяжелой степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	RR	OR	95% CI
	Средняя		Тяжелая						
	Abs	%	Abs	%					
C/C	15	53.6	6	24.0	4.8	0.03	0.4	0.3	0.084-0.8912
C/G	13	46.4	14	56.0	0.5	0.5	1.2	1.5	0.496- 4.34
G/G	-	-	5	20.0	6.2	0.01	-	-	-

Таким образом, изучение корреляции между носительством неблагоприятных генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) и степенью тяжести ИМТВ не выявило наличие статистически значимых различий в отношении гетерозиготного генотипа C/G ($\chi^2<3.8$; $P>0.05$). Однако в отношении мутантного генотипа G/G ($\chi^2>3.8$; $P<0.05$) установлена ассоциация с риском развития тяжелого течения ИМТВ. Следовательно генотип G/G полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) является прогностическим маркером тяжести течения ИМТВ у лиц узбекской этнической группы.

Заключение.

Обобщая вышеприведенное, можно заключить, что наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями весьма важным и необходимым является проведение молекулярно-генетических исследований с целью выявления генетических маркеров, повышающих риск развития ИМТВ (TNF- α (rs1800629) и VEGFA (rs2010963)). Кроме того, важным моментом при обследовании пациентов с ИМТВ является исследование на наличие носительства мутантного генотипа G/G полиморфного варианта гена VEGFA (rs2010963), что позволяет прогнозировать тяжелое течение заболевания и определять группы риска больных на начальном этапе диагностики. В свою очередь это способствует правильному выбору тактики ведения больных, предупреждению развития тяжелых осложнений заболеваний, и тем самым повысить качество жизни пациентов с ИМТВ.

Выводы:

3. Определена значимая зависимость мутантного генотипа G/G гена VEGFA (rs2010963) с высоким риском развития тяжелого течения иммунного микротромбоваскулита.

4. При обследовании пациентов с ИМТВ важным и необходимым является исследование на наличие носительства мутантного генотипа G/G полиморфного варианта гена VEGFA (rs2010963), что позволяет определять группы риска больных тяжелого течения на доклиническом этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берман Ю.О., Давыдкин И.Л., Кривова С.П., Хайретдинов Р.К. Влияние мутаций системы гемостаза на течение геморрагического васкулита. Гематол. и трансфузиол., 2014, т. 59, № 1. С. 33-34.
2. Кудряшова М.А. Прогностические факторы течения и исхода болезни Шенлейна-Геноха у детей. Автореф. дис., Москва, 2015, С.24.
3. Bonyadi M., Mahnaz E. N., Shabestari S., Rafeey M., Mortazavi F. Association of 5'-Untranslated Region Polymorphism of VEGF Gene with Henoch-Schönlein in North West of Iran. Molecular and Biochemical Diagnosis (MBD). Vol.1, No.2 (2014), 89-94.
4. Brogan P., Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. Pediatric Nephrology. February 2018, Volume 33, Issue 2, pp 187-198.
5. Calvo-Río V., Loricera J., Ortiz-Sanjuán F. et al. Revisiting clinical differences between hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura in adults from a defined population. Clin Exp Rheumatol 2014; 32 suppl 82:S34-S40.
6. López-Mejías R., Genre F., Remuzgo-Martínez S., Sevilla Pérez B., Castañeda S., Llorca J. et al. Interleukin 1 beta (IL1ss) rs16944 genetic variant as a genetic marker of severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Rheumatol 2016;34:S84-8.
7. López-Mejías R., Sevilla Pérez B., Genre F., Castañeda S., Ortego-Centeno N., Llorca J. et al. No ev-

idence of association between functional polymorphisms located within IL6R and IL6ST genes and Henoch-Schonlein purpura. *Tissue Antigens* 2013;82: 416–9.

8. Mahsa M. Amoli, Maria C. Calviño, Carlos Garcia-Porrúa, Javier Llorca, William E. R. Ollier, Miguel A. Gonzalez-Gay. Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of Rheumatology* February 2014, 31 (2) 295-298.

9. Mao S., Huang S. Association of AGT M235T gene polymorphism with HSP/HSPN risk. *Ren Fail* 2015;37:16–21.

10. Mohammadian T., Bonyadi M., Nabat E., Rafeey M. Association of ACE, VEGF and CCL2 gene polymorphisms with Henoch-Schönlein purpura and an evaluation of the possible interaction effects of these loci in HSP patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* [01 Jul 2017, 26(4):661-664, DOI: 10.17219/acem/62896.

RELATIONSHIP OF POLYMORPHIC GENES OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES WITH THE FORMATION OF SEVERE COURSE OF IMMUNE MICROTHROMBOVASCULITIS

SUMMARY. Purpose. Study of possible associations between the carriage of adverse genotypes of polymorphic variants of proinflammatory cytokine genes and the severity of the clinical course of BMI.

Material and methods. The study included 75 patients with IMTV (between the ages of 16 and 80) and 73 conditionally healthy individuals without a pathology of the hemostasis system of a comparable age. The polymorphisms of the TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), and VEGFA (rs201096363) genes were detected by SNP-PCR.

Conclusions:

1. A significant relationship between the mutant genotype G/G of the VEGFA gene (rs2010963) and a high risk of developing severe immune microthrombovasculitis was determined.

2. When examining patients with IMTV, it is important and necessary to test for the presence of the mutant genotype G/G polymorphic variant of the VEGFA gene (rs2010963), which makes it possible to determine risk groups for patients with severe disease at the preclinical stage.

Key words: immune microthrombovasculitis, clinic, genotype, association, development risk.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗИРОВКИ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

Хамидова Фотима Иброхимжон кизи - трансфузиолог

Махамадалиева Гулчехра Зухридиновна - к.м.н.

Ачилова Азода Умаровна - к.м.н.

Каюмов Абдурахмон Абдумавлонович - д.м.н.

Обидова Мухайё Махмудовна - заведующая отделением

Буранов Шерзод Мизробович - трансфузиолог

- гематолог

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

Резюме. В данной статье представлены сведения о режимах мобилизации стволовых кроветворных клеток. Оценена эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от режима и дозы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Режим мобилизации ЦФ+Г-КСФ 10 мкг/кг дал высокий результат CD34, но имеется риск развития миелотоксического агранулоцитоза. При режиме Г-КСФ 15 мкг/кг процедура афереза проводилась 1 раз, процедура афереза производилась основном на 3й день мобилизации, что и является экономически оптимальным вариантом сбора гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: стволовые клетки, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, химиотерапия.

GRANULOTSITAR KOLONIYA STIMULLOVCHI OMIL MIQDORIGA BOG'LIQ HOLDA GEMATOPOETIK ILDIZ HUYAYRALARINING SAFARBARLIGINI QIYOSIY BAHOLASH

Xulosa. Ushbu maqolada ildiz gematopoetik hujayralarni safarbar qilish rejimlari haqida ma'lumotlar keltirilgan. Gematopoetik ildiz hujayralarini safarbar qilish samaradorligi granulotsitik koloniyani stimulyatsiya qiluvchi omil rejimi va dozasi bog'liqligi bilan baholandi. 10 mkg/kg CF+g-CsF mobilizatsiya rejimi yuqori CD34 natijasini berdi, ammo miyelotoksik agranulotsitoz rivojlanish xavfi mavjud. G-KSF rejimida 15 mkg/kg aferez protsedurasi 1 marta amalga oshirildi, aferez protsedurasi asosan safarbarlikning 3-kunida amalga oshirildi, bu gematopoetik ildiz hujayralarini yig'ishning iqtisodiy maqbul variantidir.

Kalit so'zlar: ildiz hujayralari, gematopoetik ildiz hujayralarini safarbar qilish, kimyoterapiya.

Введение: Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [1]. Группа итальянских исследователей GITIMO определила критерии доказанного и вероятного риска неудачи мобилизации ГСК у больных ММ и НХЛ.

К факторам доказанного риска неудачи относятся два параметра: если показатели циркулирующих в крови CD34+ не достигают 20 клеток в 1 мкл. на 4-6-й дни после старта Г-КСФ или же заготовлено менее 2×10^6 CD34+ клеток/кг за 3 лейкофереза [3].

Критериями вероятного риска неудачи мобилизации ГСК является наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК; длительной ХТ или лучевой терапии, использование флюдарабина, мелфалана, леналидомида на предыдущих этапах лечения; продвинутая фаза болезни, потребовавшая проведения как минимум двух линий ХТ. Клеточность костного мозга

менее 30% на момент мобилизации и возраст старше 65 лет также являются факторами риска неэффективной мобилизации [2].

В случае недостаточного количества заготовленных ГСК обсуждается вопрос об эскалации дозы ростового фактора, проведении повторной мобилизации по другой схеме, схема мобилизации ГСК при ММ, применяемая в настоящее исследование: циклофосфан 4 г/м² + Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. Ориентировочно через 7 дней после введения химиопрепарата отмечается развитие МТА, что является показанием для назначения Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. В случае если МТА не развивается, доза Г-КСФ увеличивается до 10 мкг/кг/сут. На 6-8 день введения Г-КСФ начинаются процедуры лейкофереза. Медиана даты первого сбора ГСК – 15 день после введения циклофосфана. Это связано с тем, что методы сбора клеток из периферической крови менее инвазивны, а восстановление гемопоэза после трансплантации ГСК происходит быстрее, чем после трансплантации костного мозга [4].

Именно суммарный пул CD34+ клеток определяет сроки восстановления кроветворения после трансплантации [41, 49]. В настоящее время принято считать, что минимальным количеством клеток, необходимым для проведения одной аутологичной трансплантации, является 2×10^6 CD34+ клеток/кг веса больного, а оптимальным количеством – значение $3 - 5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг. В некоторых работах представлено, что при использовании трансплантата, содержащего более 5×10^6 CD34+ клеток/кг, отмечается меньшая длительность нейтропении и тромбоцитопении [5].

Продолжаются многочисленные исследования, направленные на оптимизацию режимов мобилизации стволовых клеток, обсуждаются возможности применения новых ростовых факторов, апробируются различные дозы цитостатических препаратов.

Перспективных рандомизированных исследований, сравнивающих методы мобилизации на одном и том же контингенте больных, не проводилось, а прямое сравнение различных исследований затруднено. В связи с этим оптимальный метод мобилизации ГСК определить невозможно. У каждого режима мобилизации ГСК есть определенные преимущества и недостатки, поэтому существует индивидуальный подход в выборе лечебной схемы в каждой конкретной ситуации. Так, при использовании Г-КСФ в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузионной терапии. Применение этого режима является относительно безопасным у больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью, пациентов с кардиальной патологией.

Но у больных с длительным анамнезом лечения велика вероятность неудовлетворительного результата сбора ГСК. Использование режима «ХТ+ Г-КСФ» часто позволяет заготовить адекватное количество клеток, однако сопряжено с развитием инфекционных и токсических осложнений в период МТА, требует назначения массивной сопроводительной терапии, что удлиняет сроки госпитализации.

Цель: Оценить эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости режима и дозы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Задачи: 1. Сравнительная оценка мобилизации стволовых клеток от зависимости дозировки Г-КСФ. 2. Оценить эффективность сбора стволовых клеток от зависимости режима мобилизации

Научная новизна. В работе проведен сравнительный анализ уровня тромбоцитов, CD34+ клеток в периферической крови с использованием цитостатических препаратов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Содержание CD34+ клеток в периферической крови, определенное методом проточной цитофлуориметрии является маркером эффективно-

сти мобилизации. Предложенный протокол мобилизации с использованием Г-КСФ в дозе 15 мг / кг в сутки в группе пациентов показал свою эффективность и безопасность.

Материалы и методы исследования: При ретроспективном анализе мобилизации гемопоэтических стволовых клеток был проведен анализ данных 46 пациентах с диагнозом множественная миелома которым была выполнена процедура мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в клинике РСНПМЦ Гематологии. Распределение по полу: мужчины - 26 (56%), женщины - 20 (44%) человека. Средний возраст пациентов составил 56 года (47-68). Характеристика пациентов, включенных в исследование: Распространенная стадия заболевания: MM- III, количество предшествовавших курсов химиотерапии, среднее 4 (3-6); Время от момента постановки диагноза до мобилизации, среднее 7 месяцев (3 -12). Критерием эффективной мобилизации считалось получение $> 2.0 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг в трансплантате. Количество CD34+ клеток в периферической крови осуществляли при помощи метода проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител на проточном цитофлуориметре фирмы "Becton Dickenson". Получение гемопоэтических стволовых клеток периферической крови путем проведения процедуры афереза при помощи сепаратора "Спектра Оптима". Во время проведения лечения пациентам проводился весь необходимый спектр диагностических манипуляций и полный объем сопроводительной терапии (инфузионная терапия, месна при назначении высокодозного циклофосфамида, антибиотики, антимикотики, гастропротекторы, антиэметики, антигистаминные препараты, трансфузии тромбоцитарного концентрата при развитии тромбоцитопении < 10000 /мкл или при развитии геморрагического синдрома). Статистическая обработка данных производилась при помощи параметрических и непараметрических методик с использованием программных пакетов для статистической обработки Statistica 6.0. Все больные находились в ремиссии (PR-10 больных, CR-21 больных и VGPR-15 больных) заболевание. Больные разделены на 3 группы.

Г-КСФ назначали в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводили подкожно 5 мкг x 2 раза в сутки. Сбор гемопоэтических стволовых клеток производился при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови. При их количестве более 20 клеток/мкл начинали сепарацию клеток. Число сеансов лейкоафереза зависимо от результатов сбора ГСК, для заготовки оптимального количества CD34+ клеток было необходимо 1 - 3 процедуры.

1. Группа больных получали Г-КСФ в дозе 10 мг /кг сутки монорежиме

2. Группа больных получали Г-КСФ в дозе 15 мг /кг в сутки

3.Группа больных получали Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии (ХТ + Г-КСФ)

Результаты. Регулярно контролировано размеры селезенки при проведении мобилизации ГКС. На фоне терапии Г-КСФ отмечался увеличение размеров селезенки. Во время исследования у 14 (34,3%) больных пальпаторно обнаруживалась спленомегалия. Установлено, что отмен препарата останавливало спленомегалию; Наиболее частые осложнения: головные боли-12(25%) больных, общая слабость-14(34,3%)больных. Реже встречались миалгии-у 2 (4,3%)больных, Тревога—у 6(13,4%)больных, Бессонница—у8(17,3%)больных, Гипергидроз—у 2(4,3%) больных, Лихорадка—у

38(80,8%)больных, Тошнота—у 8(17,3%)больных. Оссалгии связаны с изменением метаболизма костной ткани под действием Г-КСФ. Боли могут быть интенсивными, пульсирующего характера, чаще локализованы в позвоночнике, костях таза. Выраженный болевой синдром в костях во время мобилизации ГСК у 28(60,8%) больных требовало аналгезии. (График 1).

Тромбоцитопения является известным осложнением афереза и наблюдался у пациентов во всех группах.

1-группе—у 62% больных,

2-группе—у 57% больных,

3-группе—у 87% больных возникало тромбоцитопения.



График 1. Наиболее частые осложнения

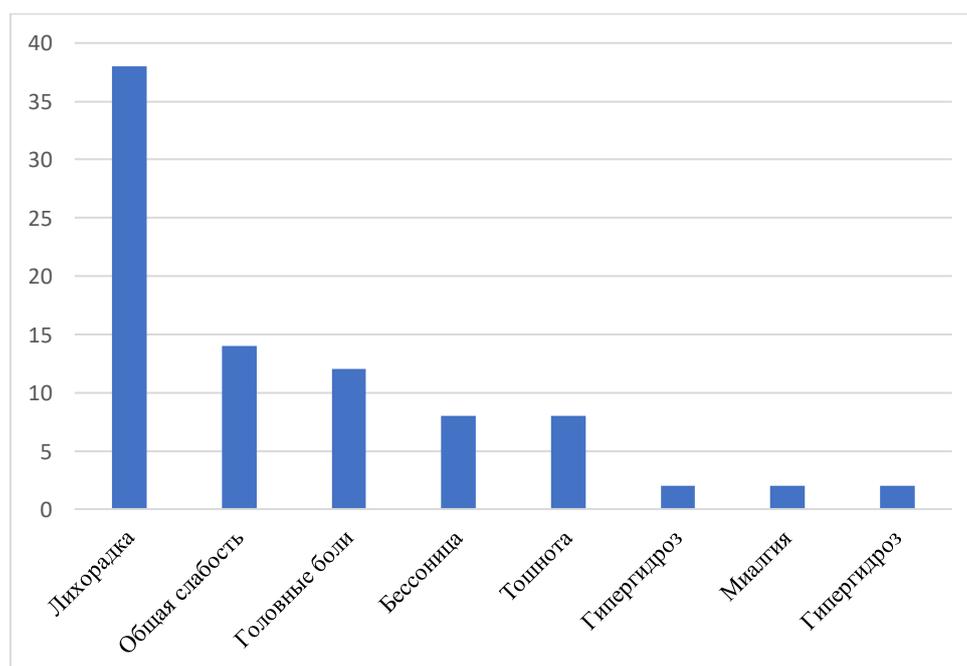


Таблица 1.

Схема мобилизации ГСК

	Среднее количество CD34	Среднее количество сеансов	Среднее количество CD34 на 1 сеанса	Количество больных, взятых на аферез день 3	Количество больных, взятых на аферез день 4	Количество больных, взятых на аферез день 5
1-я группа (21больных)	4.7	2	3,6	6	10	5
2-я группа (19 больных)	6.4	1	5,2	13	3	3
3-я группа (6 больных)	8.4	2	6.5	1	2	5

Заключение: При просмотре результатов исследование обнаруживается, что в 1 группе (Г-КСФ 10 мкг/кг) больных клетки CD₃₄ имеют среднее значение $4,7 \cdot 10^6$ /кг, процесс афереза проводилось 2 раза. В 1 сеансе среднее количество CD₃₄ составило $3,6 \cdot 10^6$ /кг. Процедура афереза основном производилось на 4й и 5й день мобилизации.

Во 2 группе (Г-КСФ 15 мкг/кг) больных клетки CD₃₄ имеют среднее значение $6,4 \cdot 10^6$ /кг, процесс афереза проводилось 1 раза. В 1 сеансе среднее количество CD₃₄ составило $5,2 \cdot 10^6$ /кг. Процедура афереза производилось основном на 3й день мобилизации, и у больного не наблюдалось развития Миелотоксического агранулоцитоза.

В 3 группе (ЦФ+Г-КСФ 10 мкг/кг) больных клетки CD₃₄ имеют среднее значение $8,4 \cdot 10^6$ /кг, процесс афереза проводилось 2 раза. В 1 сеансе среднее количество CD₃₄ составило $6,5 \cdot 10^6$ /кг. Процедура афереза производилось на 5 день мобилизации, но требовалось переливание заместительной терапии из-за тромбоцитопении. По статистическим показателям 3 протокол мобилизации ЦФ+Г-КСФ 10 мкг/кг дали результаты высокой показательности клеточности эффективной мобилизации клеток, но мобилизация проведено основном на 5й день. Итоги приведены в таблице 1.

Выводы: Режим мобилизации ЦФ+Г-КСФ 10 мкг/кг дал высокий результат CD₃₄ клеток среднее значение $8,4 \cdot 10^6$ /кг, процесс афереза проводилось дважды, что говорит о высоких затратах, с другой стороны имеется риск развития миелотоксического агранулоцитоза. При развитии МТА создается угроза жизни больного в виде тяжелого и длительного течения инфекционных осложнений. Мобилизация ГСК у больных, которым проведение режима ЦФ+Г-КСФ является не безопасным режимом у которых имеется коморбидность (сердечная патология, почечная патология, пациенты получающие диализ). При режиме Г-КСФ 15 мкг/кг среднее значение клеток CD₃₄ составляет $6,4 \cdot 10^6$ /кг, процедура афереза проводилось 1 раз, процедура афереза производилось основном на 3й день мобилизации, что и

является экономический оптимальным вариантом сбора гемопоэтических стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Сергей Михайлович, Оценка факторов, влияющих на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Автореферат 191123, Санкт-Петербург, ул. Чайковского 34, Типография «Фастпринт».
2. Боранбаева, Р. З. Заготовка трансплантата для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Р. З. Боранбаева, К. О. Умбетов, А. Ж. Куанышбаева, А. А. Шерезданова. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2017. — № 46 (180). — С. 87-91. — URL: <https://moluch.ru/archive/180/46435/> (дата обращения: 05.06.2023).
3. Денис В. Камельских, Михаил Ю. Дроков, Валерия К. Апарцева, Максим А. Теляшов, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Татьяна В. Гапонова. Сравнение эффективности протоколов мобилизации и сбора у доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток методом афереза. Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ, 30.09.2019, Москва, Россия.
4. Каримов Х.Я, Каюмов А.А, Махамдалиева Г.З, Ачилова О.У, Каххарова Н.Х, Сайдаманова С.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах: Монография. Ташкент-2022, Типография «POYTAHTEXCLUSIVE».
5. Елхова С.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Волчёнков С.А., Ковязин А.К., Моталкина М.С., Чудиновских Ю.А., Семиглазова Т.Ю. Подходы к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток: литературный обзор. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия, 4 июля 2022;
6. Kostrome I, et al. Hematopoietic stem cell collection in multiple myeloma patients: Influence of the lenalidomide-based therapy and mobilization regimen prior to auto-HSCT. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197. ISSN: 25002139. Scopus: 2-s2.0-85066010936.

7. Motalkina M, et al. Mobilization of stem cell: past, present and future. DOI: 10.17816/ped7296-103. ISSN: 2079-7850.

8. Fedyk O, Sarzhevskii V, Fedorenko D. Comparative efficacy analysis of mobilization and collec-

tion of autologous hematopoietic stem cells in patients with lymphoproliferative disorders and multiple sclerosis. DOI: 10.1002/jca.21323. ISSN: 10981101. Scopus: 2-s2.0-84918835018.

COMPARATIVE EVALUATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELL MOBILIZATION BASED ON GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR DOSAGE DEPENDENCY

Summary. *This article provides insights into the mobilization of hematopoietic stem cells, focusing on how the specific regimen and dosage of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) impact its effectiveness. Our investigation has uncovered valuable findings. The CP + G-CSF regimen at 10 mcg/kg showed promising CD34 results, albeit with a notable risk of myelotoxic agranulocytosis. In contrast, utilizing a G-CSF regimen at 15 mcg/kg allowed for a more efficient apheresis procedure, primarily scheduled for the third day of mobilization, offering a cost-effective approach for harvesting hematopoietic stem cells.*

Keywords: *Hematopoietic Stem Cells, Mobilization, Chemotherapy.*

РОЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ТРОМБОФИЛИЮ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Бергер Инна Викторовна - PhD

Омонов Мадорбек Ойбек ўгли – врач лаборант

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии,
(Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Опасность тромбозов для человека стала широко известна с середины XIX века, и список болезней, в патогенезе которых заложено образование тромбов, включает в себя большинство известных нозологических форм сегодня. **Целью работы** явилось изучение частоты встречаемости и аллельная нагрузка мутаций генов тромбофилии у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В стационарных условиях РСНПМЦ гематологии были обследованы 50 пациентов с хроническими миелополиферативными заболеваниями (ХМПЗ), возрастом менее 50 лет и эпизодами тромбоза

Выводы: Высокая частота носительства мутационных аллелей генов тромбофилии у больных ХМПЗ свидетельствует о возможном участии наследственной детерминанты в развитии тромбозов и исходов основного заболевания.

Ключевые слова: тромбофилия, генетическое обследование, миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, миелофиброз.

MYELOPROLIFERATIV KASALLIKLARDA TROMBOFILYANI TEST OLISHNING ROLI

Xulosa. Odamlar uchun tromboz xavfi o'n to'qqizinchi asrning o'rtalaridan beri ma'lum bo'ldi va patogenezi tromblar shakllanishi bilan bog'liq kasalliklar ro'yxati bugungi kunda ma'lum bo'lgan nozologik shakllarning aksariyatini o'z ichiga oladi. Ishning maqsadi surunkali miyeloproliferativ kasalliklari bo'lgan bemorlarda trombofiliya genlaridagi mutatsiyalarning paydo bo'lish chastotasi va allel yukini o'rganish edi.

Materiallar va usullar. Surunkali miyeloproliferativ kasalliklari (CMPD), yoshi 50 dan kam bo'lgan va tromboz epizodlari bo'lgan 50 nafar bemor Rossiya milliy gematologiya ilmiy-tibbiyot markazining statsionar sharoitida tekshirildi.

Xulosa: CMPD bilan og'rigan bemorlarda trombofiliya genlarining mutatsion allellarini tashishning yuqori chastotasi trombozning rivojlanishida va asosiy kasallikning natijalarida irsiy determinantning mumkin bo'lgan ishtirokini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: trombofiliya, genetik tekshiruv, miyeloproliferativ kasalliklar, politsitemiya, essensial trombotsitoz, miyelofibroz.

Согласно современным данным, тромбофилия увеличивает риск развития тромбозов сердечно-сосудистой системы, которые являются третьей ведущей причиной смерти [2,7]. Более трети случаев приходится на лица старше 60 лет и около 1% – на лица старше 80 лет. Показатели заболеваемости лиц моложе 40 лет составляют 1 случай на 10 000 населения и продолжают увеличиваться [6,8].

Термин тромбофилия обычно используется для описания наследственных и/или приобретенных состояний, связанных с повышенной предрасположенностью к тромбозам. Наследственная тромбофилия относится к генетическим нарушениям специфических гемостатических белков. Эти нарушения ассоциированы только с факторами, выявленными в результате лабораторных исследований при оценке степени нарушений системы свертываемости крови, и как правило, не связываются с такими заболева-

ниями, как рак, воспалительные состояния и ожирение, которые сопряжены с тромбозом посредством множества механизмов.

Известными генетическими детерминантами наследственных тромбофилий являются вариант гена протромбина F2 (G20210A), вариант фактора F5 Лейдена (G1691A), а также врожденный дефицит протеинов С (PC), S (PS) и антитромбина (AT). Приобретенные тромбофилии включают антифосфолипидный синдром (АФС), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), миелопролиферативные новообразования (МПН) и наличие мутации гена *JAK2* при отсутствии фенотипа МПН. Дефицит антикоагулянтов и профецит коагулирующих факторов также могут носить приобретенный характер.

Целью работы явилось изучение частоты встречаемости и аллельная нагрузка мутаций генов тромбофилии у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В стационарных условиях РСНПМЦ гематологии были обследованы 50 пациентов с хроническими миелополиферативными заболеваниями (ХМПЗ), возрастом менее 50 лет и эпизодами тромбоза в течении данной госпитализации. Все обследованные были от 18 до 50 лет, 21 мужчина и 29 женщин (соотношение М:Ж –1:1,2).

В качестве регистрируемых данных были зафиксированы следующие характеристики пациента: пол, возраст на момент установления тромбоза, наличие специфических для тромбоза симптомов, а также все лабораторные показатели подтверждающие ХМПЗ. Критериями исключения из исследования были беременность, эндокринные заболевания, другие злокачественные новообразования, легочная и сердечная недостаточности у пациентов.

Основу исследования составили генетические тесты, проводимые методом полимеразной

цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) для изучения мутаций С677Т (Ala22Val) гена *MTHFR*, А66G (Ile22Met) гена *MTRR*, А2756G (Asp919Gly) гена *MTR*, G(-455)А гена *FGB*, G20210А гена *F2*, G1691А (Arg506Gln) гена *F5*, G10976А (Arg353Gln) гена *F7*. Выбор указанных генетических вариантов был обусловлен данными зарубежных источников литературы, где отмечено, что именно они чаще всего встречаются у пациентов с тромбофилиями [2,4]. Однако исследование мутаций данных генов среди больных ХМПЗ с тромбозом в анамнезе ранее не проводилось.

Результаты и их обсуждение. Нозологические группы пациентов с ХМПЗ, включали в себя: Истинную полицитемию (ИП) – 20 пациентов (40%); Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – 21 пациент (42%); Миелофиброз (МФ) – 9 пациентов (18%).

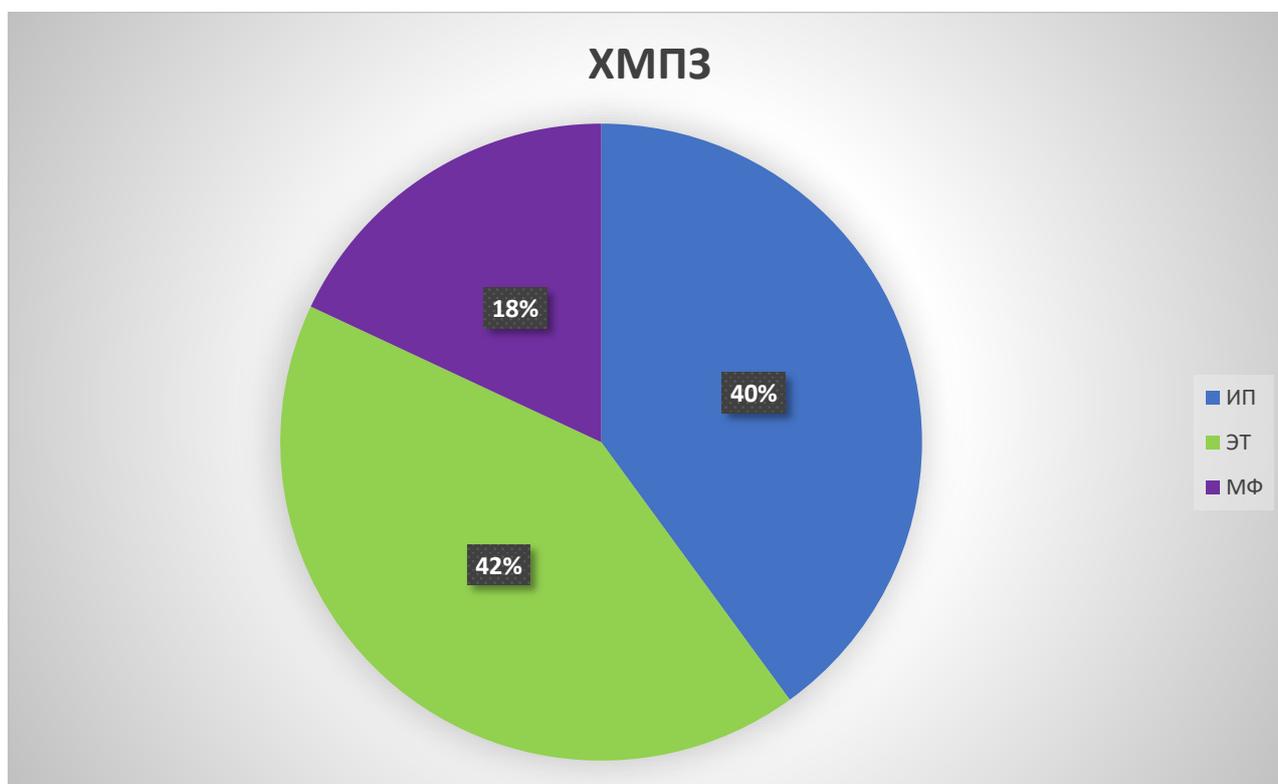


Рис. 1. Распределение пациентов с ХМПЗ по нозологиям

Среди тромботических осложнений у пациентов с ИП преобладали тромботические эпизоды характерные для артериальных сосудов: острые нарушения мозгового кровообращения и микроинсульты перенесли – 5 (10%) пациентов, инфаркт миокарда был диагностирован у 9 (18%) пациентов, значительно реже у пациентов с ИП наблюдались тромбозы глубоких вен – 2 (4%) случая и тромбозы вен сетчатки глаза – 5 (10%) случаев. Проявления тромбофилии у пациентов с ЭТ были представлены в основном веноз-

ными формами тромбоза (тромбоз глубоких вен) – в 75% случаев, а артериальный тромбоз (инфаркт миокарда) наблюдался у 25% обследуемых. У пациентов с МФ в 22% случаях наблюдались острые микронарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в 55,5% - тромбозы глубоких вен, а в 22,5% - инфаркт миокарда.

Всем пациентам было проведено молекулярно - генетическое исследование с целью выявления маркеров тромбофилии. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Анализ частоты встречаемости мутантных аллелей и генотипов маркеров тромбофилии у пациентов с ХМПЗ и тромбозом (n=50)

Генетический вариант	Аллели				Генотипы					
	Норма		Мутация		Нормальная гомозигота		Гетерозигота		Мутантная гомозигота	
C677T (Ala22Val) гена <i>MTHFR</i>	C		T		C/C		C/T		T/T	
	71	71%	29	29%	24	48%	23	46%	3	6%
A66G (Ile22Met) гена <i>MTRR</i>	A		G		A/A		A/G		G/G	
	64	64%	36	36%	23	46%	18	36%	9	18%
A2756G (Asp919Gly) гена <i>MTR</i>	A		G		A/A		A/G		G/G	
	93	93%	7	7%	46	92%	1	2%	3	6%
G(-455)A гена <i>FGB</i>	G		A		GG		GA		AA	
	89	89%	11	11%	41	82%	7	14%	2	4%
G20210A гена <i>F2</i>	G		A		GG		GA		AA	
	97	97%	3	3%	48	96%	1	2%	1	2%
G1691A (Arg506Gln) гена <i>F5</i>	G		A		GG		GA		AA	
	100	100	0	0	50	100%	0	0	0	0
G10976A Arg353Gln) гена <i>F7</i>	G		A		GG		GA		AA	
	90	90%	10	10%	40	80%	10	20%	0	0

Участок кодирующей последовательности ДНК гена *MTHFR*, в котором может происходить замена основания цитозина (С) на тимин (Т), находится в положении 677. При нуклеотидной замещение изменяются и биохимические свойства фермента, в котором происходит замена аминокислоты аланина на валин в сайте связывания фолата, что обуславливает генетическую предрасположенность к гипергомоцистеинемии, ишемическим поражениям различных органов, гипертензии, атеросклерозу, тромбозам, различным формам рака и др [3,4,6]. В исследуемой выборке больных ХМПЗ с клиническими признаками тромбозов в анамнезе частота встречаемости нормального аллеля С в положении 677 гена *MTHFR* составила 71%, тогда как мутантного аллеля Т – 29%. Частота нормального гомозиготного генотипа в данной выборке больных составила 48% случаев. Гетерозиготный генотип встречался в 46%, а частота мутантного гомозиготного генотипа достигла 6% (мутация Val/Val).

Ген *MTRR* кодирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза-редуктазу (МСР), играющую важную роль в синтезе белка и участвующую в большом количестве биохимических процессов, связанных с переносом метильной группы. Установлено, что частота встречаемости этого гена в европейской популяции составляет 54% [5]. Анализ мутации гена *MTRR* (A66G) у обследуемых пациентов показал, что частота нормального аллеля А составила 64%, а мутантного аллеля G - 36%. Нормальная гомозигота была обнаружена в 46% обследуемых образцов, мутантная гомозигота G/G - в 18%. Гетерозиготное носительство мутантного аллеля в генотипе A/G подтвердилось в 36% случаев.

Анализ результатов исследования полиморфизма Asp919Gly в гене *MTR* выявил нормальный аллель А в 64% случаев, а встречаемость мутантного аллеля составила 36%. Так как этот ген кодирует цитоплазматический фермент метионин синтазу (альтернативное название – 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза) и катализирует повторное метилирование гомоцистеина с образованием метионина, при котором в качестве кофактора выступает кобаламин (предшественник витамина В12) – этот ген может выступать в роли прогностического критерия развития будущих тромботических эпизодов. В проводимом нами исследовании частота нормального гомозиготного генотипа у обследуемых пациентов составила 92%, гетерозиготного носительства – 2%, тогда как мутационный гомозиготный генотип был обнаружен в 6% случаев.

Ген *FGB* кодирует аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена и занимает одно из ведущих мест в регуляции процессов гемостаза. Из фибриногена образуется фибрин – основной компонент тромботического сгустка. Полиморфизм -455 G->A гена *FGB* связан с заменой нуклеотида гуанин (G) на аденин (A) в промоторном участке гена. Вариант А сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышает вероятность образования тромбов. Частота полиморфизма данного гена в европейской популяции достигает 5-10%. Носители варианта А имеют больший риск заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта [6]. Среди обследуемых пациентов с ХМПЗ частота встречаемости нормального

аллеля G в положении 455 составляет 89%, мутационного варианта аллеля A – 11%. Мутантный гомозиготный генотип фиксировался в 4% случаев, а гетерозиготное носительство G (455)A *FGB* встречалось в 14% образцов. При этом частота нормальной гомозиготы составила 82% случаев.

Известно, что нарушение свертываемости крови при наследственной тромбофилии в большинстве случаев вызывается изменениями в генах факторов свертывания крови II и V, обусловленными генетическими маркерами *F2* G20210A, *F5* G1691A, именно они играют главную роль в развитии тромбофилии и ассоциированных с ней заболеваний [3,8]. По исследованиям Gerhardt et al. (2000), у пациентов с наличием в анамнезе венозной тромбоэмболии распространенность фактора V Лейден составила 43,7% [8]. Тем не менее, имеется мнение, что высокая распространенность потенциально вредной мутации среди населения в целом может быть результатом эволюционного отбора. Полиморфизмы ARG506GLN гена *F5* (Лейдена) и G20210A гена *F2* – как предикторы тромботических осложнений у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (в узбекской популяции), имеющих эпизоды тромбоза, привлекли наше внимание тем, что в исследуемой нами группе не было обнаружено ни одного случая мутации гена *F5*, а при анализе с гена *F2* в 97% случаев был выявлен нормальный аллель, и только в 3% – мутационный аллель. Мутационный гомозиготный генотип (AA) гена *F2* встретился лишь в 2% и в 2% случаев было выявлено гетерозиготное носительство, что абсолютно не соответствует мировым литературным данным,

описывающим мутационный статус данных генов тромбофилии.

Далее нами был проведен анализ результатов исследования полиморфизма Arg353Gln гена *F7*. Ген *F7* кодирует свертывающий фактор VII (проконвертин) – белок, синтезируемый в печени и регулирующий свертывание крови, выступая в качестве активатора факторов свертывания крови X (F10) и IX (F9) в присутствии витамина K [7]. Встречаемость этой мутации в европейской популяции по литературным данным составляет 10 % [6,7]. Маркер ассоциирован со снижением вероятности инфаркта миокарда, даже при наличии ангиографически задокументированного тяжелого коронарного атеросклероза. Гетерозиготы (носители одного аллеля A и одного G, генотип A/G) имеют риск заболевания инфарктом миокарда в 2 раза меньший, чем носители двух аллелей G (генотип G/G) [1]. В нашем исследовании частота нормального аллеля G была выявлена в 90%, а мутационного аллеля A – в 10%. Гомозиготная мутация данного гена не была обнаружена, а вот гетерозиготное носительство (GA) в положении G10976A гена *F7* встречалось 20% случаев. Нормальный гомозиготный генотип был выявлен у 80% обследуемых.

В связи с тем, что тромбофилический статус может быть обусловлен влиянием нескольких полиморфных генов, целесообразным было выяснить наличие сочетания аллельных вариантов изучаемых генов у обследуемых пациентов (таблица 2). Результаты показали, что сочетание аллельных вариантов по 2м генам было отмечено у 29 пациентов с ХМПЗ, что составило 58% случаев. Сочетание по 3м генам одновременно наблюдалось в 8% случаев.

Таблица 2.

Сочетания аллельных вариантов исследуемых генов, встречающихся у больных с ХМПЗ и тромбозами (n=50)

	Обнаруженные сочетания	Больные с вариантным сочетанием генотипов	
		n	%
1	<i>MTHFR</i> + <i>FGB</i>	5	10
2	<i>MTRR</i> + <i>F2</i>	1	2
3	<i>MTRR</i> + <i>MTR</i>	5	10
4	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i>	12	24
5	<i>FGB</i> + <i>F7</i>	2	4
6	<i>FGB</i> + <i>MTRR</i>	4	8
7	<i>MTHFR</i> + <i>F7</i> + <i>MTRR</i>	1	2
8	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i> + <i>FGB</i>	1	2
9	<i>MTHFR</i> + <i>FGB</i> + <i>F7</i>	1	2
10	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i> + <i>MTR</i>	1	2

Чаще всего в исследуемых комбинациях аллельных вариантов принимали участие следующие гены: *MTRR* – 50% случаев, *MTHFR* – у 42% больных, *FGB* у 26% пациентов и *MTR* – у 12% больных. Полученные данные свидетельствуют

о том, что развитие тромбофилического статуса у больных ХМПЗ обусловлено влиянием аллельных вариантов ряда генов. В связи с вышеуказанным, тестирование с целью выявления наследственной детерминанты риска развития тромбо-

зов у больных ХМПЗ должно проводиться на основе панели, включающей, в том числе, полиморфизмы *MTRR* (A66G), *MTHFR* (C677T) и *FGF* (G455) A.

Заключение. Результаты исследования показали, что лишь 6 (12%) пациентов из 50 не имели никаких изменений в изучаемых генах тромбофилии, тогда как 88% пациентов имели тот или иной вариант носительства мутации, что свидетельствует о высокой вероятности вовлечения наследственного генетического фактора в развитии и течении эпизодов тромбоза у больных ХМПЗ. Поскольку все пациенты исследуемой выборки имели тромбоз в анамнезе, полученные результаты свидетельствуют о том, что генетические мутации и носительство гетерозиготных аллелей могут влиять на течение и исход основного заболевания, в связи с чем для оценки риска тромбоза пациентам с ХМПЗ целесообразно проводить тестирование на наличие генетической предрасположенности и развитию данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Е.Ю., Л.М. Самоходская, А.В. Балацкий, П.И. Макаревич, С.А. Бойцов //Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующей систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца/Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 8. С. 32-39.
2. Меликян А.Л., А.Г. Туркина, К.М. Абдулкадыров [и др.] /Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология. - 2014. - Т. 59, № 4. -С. 31-56.;
3. Butt C., Zheng H., Randell E. e.a. Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction // Blood.- 2021.- V.102, N 4.- P. 1558-1559.
4. Duangnapasatit D., E. Rattarittamrong, T. Rattanathammethee/ Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms //Asian Pac J Cancer Prev. - 2015. - Vol.16(12). - P. 5013-5018
5. Mahmoodi B K ¹, J-L P Brouwer, M K Ten Kate, W M Lijfering, N J G M Veeger, A B Mulder, H C Kluin-Nelemans, J Van Der Meer. Venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin J Thromb Haemost. 2018 Jun;8(6):1193-200. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03840.x. Epub 2018 Mar 4.
6. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke // Stroke.- 2020.- V. 34, N 4.- P. 886-891
7. Ramzi M., N. Cohan, M. Yavarian, M.R. Jahromi // Coagulation factor VII gene polymorphisms and cardiovascular diseases in Iranian population / J. Indian College of Cardiology. 2013. Vol. 3, No 1. P. 6-8. DOI: 10.1016/j.jicc.2012.12.004
8. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women // Blood.- 2017.- V. 90, N 5.- P. 1747-1750

ROLE OF TESTING FOR THROMBOPHILIA IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

Summary. *The danger of thrombosis for humans has become widely known since the mid-nineteenth century, and the list of diseases whose pathogenesis involves the formation of blood clots includes most of the known nosological forms today. The purpose of the work was to study the frequency of occurrence and allelic load of mutations in thrombophilia genes in patients with chronic myeloproliferative diseases.*

Materials and methods. *50 patients with chronic myeloproliferative diseases (CMPD), age less than 50 years and episodes of thrombosis were examined in the inpatient conditions of the Russian National Research Medical Center for Hematology.*

Conclusions: *The high frequency of carriage of mutational alleles of thrombophilia genes in patients with CMPD indicates the possible participation of a hereditary determinant in the development of thrombosis and outcomes of the underlying disease*

Key words: *thrombophilia, genetic testing, myeloproliferative diseases, polycythemia vera, essential thrombocytosis, myelofibrosis.*

РАДИАЦИОН ЗАРАРЛАНИШЛАРДА СУЯК КЎМИГИДАГИ ЎЗГАРИШЛАР

Мадашева Анажан Газхановна - PhD, катта ўқитувчи
Самарқанд Давлат Тиббиёт Институту (Самарқанд, Ўзбекистон)
Азизова Шахло Маждидовна - ординатор
Сирожева Дилдора Икромовна – ординатор
Самарқанд Вилоят Кўп Тармоқли Тиббиёт Маркази (Самарқанд, Ўзбекистон)

Аннотация: Мақолада радиацион нурларнинг суюқ кўмигига таъсири, унинг кўринишлари, нур касалликларининг келиб чиқиш сабаблари ва организм фаолиятини ўзгартириши ҳақида айтиб ўтилган.

Калит сўзлар: Радиацион зарарланиш, суюқ кўмиги, ўзгаришлари.

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ

Аннотация: В статье упоминается влияние на костный мозг радиационных поражений и на организм, причины развития и изменения в целом.

Ключевые слова: радиационные поражения костного мозга, действие в организме радиации.

Долзарблиги. Радиационли зарарланишлар организмга турли ионизация этувчи нурларни ядроли портлаш натижасида, шунингдек радиоактивли булит изи тасири натижасида вужудга келади. 40 йиллик эксплуатациядан купрок давирда атом электростанциялари (АЭС) 3 йирик авариялар нур ўчоги устидан назоратни йуқотиши, одамлар нурланиши ва атроф мухитга радиоактив моддаларининг ташланиши билан кузатилган: В 1957 йилда - Уиндкейм атом маркази (Шимолий Англия), В 1979 йилда - Тримайл Айленда (Англия), 1986 йилда - Чернобыль АЭСда. Ионизация этувчи нурлар куйидагиларга булинади.

Электромагнитли нурлар: рентгенли нурлар, гамма нурлар, тормозли нурлар. Рентгенли ва гамма нурлар энг юқори кириш қобилиятига эга-ўн сантиметргача. Организм туқималари тез учадиган электронлар яратиб қайсики ўз энергияларини туқимани молекулаларни ионизация қилиш учун сарф қилади. Тормозли нурлар модда орасидан кучли тезланишга эга зарядланган заррачалар ўтганда ҳосил булади.

Корпускуляр нурлар: гелий ядросини-альфа заррачалари, бетта заррачали электронлар, протонлар ва нейтронлар. Корпускуляр нурлар: Альфа заррачалар гелий ядросини мусбат зарядланган, улар юқори зичликга ионизацияни чақиради. Альфа заррачаларни юздан бирбулагача. Бетта заррачалар – бу манфий зарядли электронлар ва мусбат зарядга эга позитронлар кириш қобилияти -2-5мм. Ионизация этувчи нур модда билан узаро таъсирга кириб, атомлар ва молекулаларни ионизацияси ва қузғалишини чақиради натижада кимёвий боғланишлар бузилади ва юқори реакцион маҳсулотлар ҳосил булиши кузатилади. Ионизация этувчи нурни биологик таъсири аввало нурланиш дозасига яъни ютилган энергия миқдорига боғлиқ ютилган нур

дозасини бирлиги “грей” ҳисобланади (1 грей 100 радга тенг). Айрим туқималарни радиосезгирлиги метотик фаолликга туғри пропорционал ва хужайраларни дифференциацияси даражасига тесқари пропорционал (Бергонье ва Трибондо қонуни). Энг юқори радиосезгирлик: лимфоид ва миелоид туқима, эпителий, МИТ секретор ва эндокрин безлар хужайралари, бриктирувчи, мушак, тоғай, суюқ, нерв, туқималари.

Ионизация этувчи нурни бирламчи радио-биологик эффектлари: тўғридан тўғри тасир.

Тўғридан-тўғри таъсир ионизация этувчи нурни бевосита биомолекулаларга таъсир натижасида уларни ионизацияси ва қузғалиши (хромосомани зарарланиши) юз беради. Билвосита таъсири. Радиацияни билвосита таъсирини зарарлаш эффекти сувни радиолизи натижасида юз беради сув миқдори хужайраларда жуда хам кўп. Радиолиз маҳсулотлари жуда юқори фаолликга эга ва хужайраларни хамма органик моддаларни оксидлайди ва радиотоксинлар ҳосил қилади, қайсики ички аъзолар координацион таъсирини бузилишини чақиради тизимни биологик тасирни кучайтиради.

Нурланишдан кейин организмда ривожланадиган иккиламчи ўзгаришлар мураккаб биокимевий, физиологик ва морфологик бузилишлар билан характерланади, аввал хужайра, кейинчалик эса аъзолар ва тизимлар даражасида юз беради.

Аъзолар ва тизимлар функциясини бузилиши бутун организм ҳолати ўзгариши, умумий касаллик шаклланиши – нурланиш касаллигига олиб келади.

Ионизация этувчи нурни организмни хужайралари ва туқималарига энг куп радиосезгир элементларини зарарлаши билан бевосита таъсири.

Ичкарига кривчи радиацияни таъсирини биологик таъсирини кучайтирувчи радиотоксинлар хосил булиши ва қонда циркуляция қилиши.

Нейроэндокрин тизимли дезинтеграцияси ички аъзоларга координацион таъсирини бузилиши. Атомли ва вадородли бомбаларни портлаши ядроли реактерларда авариялар колоссал миқдорда механик исиклик ионизация этувчи нур ҳосил қилади. Бомбаларни қуввати зарарланиш радиуси ошади қувват интерваллари килотоннадан мега тоннагача зарарланиш радиуси: - портлаш тўлқинидан 8-33км, термик нурланишдан 6-30 км,ионизацияа этувчи нурдан 3-6 км.

Ядроли қуролдан фойдаланиш камбинирланган радиацион зарарланиш намаен булишига олиб келади: ўткир нурланиш касаллиги куйиш ва механик жароҳат билан биргалиқда намоен булади

Ўткир нурланиш касаллиги (ЎНК) - бу одам организмига ионизация этувчи нурларни 1грей ва ундан юқори дозада экспозицияси бир неча секунддан суткагача давом этиши натижасида кечиши фазали ва клиник манзарасини полиморфизми билан характерланадиган касаллик.

Ютилган дозани катталигига боғлиқ қуйидаги шакллар фарқ қилинади: 1-10 Гр –қизил кўмик шакли:1-2 Гр энгил даража ,2-4 Гр ўртача даража,4-6 Гр оғир даража,6-10 Гр ўта оғир даража,10-20 Гр- ичак шакли, 20-80 Гр – токсемик (томир) шакли, более 80 Гр – церебрал (мия) шакли.

1.Бошланғич давр ёки бирламчи нурланишга дастлабки реакция даври.

2.Яширин давр ёки мавҳум клиник соғ-саломатлик даври

3.Авж олиш даври ёки клиник кўринишларини яққол ривожланиш даври.

4.Бевосита тикланиш даври.

Бошланғич давир (3-4 сутка). Кичик дозаларда реакция 18-24с дан ўртача дозаларда 4-10с дан, катта дозада 1-3с дан кейин. Адинамия, мадорсизлик, бош оғриғи, умумий қуватсизлик, тахикардия, юрак соҳасида оғриқлар, уйқучанлик, кўнгил айнаши, томирлар гипотонияси, субфебрилитет баъзан қусиш. Қон томондан энгил ва ўрта оғир ҳолатларда нейтрофилли лейкоцитоз,ЭЧТни секинлаши кузатилади.

ЎНКни энгил даражаси.Бирламчи реакция кўринишлари амалда йўқ. Баъзи азиат чекувчиларда 3-5 соатдан кейин кўнгил айнаши, камдан кам қусиш кузатилиши мумкин. Латент давр 30-35 сутка давом этади

ЎНКни ўртача оғирлик даражаси:биринчи 2 соат давомида кўнгил айнаши ва 2,3 марта қусиш , умумий мадорсизлик,субфебрил иситма пайдо булади. Бирламчи реакция давом этиши 1суткадан ошмайди . Зарарланганлар ихтисослашган ёрдамга мухтож

ЎНКни оғир даражаси. Энди кўп марта қусиш 30-60 дақиқадан кейин пайдо бўлади, бош оғриғи, умумий мадорсизлик билан кузатилади.

Тери шиллиқ пардалар қизаради, тана ҳарорати субфебрил. Бирламчи реакция 3 суткагача латент даври эса 6-17 сутка давом этади. Беморлар ихтисослашган ёрдамга мухтож.

ЎНКни ўта оғир шакли. Кўп марта қусиш баъзан тўхтовсиз қусиш биринчи 15 дақиқада пайдо булади. Тери ва шиллиқ пардалар гиперимиялашган, танаҳарорати субфебрил. Бирламчи реакция 3-4 сутка ва чегарасиз авж олиш даврига ўтади. Ўлим одатда иккинчи ҳафтани охирида юз беради.

Яширин давр (3-5 суткадан 14-21 суткагача). Умумий ҳолати одатда тикланади, клиник белгилар йўқолади. Объектив: астенизация,пуълс лабиллиги, тахикардия, гипотония. Баъзан уйқу бузилиши.

Қон манзараси томондан ўзгариш прогреслашади – лейкопения абсалют нейтропения ва лимфопени, тромбоцитопения, ретикулоцитопения билан ривожланади.

Пульс тезлашган, юрак катталашган, тонлари бўғиқ, чўққисида систолик шовқин, гипотония, ЭКГда юракни диффуз зарарланиши.

Асаб тизими: карахтлик, астенизация, менингеал симптомлар, асаб тизимини органик зарарланиши.

Эндокрин тизими: эндокрин тизимини фоллиги пасайган, модда алмашинуви пасайган.

Авж даврда қон манзараси Биринчи 3 суткада лимфоцитлар камаяди. Кейинчалик лейкоцитларни бирламчи ошишидан кейин улар даражасини секин - аста қизил кўмикни гранулоцитар захирасини сарфлангани билан боғлиқ холда камайиши ривожланади. Лейкоцитларда вакуоллар нейтрофилларда токсоген доналар пайдо бўлади.

Лейкопения паст сонларгача камаяди (0.1×10^9 /л гача), агранулоцитоз,абсалют лимфопения қайд қилинади. Чуқур тромбоцитопения (20-30 минг). Авж давр охирида камқонлик ривожланади. Тўш суяги пунктатида хужайраларни физиологик дифференциацияси тўхталиши, кейин эса қизил кўмикни хароб бўлиши панцитопения кузатилади. Миелоцитлар миқдори оғир холларда $3-5 \times 10^9$ /л гача камаяди. Қизил кўмикда гипопластик ва плазматик хужайралар атипик нейтрофиллар кўпинча токсик дончалар билан лимфоцитлар кузатилади. Соғломлашиш даври. Ҳамма клиник белгилар йўқолади. Қон кўрсаткичларини меъёрлашиши билан характерланади: нейтрофиллар сони ошади лейкоформулани чап томонга миелоцитлар ва промиелоцитларгача силжиши ретикулоцитлар тромбоцитлар лимфоцитлар миқдори ошади. Қизил кўмикда яққол ривожланган регенерация кузатилади, миелокариоцитлар миқдори ошади.

Ичак зарарланиши қўйидаги кўринишлар билан намоён бўлади: тўхтовсиз қусиш, ич кетиши, организмни сувсизланиши, диспептик бузилишлар, кахексия. Ичак шиллиқ қаватлари яраланади, ҳатто перфарациягача перитонит, меъда ичаклардан қон кетиши билан. Касаллик тез прогресслашади ва 10-14 кун давомида ўлим билан тугалланади.

Марказий нерв тизимини (МНТ) зарарланиш симптомлари энди нурлангандан кейин тезда қўйидаги симптомлар билан намоён бўлади: мушаклар тремори, нистагм, мувизанат бузилиши, тоник ва клоник талваса, кейин атаксия. Рухий нотинчлик, дезориентация кейинчалик коматоз ҳолат ривожланиши билан, нафас олиш ва томирқўзғатиш маркази парализи юзага келиши мумкин касаллик тез прогресслашиб сутканинг бринчи соатида ўлим билан тугалланади. Нурланишни бирламчи реакцияси даволаш: Қусишга қарши воситалар – аэрон 1таб х 3марта, Этаперазин 6мг 2-3 марта, аминазин 25мг 2-3марта. Антигистамин препаратлар одатдаги дозаларда. Дезинтоксикация -250-400мл гемодез ёки энтродез 250-450мл полидез, 5%-400мл глюкоза, 0.9%-400-800мл NaCl эритмаси. Юрак-томир етишмовчилигини даволаш кордиамин 1-

2мл, мезатон 1%-1-2мл вена ичига юрак гликозидлари. Глюкокортикоид гормонлар-60-90мг преднизалон вена ичига тизимлатиб ёки томчилаб.

АДАБИЁТЛАР

1. Киндзельский Л.П., Зверкова А.С., Сивкович С.А., Демина З.А., Гуварева А.Л., Усатенко В.Д., Томилина Н.А., Киндзельский А.Л. Острая лучевая болезнь в условия Чернобыльской катастрофы. – Киев, 2002. – 223 с.

2. Юлдашев О.Р., Турагалов Т.Д., Низамова Д.О. «Радиационная безопасность». Учебное пособие – Т.: МЧС ИГЗ 2015. 89 с.

3. Хаббард Л. Рон. Всё о радиации / Л. Рон Хаббард, Д. Денк, Ф. Спинк. - М.: NEW ERA, 1999. - 308 с.

4. Ўзбекистон Республикасининг «Радиациявий хавфсизлик тўғрисида» ги қонуни. 31.08.2000 й. № 120-П.

5. Ионлаштирувчи нурланиш манбалари айланишини давлат томонидан ҳисобга олиш ва назорат қилиш тизимини ташкил этиш қоидаларини тасдиқлаш ҳақида. Ўз.Р. ВМ Қарори, 03.04.2009 й. N 98.

CHANGE IN BONE MASS IN RADIATION DAMAGE

Annotation: The article mentions the effects of radiation on bone, its appearance, the causes of radiation sickness, and changes in the functioning of the organism.

Key words: radiation damage, bone marrow changes.

**ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ РОДСТВЕННОЙ ТАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В
УЗБЕКИСТАНЕ**

Каюмов Абдурахман Абдумавлянович
Ачилова Озода Умаркуловна
Дроков Михаил Юрьевич
Махамадалиева Гулчехра Зухриддиновна
Исламов Миралишер Садриддинович
Бергер Инна Викторовна
Юнусова Зулхумор Джумабаевна
Каххарова Насиба Ходжиакбаровна
Обидова Мухайёхон Махмудовна
Абдуллаева Назокатхон Шухратовна
Ражабова Зилола Алишеровна

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)*

Резюме. Онкогематологические болезни занимают одно из первых мест по летальности и являются большой медицинской и социальной проблемой. В стране и за рубежом развитие медицины диктует необходимость создания передовых технологий в лечении самых сложных болезней.

Цель. Проведение родственной трансплантации костного мозга пациенту с острым миелобластным лейкозом.

Методы. Трансплантация проведена в РСНПМЦГ. Донором служил родной полностью совместимый брат пациента. Кондиционирование проводилось по протоколу FLU-MEL.

Выводы. В Республике Узбекистан при поддержке президента страны и министерства здравоохранения произведена первая аллогенная трансплантация стволовых клеток от родственного донора при остром миелобластном лейкозе. Молодой пациент, 36 лет, с диагнозом ОМЛ М2 вариант, группа высоко риска удовлетворительно перенес трансплантацию от родного брата и находится на +60 дне наблюдения после аллоТКМ.

Ключевые слова: аллотрансплантация костного мозга, острый миелобластный лейкоз, кондиционирование, трансплантация костного мозга в Узбекистане.

O'ZBEKISTONDA QARINDOSH DONORDAN ILIK HUYAYRALARINI TRANSPLANTATSIYA QILISH TAJRIBASI

Xulosa. Onkogematologik kasalliklar o'lim darajasida birinchi o'rinlardan birini egallaydi va asosiy tibbiy va ijtimoiy muammo hisoblanadi. Mamlakatda va xorijda tibbiyotning rivojlanishi eng murakkab kasalliklarni davolashda ilg'or texnologiyalarni yaratish zarurligini taqozo etmoqda.

Maqsad. O'tkir miyeloblastik leykemiya bilan og'rigan bemorda suyak iligi transplantatsiyasini amalga oshirish.

Usullari. Transplantatsiya Respublika ilmiy-amaliy tibbiyot markazida amalga oshirildi. Bemorning to'liq mos keladigan ukasi donor bo'lib xizmat qildi. Konditsionerlik rejasi FLU-MEL protokoliga muvofiq amalga oshirildi.

Xulosa. O'zbekiston Respublikasida mamlakat Prezidenti va Sog'liqni saqlash vazirligi ko'magida o'tkir miyeloid leykemiya kasalligida birinchi marta qarindosh donordan allogenik o'zak hujayra transplantatsiyasi amalga oshirildi. Yosh bemor, 36 yoshda, AML M2 varianti, yuqori xavfli guruh tashxisi qo'yilgan, qoniqarli tarzda o'z ukasidan transplantatsiya qilingan va alloBMTdan keyin kuzatuvning +60-kunida.

Kalit so'zlar: O'zbekistonda allotransplantatsiya, o'tkir miyeloblastik leykemiya, suyak iligi hujayralari transplantatsiyasi.

Злокачественные болезни крови (онкогематологические) занимают особое место в онкологической практике [5]. Они протекают намного агрессивнее чем солидные опухоли по причине того, что являются заболеваниями, поражающими костный мозг, ту часть организма, которая производит все необходимые клетки для транспорта веществ в организме, иммунной защиты, антигенной памяти, регуляции гемостаза, а также является резервным депо для всех родоначальных клеток крови [4]. Характерным

для всех онкогематологических заболеваний является мутации, при которых клетки теряют свою специализацию и приобретают способность к бесконтрольному делению и «вечной» жизни, т.е. нарушается апоптоз. Единственный метод остановить злокачественные клетки — это уничтожить их. С этой задачей, несомненно, справляется химиотерапия, эволюционировавшая от монохимиотерапии начале 60х годов прошлого века до полихимиотерапии таргетными препаратами и моноклональными антителами к

опухолевым клеткам в настоящее время [1]. Однако есть группы высокого риска, в которые входят заболевания (лейкозы) с огромной потенциальной устойчивостью ко всем видам химиопрепаратов, не исключено также влияние генов, изначально обеспечивающих резистентность клеток к терапии [6]. В этом случае трансплантация стволовых клеток от донора является для многих пациентов хорошим решением в борьбе с болезнью. Аллогенная трансплантация клеток костного мозга очень давно применяется в медицине зарубежных стран. Во Франции трансплантация стволовых клеток костного мозга началась в 1959 году, в Америке в 1968 году, а к настоящему времени в мире производится более 50 тысяч трансплантаций костного мозга в год [2,3].

В нашей стране согласно указам президента РУз и поддержке министерства здравоохранения также созданы условия для родственной трансплантации костного мозга. В Республиканском специализированном научно-практическом центре гематологии в марте 2023 года произведены первые в Узбекистане родственные трансплантации костного мозга.

Пациент 36 лет диагнозом острый миелобластный лейкоз впервые обратился в центр гематологии в ноябре 2022 года. Пациент поступил в тяжелом состоянии, с геморрагическим синдромом, с лихорадкой, с диспептическими нарушениями и признаками сепсиса. Пациенту были проведены клинические, биохимические, цитогенетические, иммунофенотипические, молекулярные анализы. **На гемограмме** - НВ-72 г/л, эритроциты-2.39млн, тромбоциты-23.8тыс, лейкоциты-2,05тыс, с/я-20%, лимфоциты- 73%, моноциты-65%, эозинофилы-1%, СОЭ- 60 мм/ч, на **миелограмме** - ПКМ достаточно клеточен. Бласты-46,4%, лимфоциты-13,4%, МГК не найдены, **цитохимическая реакция бластов костного мозга**: реакция на МРО-отр., на гликоген положительный в виде мелких и крупных гранул. **Иммунофенотипическое обследование КМ**: Бластный регион-17%, гранулоциты-27%, лимфоциты-32% по результатам популяция бластных клеток клетки имеют миелодное происхождение, на **FISH** - В 19% клеточных ядер выявлены дополнительные сигналы гена сMYC-8q24-трисомия, в 9% выявлены IGH-14q32-трисомия 14, в 29% выявлена перестройка IGH, в 28% дополнительные сигналы гена MLL -11q23, трисомия 11, в 6% выявлена перестройка гена MLL, 44% выявлен del(5q31.2), 35% del(7q31.2), BCR-ABL, PML-RARa не выявлены.

На основании вышеуказанных данных установлен диагноз острый миелобластный лейкоз М2 вариант. Группа высокого риска. Проведены индукционные курсы «7+3» с даунарубицином, после которых бластов в костном мозге более 5%. Учитывая множественные транслокации и недостаточный ответ проведена замена курса

на «Aza+Ida+AraC». К марту 2023 года в общей сложности пациент получил 5 курсов и после очень короткого гематологического ответа диагностирован рецидив – бластоз в костном мозге 45%, в периферической крови лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Учитывая химиорезистентность и высокий риск лейкоза вариантом радикальной терапии являлась аллогенная трансплантация стволовых клеток. После оценки риска и соматического статуса пациента решено провести операцию. В сборе семейного анамнеза у пациента имеется родной брат и сестра. При HLA типировании пациента и его сиблингов HLA-A 20:01:01:01, HLA-B 40:01:01:01, HLA-DQB1 02:01:01:01 подходящим оказался родной брат. В трансплантологии в первую очередь отдается предпочтение молодым мужчинам донорам, так как у них меньше иммунной сенсibilизации по сравнению с женщинами донорами. В этом случае одноклассный совместимый брат, является удачным выбором. Режим стимуляции костного мозга для мобилизации клеток выбран гранулоцитарно стимулирующий фактор (ГКСФ) 10мкг/кг/сут. На 5й день мобилизации стволовых клеток у донора viable CD34+ клеток было 54кл/мкл. Аферез (выделение) клеток производился на сепараторе Terumo Optia. За 1 сеанс сбора выделено 8*10⁹/кг стволовых клеток. Донор после донорства клеток чувствовал себя хорошо и был выписан на 2й день после афереза. Пациенту перед проведением трансплантации стволовых клеток произведено кондиционирование костного мозга, введение химических агентов при котором убирается собственное кроветворение пациента. Режим кондиционирования 7ми дневный FLUMEL- флюндарабин 30мг/м² 7 дней, мельфолан 100мг/м² 2 дня. На 8й день введены стволовые клетки донора. Период аплазии костного мозга длился 17 дней. На 17 день произошел рост клеток (инграфман) донора. При этом химеризм (замещение клетками донора) 99%. Период аплазии протекал с подъемом температуры тела до 38-39 градусов, из очагов инфекции был кандидоз полости рта и контоминация ЦВК стафилококком. ЦВК заменен, кандидоз пролечен каспафунгином в начальной дозе 100мг в/в кап, затем 50мг в/в кап – 2 недели. Проводилась антибактериальная терапия по чувствительности, противовирусная терапия валацикловир 500мг – 2 раза день с момента начала терапии. Из угрожающих жизни осложнений у пациента произошел приступ пароксизмальной синусовой тахикардии на 12й день, который был успешно купирован реанимационной командой РСНМПЦГ. Пациент находится на комбинированной иммуносупрессивной терапии – селсепт 1500мг – 2 раза в день, циклоспорин А 200мг – 2 раза день. Уровень циклоспорина в крови отслеживается ежедневно. Уровень самостоятельности и качество здоровья субъективно пациент

оценивает хорошо, не имеет никаких жалоб.

Заключение. Острый миелобластный лейкоз, особенно высокого риска, у молодых пациентов сопровождается высокой летальностью. В 40-45% аллогенная трансплантация костного мозга помогает удлинить 5ти летнюю безрецидивную выживаемость и повысить качество жизни пациентов [5]. Несомненно, независимо от условий необходимо проводить аллотрансплантацию для пациентов, используя любой шанс для сохранения жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schmid C., Schleuning M., Schwerdtfeger R. et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1092-9.
2. Cesar O., Loberiza F.R., Rizzo J.D. et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell trans-

plantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004; 104: 3797-803.

3. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009: 36-7. 52. Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th edn. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009:764-5.

4. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

5. Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th edn. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 19, 693.

6. Hoffman R., Benz E.J., Sanford Jr. et al. Hematology: Basic Principles and Practice, 5th edn. 2009: 1594.

EXPERIENCE OF RELATED ALLO TRANSPLANTATION OF BONE MARROW STEM CELLS IN UZBEKISTAN

Summary. Oncohematological diseases occupy one of the first places in mortality and are a major medical and social problem. In the country and abroad, the development of medicine dictates the need to create advanced technologies in the treatment of the most complex diseases.

Target. Performing related bone marrow transplantation in a patient with acute myeloblastic leukemia.

Methods. The transplantation was carried out at the Republican Scientific and Practical Medical Center. The patient's fully compatible brother served as the donor. Conditioning was carried out according to the FLU-MEL protocol.

Conclusions. In the Republic of Uzbekistan, with the support of the country's president and the Ministry of Health, the first allogeneic stem cell transplantation from a related donor was performed for acute myeloid leukemia. A young patient, 36 years old, diagnosed with AML M2 variant, high-risk group, satisfactorily underwent transplantation from his sibling and is on the +60th day of observation after alloBMT.

Key words: allo bone marrow transplantation, acute myeloblastic leukemia, conditioning, bone marrow transplantation in Uzbekistan.

ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ИМУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

Ибрагимова Гулчехра Мансуровна
Каюмов Абдурахман Абдумавлянович
Ачилова Озода Умаркуловна

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)*

Мадашева Анажан Газхановна

Самаркандский Государственный Медицинский Университет (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Цель. Изучить данные мировой литературы по современной диагностике и лечению иммунной тромбоцитопении.

Методы. Анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов по диагностике, и современных достижений в лечении иммунной тромбоцитопении.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) относится к редким (орфанным) заболеваниям. Основным клиническим симптомом являются геморрагии. ИТП проявляется склонностью к кровотечениям, легкими кровоподтеками (пурпура) или просачиванием крови из капилляров в кожу и слизистые оболочки (петехии). В современной литературе приведены результаты исследований проведенных у пациентов и рекомендации. Современный арсенал медицинских препаратов ежегодно пополняется новыми молекулами, отмеченными хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Одним из современных рекомендаций является применение ВВИГ и ритуксимаба, при которых удается быстро купировать угрожающие жизни кровотечения и отсрочить или избежать спленэктомии.

Выводы. В статье приведен обзор по современным критериям диагностики, классификации и лечения ИТП, а также описана эффективность наиболее часто рекомендуемых препаратов.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, антитела к тромбоцитам, диагностика тромбоцитопении, ритуксимаб, внутривенные иммуноглобулины.

IMMUN TROMBOTSITOPENIYA DIAGNOSTIKASI VA DAVOLASHNING ZAMONAVIY KO'RINISHI

Xulosa. Maqsad. Immun trombositopeniyaning zamonaviy diagnostikasi va davolash bo'yicha jahon adabiyoti ma'lumotlarini o'rganish.

Usullari. Mahalliy va xorijiy mualliflarning diagnostika bo'yicha nashrlarini tahlil qilish va immun trombositopeniyani davolashdagi zamonaviy yutuqlar.

Birlamchi immun trombositopeniya (ITP) kam uchraydigan (orfan) kasallikdir. Asosiy klinik alomat - qon ketishi. ITP qon ketishi, oson ko'karishlar (purpura) yoki kapillyarlardan teriga va shilliq pardalarga (petexiya) oqishi bilan tavsiflanadi. Zamonaviy adabiyotlarda bemorlarda o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari va tavsiyalar keltirilgan. Tibbiy dori vositalarining zamonaviy arsenali har yili yaxshi muhosaba qilinadigan va yuqori darajada xavfsiz bo'lgan yangi molekular bilan to'ldiriladi. Hozirgi tavsiyalardan biri IVIG va rituksimabdan foydalanish bo'lib, ular hayot uchun xavfli qon ketishini tezda to'xtatib, splenektomiyani kechiktirishi yoki oldini oladi.

Xulosa. Maqolada ITP diagnostikasi, tasnifi va davolashning zamonaviy mezonlari haqida umumiy ma'lumot berilgan, shuningdek, eng ko'p tavsiya etilgan dorilarning samaradorligi tasvirlangan.

Kalit so'zlar: immun trombositopeniya, trombositlarga antitelalar, trombositopeniya diagnostikasi, rituksimab, tomir ichiga immunoglobulinlar yuborish.

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — это синдром, при котором тромбоциты покрываются аутоантителами к антигенам мембран тромбоцитов, что приводит к секвестрации их в селезенке и фагоцитозу мононуклеарными макрофагами. В результате сокращается длительность жизни тромбоцитов в циркулирующей крови вместе с неполной компенсацией за счет повышения синтеза тромбоцитов мегакариоцитами костного мозга. В результате происходит уменьшение количества циркулирующих тромбоцитов. ИТП является первичным заболе-

ванием, возникающим у здорового в остальном человека. Признаки хронического заболевания, инфекции, истощения или плохого питания указывают на наличие у пациента другого заболевания. Спленомегалия исключает диагноз ИТП. Тромбоцитопения это снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9$ /л. Но, принимая во внимание различия значений нормы в разных источниках, а также возможные пограничные значения у людей, в настоящей клинической практике подозрение на тромбоцитопению возможно при уровне ниже $100 \cdot 10^9$ /л. Тромбоцитопения от

50·10⁹ /л до 100·10⁹ /л не имеет клинических признаков и является случайной находкой в обследовании при других заболеваниях. Геморрагические проявления при уровне тромбоцитов выше 50·10⁹ /л предполагает наличие приобретенной или наследственной тромбоцитопатии, т.е. нарушений функциональной активности тромбоцитов. При уровне тромбоцитов ниже 50·10⁹ /л уже развивается умеренный геморрагический синдром, а ниже 20·10⁹ /л – опасные для жизни кровотечения. В таком состоянии больного необходимо срочно госпитализировать и незамедлительно начинать лечебные мероприятия.

Цель. Проанализировать данные мировой и отечественной литературы по диагностике, лечению и прогнозам иммунной тромбоцитопении.

Признаки и симптомы. Клинические признаки иммунной тромбоцитопении. Основным клиническим симптомом являются геморрагии. ИТП проявляется склонностью к кровотечениям, легкими кровоподтеками (пурпура) или просачиванием крови из капилляров в кожу и слизистые оболочки (петехии). Первоначальное впечатление о тяжести ИТП формируется при осмотре кожи и слизистых оболочек: широко распространенные петехии и экхимозы, просачивание из места венепункции, кровоточивость десен и геморрагические буллы свидетельствуют о том, что у пациента имеется риск развития серьезных геморрагических осложнений.

Петехии над лодыжками у амбулаторных больных или на спине у лежащих пациентов свидетельствуют о легкой тромбоцитопении и относительно низком риске серьезных кровотечений. При измерении кровяного давления петехии могут наблюдаться под и дистальнее области, где была наложена и надута манжета. Отведения электрокардиографа (ЭКГ) отсасывающего типа могут индуцировать петехии при ИТП.

Хотя в большинстве случаев острая ИТП, особенно у детей, протекает легко и самокупируется, но несмотря на это может возникнуть внутричерепное кровоизлияние, когда количество тромбоцитов падает ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ ($< 10 \times 10^3/\text{мкл}$); [1] часто это манифестирует у 0,5-1% детей, и половина этих и 50% таких проявлений имеют смертельный исход. [2] Признаки, указывающие на внутричерепное кровоизлияние, включают следующее: головная боль, помутнение зрения, сонливость или потеря сознания, артериальная гипертензия и брадикардия, которые могут быть признаками повышенного внутричерепного давления. При неврологическом обследовании любые асимметричные признаки недавнего начала неврологических симптомов.

При осмотре глазного дна - нечеткость краев диска зрительного нерва или кровоизлияние в сетчатку.

Классификация тромбоцитопений. Исходя из механизма возникновения тромбоцитопении разделяют на несколько патогенетических форм - малопродуктивные, с повышенной деструкцией, не иммунные, при гиперспленизме, наследственные [4, 6, 8]. Тромбоцитопении со сниженным образованием возникают вследствие угнетения тромбопоэза в костном мозге и зачастую являются следствием патологии, при котором происходит снижение образования тромбоцитарных пластинок. Тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции или потребления, делятся на 2 группы - иммунные и не иммунные. Иммунные тромбоцитопении – это следствие образования собственных или чужеродных антител против тромбоцитарных пластинок, а не иммунные – это потребление тромбоцитов при интенсивном свертывании крови внутри или вне сосудов. Тромбоцитопения перераспределения возникает при задержке пластинок в селезенке при ее увеличении, что в свою очередь приводит к уменьшению числа тромбоцитов в периферической крови. Наследственные тромбоцитопении диагностируются меньше не наследственных, и чаще всего одновременно диагностируется нарушение функции тромбоцитов (тромбоцитопатии). Кроме того, наследственные тромбоцитопении в большинстве случаев являются следствием недостатка предшественников тромбоцитов и/или самих кровяных пластинок в костном мозге и очень редко результатом потребления пластинок во время свертывания.

По течению болезни тромбоцитопении делятся на [1, 6-7]:

- первичная до 3 месяцев от выявления;
- персистирующая от 3-12 месяцев от выявления;
- хроническая больше 12 месяцев от выявления.

2. По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация Всемирной организации здравоохранения - ВОЗ) [1, 6-7]:

- 0-й степени – отсутствие геморрагического синдрома;
- 1-й степени – петехии и экхимозы (единичные);
- 2-й степени – незначительная потеря крови (гематурия, кровохарканье);
- 3-й степени – выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);
- 4-й степени – тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

Тромбоцитопении иммунной этиологии разделяют в зависимости от причины и антигенной специфичности против тромбоцитарных антител. При болезнях с аутоиммунной этиологией

антитела могут образоваться против обычных (ИТП) или патологических (гаптенковые формы) рецепторов тромбоцитов. При аллоиммунных патологиях аллоантитела направлены против аллоантигенов (индивидуальные варианты одного антигена) тромбоцитов, различающихся у плода и матери (неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения – НАИТ) или у донора и реципиента (рефрактерность к переливаниям тромбоцитов).

К тяжелой ИТП относят болезнь, в начале которой возникают кровотечения требующие назначения гемостатических препаратов, или случаи повторных кровотечений с потребностью назначения препаратов стимулирующих тромбопоэз или повышения дозы ранее использованных медикаментов.

Рефрактерная форма ИТП – это отсутствие эффекта от спленэктомии, или повторение болезни после спленэктомии и необходимость повторной терапии для лечения угрожающих жизни кровотечений.

К резистентная форма ИТП – это течение болезни, при которой отсутствует эффект или потерян ответ после 2 и более курсов. [1, 6-7].

Хроническая ИТП составляет перечень редко встречающихся (орфанных) болезней с распространенностью менее 10 больных на 100 000 населения и в «Перечень опасных для жизни и хронических продолжающихся редких болезней».

Диагностика иммунных тромбоцитопений. Тромбоцитопении, в основе которых имеется усиленный распад или использование тромбоцитов, делятся на обусловленные иммунитетом и необусловленные иммунной реакцией. Иммунные тромбоцитопении диагностируются больше не иммунных. При иммунных тромбоцитопениях потеря тромбоцитов из крови зависит от возникновения антитромбоцитарных аутоантител. Тромбоцитопении потребления не иммунной природы встречаются меньше и являются результатом участия большого количества тромбоцитов в внутрисосудистом свертывании. Уменьшение тромбоцитов в крови по этой системе наблюдается при ДВС-синдроме, пурпуре, обусловленной тромбозом и синдроме гемолитическо-уремическом, больших кровопотерях и тромбах, и некоторых формах наследственных болезней, проявляющихся увеличением склеивания тромбоцитов внутри сосуда. Такой механизм агрегации кровяных пластинок в результате сосудистого свертывания развивается так же и при АФС-синдроме и некоторых видах иммунной тромбоцитопении, протекающей с раздражением склеивания тромбоцитов [самый известный случай – тромбоцитопения при гепарине (ГИТ) II типа] [4, 6, 8].

ИТП ранее называлась идиопатической тромбоцитопенической пурпурой с тем же сокра-

щением «ИТП». Однако в настоящее время в связи с доказанной иммунной природой этой патологии обозначение «идиопатическая» заменено на «иммунная» с сохранением сокращения «ИТП». Хотя, не всегда появление пурпуры обусловлено тромбоцитопенией (например, при течении сухих вариантов), и тогда предлагается и воспользоваться термином – «иммунная тромбоцитопения» с такой же аббревиатурой «ИТП». Но «иммунная тромбоцитопения», по-современному, имеет большее значение, охватывающее и гаптенковые и аллоиммунные формы снижений тромбоцитов, и вследствие только для ИТП его значение не передает всю емкость. Существует два лабораторных метода для различения иммунных (ИТП и др.) и не иммунных форм снижения тромбоцитов (главным образом гипопродуктивных) это: 1) тесты определяющие аутоантитела к тромбоцитам (морфология, изменение количества, определения антигенной направленности), 2) тесты показатели синтеза и циркуляции тромбоцитов.

При общем анализе крови изолированная тромбоцитопения является отличительной чертой ИТП.

Анемия и/или нейтропения могут указывать на другие заболевания. Результаты мазка периферической крови, следующие: Морфология эритроцитов (эритроцитов) и лейкоцитов в норме. Морфология тромбоцитов обычно нормальная, с разным количеством крупных тромбоцитов. Если большинство тромбоцитов крупные, приближаются по диаметру к эритроцитам, или если в них отсутствуют гранулы или они имеют аномальный цвет, подозревают наследственное заболевание тромбоцитов.

Многие пациенты с острой ИТП имеют повышенное количество нормальных или атипичных лимфоцитов в мазке периферической крови, что отражает недавнее вирусное заболевание. Сгустки тромбоцитов в мазке периферической крови, приготовленном из крови, обработанной этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и антикоагулянтом, свидетельствуют о псевдотромбоцитопении. [3] Этот диагноз устанавливается, если число тромбоцитов в норме при повторном исследовании образца крови с антикоагулянтом гепарина или цитрата.

Ни один лабораторный результат или клиническая картина не позволяют установить диагноз ИТП; это диагноз исключения. Дифференциальный диагноз включает такие другие причины тромбоцитопении, как лейкомия, миелофтизная инфильтрация костного мозга, миелодисплазия, апластическая анемия и побочные реакции на лекарства.

Псевдотромбоцитопения из-за слипания тромбоцитов также является диагностическим соображением.

Аспекты аспирации костного мозга и биопсии, следующие: значение оценки костного мозга для диагностики ИТП остается нерешенным [4]. Биопсия у пациентов с ИТП показывает нормальное или повышенное количество мегакариоцитов при отсутствии других значительных отклонений.

1. У детей исследование костного мозга не требуется, за исключением пациентов с атипичными гематологическими данными, такими как незрелые клетки в мазке периферической крови или персистирующая нейтропения. [5]

2. У взрослых старше 60 лет биопсия используется для исключения миелодиспластического синдрома или лейкемии. У взрослых, лечение которых включает кортикостероиды, базовая биопсия перед лечением может оказаться полезной для дальнейшего использования, поскольку кортикостероиды могут изменить морфологию костного мозга.

3. Биопсия выполняется перед спленэктомией для оценки возможной гипоплазии или фиброза.

4. Отсутствие реакции на стандартное лечение через 6 месяцев является показанием к аспирации костного мозга.

Терапия ИТП. ИТП неизлечима, и рецидивы могут возникать спустя годы после, казалось бы, успешного медикаментозного или хирургического лечения. [6] Большинству детей с острой ИТП лечение не требуется, и состояние проходит спонтанно. [7, 8]

Лечение заключается в следующем:

1. Кортикостероиды остаются препаратами выбора для начального лечения острой ИТП.

2. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в течение многих лет был препаратом второго выбора [12, 3].

3. Для Rh(D)-положительных пациентов с интактной селезенкой внутривенный Rho-иммуноглобулин (RhIG) обеспечивает сравнимую эффективность, меньшую токсичность, большую простоту введения и более низкую стоимость, чем внутривенный иммуноглобулин [4, 11]

4. Агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО-РА, например, ромиплостим, элтромбопаг, аватромбопаг)

5. Ритуксимаб или в редких случаях для лечения острого кровотечения может потребоваться спленэктомия [9].

В 1982 году в Японии и 1996 году, соответственно, в АШН были выпущены рекомендации по лечению ИТП. В этих рекомендациях был выбран стероид для лечения первой линии. Соответствующее стероидное лечение было рекомендовано в зависимости от тяжести или степени кровотечения и количества тромбоцитов. Пациенты с количеством тромбоцитов выше 50 000 обычно не нуждаются в лечении. Лечение

было показано пациентам с количеством тромбоцитов менее 20 000–30 000 и пациентам с количеством тромбоцитов менее 50 000 при наличии склонности к кровотечениям или фактора риска кровотечения. Большинство пациентов с ИТП хорошо отреагировали на начальное лечение стероидами, и у 33% из них наступила полная ремиссия ИТП, но у остальных пациентов снизилось количество тромбоцитов при снижении дозы стероидов. Устранение симптомов кровотечения без побочных эффектов является важным моментом стероидных препаратов при ИТП после лечения первой линии.

Стартовой терапией у больных с умеренным геморрагическим синдромом может быть использование стандартных доз преднизолона 1-2 мг/кг/сут 21 день внутрь с последующей постепенной отменой препарата. При этом клинические проявления ликвидируются в относительно ранние сроки применения. Рецидив после отмены препарата может наступать в 18% случаях, а возникновение побочных эффектов ГКС по данным некоторых авторов достигает до 59% [20].

Применение высоких доз преднизолона значительно сокращают сроки наступления клинического ответа. Кровотечения и геморрагии купировались в ряде исследований на 5-7 день. Преднизолон применялся в дозе 4-8 мг/кг/сут 7-10 дней внутрь с последующей постепенной отменой препарата. В этом исследовании нет различий в достижении ремиссии и рецидива, однако значительно сокращается время клинического ответа и процент побочных явлений от ГКС не более 11.8% [12].

Учитывая то, что основным механизмом развития ИТП является иммунный, наличие антитромбоцитарных антител, направленных к гликопротеидам (GP) класса IIb/IIIa и Ib/IX [8], оправданным является применение внутривенных иммуноглобулинов. ВВИГ появились в 1981 году. ВВИГ – лекарство природного полиспецифического IgG, полученного из собранных сывороток более тысячи плазм, с аналогичным делением по субклассам, как и в человеческой сыворотке, и периодом действия приблизительно 3 недели. ВВИГ предотвращает фагоцитоз тромбоцитов макрофагами, так как блокируют Fc-рецепторы которые уменьшает нагрузку тромбоцитов опсонинами и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. Кроме того, регулирует ответ иммунитета путем повышения работы Т-клеток-супрессоров [2, 25, 26].

Это лечение считается очень результативным, но его применяют только при неотложных состояниях, из-за того, что ремиссия не достигается, а действие короткосрочное. Важным механизмом ВВИГ в отличие от ГКС — это его результативность при лечении неотложных состояний,

развивающихся при тромбоцитопенических кровотечениях.

Схем терапии ВВИГ очень много. В ежедневной практике принята обычная доза от 1 до 2 г/кг/курс в течение 2–5 дней. По данным различных авторов, примерно у 80% случаев при лечении ВВИГ уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, из них около 50% пациентов достигают ремиссии. Уровень кровяных пластинок увеличивается после 1го дня применения и максимально поднимается в течении первой недели терапии. Но этот результат не постоянен и держится не более 3–4 недель, после чего уровень тромбоцитов может сократиться до исходного уровня [2]. При лечении ВВИГ клинико-гематологической ремиссия достигается у 68% пациентов. Но лабораторные изменения на терапию не зависят от схемы ВВИГ (1 или 2 г/кг/курс) и скорее всего индивидуальный для каждого пациента. По данным литературы, самые высокие значения тромбоцитов наблюдаются на 2–3-й день от момента начала терапии ВВИГ. Быстрая остановка кровотечения на фоне введения ВВИГ доказывает возможность его применения в лечении первой линии, особенно у больных с очень тяжелыми кровотечениями. Совместное применение ГКС и ВВИГ приводит к быстрому восстановлению числа кровяных пластинок, чем по отдельности.

Антирезусный иммуноглобулин (RhIG) может использоваться при ИТП обусловленной антитрусными антителами, но может вызывать иммунный гемолиз (иммунную гемолитическую анемию) у Rh(D)-положительных лиц и не должен использоваться при концентрации гемоглобина менее 8 г/дл. Сообщалось о спорадических случаях массивного внутрисосудистого гемолиза [10], диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (особенно у лиц пожилого возраста) и почечной недостаточности [7] при применении RhIG.

Переливание тромбоцитов может потребоваться для контроля клинически значимого кровотечения, но не рекомендуется для профилактики.

Варианты лечения у пациентов с зависимостью от кортикостероидов или невосприимчивостью к ним включают агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО-РА, например, ромиплостим, элтромбопаг, аватромбопаг).

ТПО-РА могут поддерживать количество тромбоцитов на безопасном уровне у пациентов с хронической ИТП, рефрактерной к спленэктомии. Данные по результатам применения стимуляторов ТПО-рецептора при длительной ИТП доказали, что устойчивой ремиссии при использовании ромиплостима наблюдается 85 % больных, а при использовании элтромбопага – в 60 % случаях, но эти лекарства эффективны в качестве терапии 2-й линии при противопоказаниях

к удалению селезенки или ≥ 3 -й линии после сохраняющейся тромбоцитопении после удаления селезенки [10, 11]. Данные крупного проспективного исследования результатов применения и отсутствия побочных эффектов ромиплостима у терапевтических больных с ИТП были доложены на конгрессе Американского общества гематологов (ASH) в 2011 г. [16]. Байесовский метарегрессионный анализ так же представил, что ромиплостим преимущественно эффективнее чем элтромбопаг в достижении ремиссии при ИТП. В данных не указана достоверная разница длительности ответа между этими лекарствами, хотя склонность к удлинению замечена у ромиплостима. Хотя, оба лекарства связываются с ТПО-рецептором на оболочке клеток, они могут механизм их действия через различные сигнальные пути. Например, в отличие от ромиплостима элтромбопаг не активирует фосфатидилинозитол-3 киназный путь (PI3K/АКТ), важный для работы тромбоцитов. Такой механизм действует на эффективность лекарства [9]. Не существует перекрестной устойчивости между Ромиплостимом и Элтромбопагом не обладают, что также показывает различие в действии препаратов. Описаны клинические ситуации, когда при отсутствии эффекта от элтромбопага применение ромиплостима помогало [2].

Беременные женщины с ИТП требуют особого внимания при родах, а именно [8] если количество тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$ ($>50 \times 10^3/\text{мкл}$), риск серьезного кровотечения низкий, но прием преднизолона перорально за неделю до родов является разумной мерой предосторожности. Если количество тромбоцитов меньше $50 \times 10^9/\text{л}$ ($50 \times 10^3/\text{мкл}$) перед родами, рекомендуется пероральное лечение преднизолоном и ВВИГ.

Рекомендуется избегать использования в/в ВВИГ в этой ситуации до тех пор, пока не будут получены данные о безопасности.

Спленэктомия является стандартным лечением пациентов с ИТП, которым не помогает лечение первой линии: кортикостероиды и ВВИГ. Спленэктомия приводит к высокой частоте устойчивых ремиссий. Однако процедура является инвазивной и связана со значительной краткосрочной и долгосрочной заболеваемостью и смертностью. По некоторым литературным источникам 50–60 % больных выздоравливают после удаления селезенки. Но описаны случаи рецидивирования ИТП и после спленэктомии.

Ритуксимаб, химерное анти-CD20-антитело с эффектом истощения В-клеток, недавно стал перспективным средством лечения ИТП второй линии, и возможно альтернативой спленэктомии. Впервые Ритуксимаб был применен при тромбоцитопении, возникшей после СКВ. Резистентная тромбоцитопения и угрожающие

жизни кровотока были показаниями к назначению препарата, основной мишенью которого было снизить количество CD20+, имеющих основное патогенетическое значение в развитии аутоиммунного процесса при СКВ. Доказанная иммунная этиология ИТП послужила показанием для применения ритуксимаба в терапии второй линии и получать обнадеживающие результаты.

Для однократного введения доза ритуксимаба 375 мг/м² (в среднем 500 мг в/в). Кратность применения - 1 раз в неделю; продолжительность лечения - 4 введения. Есть указания о других режимах дозирования: 1000 мг однократно в 2 нед или 100 мг однократно в неделю в течение 4 недель. Эффект при терапии ритуксимабом возникает у 20–40 % больных, который сохраняется около 1 года. Лекарство относительно безопасно. Более 1 млн больных пролечены Ритуксимабом. При применении ритуксимаба у 40% больных возможно отсрочить удаление селезенки, по крайней мере до подбора соответствующей эффективной терапии.

В ряде исследований описаны 60% общего ответа и 40% хорошей ремиссии. Данные нескольких исследований показали что достигнутый общий ответ составил 60 % и хорошая ремиссия у 40 % больных с хронической ИТП, хотя не описаны различия на эффективности лечения у спленэктомированных и неспленэктомированных больных [3]. Ремиссия достигается за 1–8 нед и сохраняется до 5 лет у 15–20 % больных [3, 12]. В новой публикации описано исследование анализа проведенного 5-летнего наблюдения за больными, получившими лечение ритуксимабом (полная или частичная ремиссия). Первичный эффект на лечение ритуксимабом детей и взрослых достиг 57 %. 5ти летние наблюдения показали, что 21 % взрослых и 26 % детей находились в полной или частичной ремиссии без повторного лечения [22]. Но отметим, что эффективность и, конечно, безопасность лечения ритуксимабом у больных с хронической ИТП нуждаются в подтверждении данными плановых больших рандомизированных исследований. Однако несмотря на успешное применение ритуксимаба при ИТП, проведенных рандомизированных многоцентровых исследований недостаточно.

Один из его недостатков - его токсичность (иногда он вызывает острый гепатит, лейкоэнцефалопатию). Отмечено выше, ритуксимаб является препаратом, угнетающим иммунитет. Кроме того, не в пользу данного лекарства то что не имеется достаточного количества проспективных контролируемых исследований. И как следствие FDA до сих пор не дает регистрацию ритуксимаба как препарат для терапии ИТП.

Заключение. Хотя, механизм развития и патогенез ИТП известны уже более 50ти лет, важные данные зарегистрированы относительно недавно. Возвращения о возникновении

тромбоцитопении отошли от традиционных, где основным было образование антител к тромбоцитам, ведущих за собой их деструкцию, и пришли к более сложным механизмам, в которых разрушение связано с клеточным опосредованным воздействием. Этот механизм, как оказалось, не менее важен и имеет большое значение в развитии ИТП. Тромбоцитопения у больных тяжелой и быстро протекающая болезнь. Обычное лечение, включающее ГК, иногда не дает желаемого эффекта и часто имеет выраженные побочные эффекты. Лечение ритуксимабом это модный и эффективный метод альтернативой терапии ИТП у детей. Хотя, затраты на терапию ритуксимабом достаточно дороги, это окупается получением более выраженного терапевтического ответа в небольшой срок времени, в отличие от терапии, например, ГК и часто спасают жизнь и позволяют избежать спленэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В.Ю., Плахута Т.Г., Сосков Г.И. Вакцино индуцированная острая тромбоцитопеническая пурпура у детей. Педиатрия. 2006; 6: 8–12.
2. Петров В.Ю., Сосков Г.И., Плахута Т.Г., Агеев Э.В. Современные представления о патофизиологии и терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Педиатрия. 2009; 88 (4): 125–134.
3. Beardsley DS. ITP in the 21st century. Hematology (the Education Program of the American Society of Hematology). Sem. Hematol. 2006: 402–407.
4. Abrahamson P.E., Hall S.A., Feudjo-Tepie M. et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) among adults: a population-based study and literature review. Eur J Haematol 2009;83:83–9
5. Aoki T., Harada Y., Matsubara E. et al. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. J Clin Pharm Ther 2012 Dec;37(6):729–32.
6. Arnold D.M., Dentali F., Crowther M.A. et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 2007;146(1):25–33.
7. Arnold D.M., Hedde N.M., Carruthers J. et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia. Blood 2012 Feb 9;119(6):1356–62.
8. Bizzoni L., Mazzucconi M., Gentile M. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. Eur J Haematol 2006;76(3):210–6.

9. Boccia R., Kuter D.J., Rummel M.J. et al. The effects of romiplostim or standard of care (SOC) on splenectomy and treatment failure of patients who had immune thrombocytopenia (ITP) for less than or equal to one year. *Blood* 2010;116(21):3702.

10. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161-71.

11. Bussel J., Rodeghiero F., Lyons R.M. et al. Sustained hemostatic platelet counts in adults with immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: report of 9 cases. *Blood* 2011; 118(21): 3281.

12. Chen J., Herceg-Harjacek L., Groopman J., Grabarek J. Regulation of platelet activation in vitro by the c-Mpl ligand, thrombopoietin. *Blood* 1995;86:4054-62.

METHODS OF THERAPY FOR IMMUNE THROMBOCYTOPENIA. REVIEW OF CURRENT DATA

Abstract. *Target.* To study world literature data on modern diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia.

Methods. Analysis of publications by domestic and foreign authors on diagnostics, and modern advances in the treatment of immune thrombocytopenia.

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is a rare (orphan) disease. The main clinical symptom is hemorrhage. ITP is characterized by bleeding, easy bruising (purpura), or blood leaking from capillaries into the skin and mucous membranes (petechiae). Modern literature provides the results of studies conducted in patients and recommendations. The modern arsenal of medical drugs is annually replenished with new molecules that are well tolerated and highly safe. One of the current recommendations is the use of IVIG and rituximab, which can quickly stop life-threatening bleeding and delay or avoid splenectomy.

Conclusions. The article provides an overview of modern criteria for the diagnosis, classification and treatment of ITP, and also describes the effectiveness of the most commonly recommended drugs.

Key words: immune thrombocytopenia, antibodies to platelets, diagnosis of thrombocytopenia, rituximab, intravenous immunoglobulins.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛЕРИКСОФОРА И АФЕРЕЗА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В САМАРКАНДЕ

Ачилова Озода Умаркуловна
Каюмов Абдурахман Абдумавлянович
Обидова Мухайёхон Махмудовна
Махамадалиева Гулчехра Зухриддиновна
Каххарова Насибахон Ходжиақбаровна
Абдуллаева Назокатхон Шухратовна
Ражабова Зилола Алишеровна

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Йигитов Акмал Уктамович
Махронов Лутфулло Сайдуллаевич
Мадашева Анажан Газхановна

Самаркандский Областной Многопрофильный Медицинский Центр (Самарканд, Узбекистан)
Самаркандский Государственный Медицинский Университет (Самарканд, Узбекистан)

Резюме. Неудачи стандартных схем мобилизации могут лишить возможности выделения необходимого количества клеток, и возникает необходимость применения альтернативных препаратов.

Цель. Оценить клинический эффект плериксофора у пациента с миеломной болезнью после многократных схем полихимиотерапии.

Методы. Работа проводилась в отделении гематологии и трансплантации Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра. Оценка CD34+ на проточном цитофлуориметре BD FACSLyric, сбор стволовых клеток производился на сепараторе Spectra Optia. Мобилизация началась в ГКСФ в дозе 10мкг/кг/сут в 2 введения 5 дней, плериксофор вводился в дозе 0.24мкг/кг на 4й день за 12 часов до афереза.

Выводы. Применение плериксофора у пациентки после многократных ПХТ позволило собрать достаточное количество стволовых клеток для трансплантации.

Ключевые слова: плериксофор, мобилизация стволовых клеток, аферез стволовых клеток, ауто ТКМ.

SAMARQAND SHAHRIDA ILIK HUYAYRALARINI PLERIKSOFOR BILAN AMALGA OSHIRILGAN MOBILIZATSIYA VA AFEREZ TAJRIBASI

Xulosa. Standart mobilizatsiya rejimlarining muvaffaqiyatsizligi hujayralarning kerakli sonini ajratib olishni imkonsiz qilishi mumkin, bu esa muqobil vositalardan foydalanishni talab qiladi.

Maqsad. Ko'p kimyoterapiyadan keyin ko'p miyelomli bemorda plerixoforning klinik ta'sirini baholash.

Usullari. Samarqand viloyat ko'p tarmoqli tibbiyot markazi gematologiya va transplantatsiya bo'limida ish olib borildi. CD34+ BD FACSLyric oqim sitometri yordamida baholandi; o'zak hujayralar Spectra Optia separatori yordamida to'plangan. Mobilizatsiya GCSF bilan 5 kun davomida 2 in'ektsiyada kuniga 10 mkg / kg dozada boshlandi, plerixofor 0,24 mkg / kg dozada 4-kuni, aferezdan 12 soat oldin yuborildi.

Xulosa. Ko'p kimyoterapiyadan so'ng bemorda pleriksofordan foydalanish transplantatsiya uchun etarli miqdordagi o'zak hujayra to'plash imkonini berdi.

Kalit so'zlar: pleriksofor, o'zak hujayra mobilizatsiyasi, o'zak hujayra aferezi, auto o'zak hujayra transplantatsiyasi.

Онкогематологические заболевания являются особым разделом медицины, проявления которой в большинстве случаев для пациента являются фатальными. Прогресс фармакологии, применение таргетных препаратов, модификация курсов полихимиотерапии позволяет достичь длительной ремиссии и улучшить качество жизни при острых и хронических лейкозах, которые еще в недавнем прошлом считались неизлечимыми [1,4]. Достижения науки и техники в области гематологии привело к возникновению и развитию такой отрасли медицины как

трансплантация костного мозга. В самом ее начале для трансплантации использовались клетки костного мозга, добытые пункцией крыла подвздошной кости под наркозом. Процедура имеет свои плюсы и минусы [5]. Достоинством метода является извлечение костномозговых клеток вместе со стромальными клетками, что является предпочтительным при аплазии костного мозга, где характерно не только недостатком родоначальных клеток гемопоэза, так же и стромальных клеток микроокружения [3,6]. Основной недостаток метода – травматичность

операции, потребность в заместительной терапии эритроцитарной массой, необходимость фильтрации взвеси костного мозга от осколков кости и механических примесей, а также потребность в операционной [2,4]. Изучая физиологию стволовых клеток, выявилась способность миграции стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь при особых условиях и обратно из периферической крови в костный мозг, так называемый инстинкт дома. С этого момента трансплантация костного мозга стала продвигаться семимильными шагами. Изучены и широко применяются мобилизирующие стволовые клетки в кровь препараты – гранулоцитарно колонию стимулирующие факторы (ГКСФ), гемопоэтический фактор роста, стимулирующий выход нейтрофилов в периферическую кровь, и антагонисты CXCR4 хемокинового рецептора стромальных клеток - плериксофор. Применение плериксофора приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и клеток предшественников [1]. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксофора, являются полноценными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции. Плериксофор является препаратом выбора при неудачных мобилизациях стволовых клеток препаратами ГКСФ и после ХТ+ГКСФ[1]. В данной работе описан опыт применения плериксофора при неудачной мобилизации ГКСФ.

Цель: Оценить клинический эффект плериксофора у пациента с миеломной болезнью после многократных схем полихимиотерапии.

Материалы и методы: исследование проводилось в отделении гематологии и трансплантации Самаркандской областной многопрофильной клиники. Проточная цитометрия для определения количества CD34+ проводилась на цитофлуориметре BD FACSLyric. Подсчет количества лейкоцитов на гематологическом анализаторе Mindray. Аферез периферических клеток проводился на сепараторе Terumo Optia. Мобилизация стволовых клеток проводилась ГКСФ филграстим (Religrast от Reliance), на 4й день плериксофор (Mozifor от Hetero).

Собственные данные. Пациентка М 1961 г.р (62 года) пролечена в Самаркандском филиале РСНПМЦГ с диагнозом Миеломная болезнь, диффузно очаговая форма с секрецией парапротеина IgGk, ст IIА. Пациентка госпитализирована в СОММЦ в отделение гематологии в марте 2023 года с жалобами на боли в костях, ограничение физической активности, слабость, одышку. В гемограмме при поступлении анемия (Hb-83г/л), лейкопения – $2 \cdot 10^9$, увеличение СОЭ до 70мм/час, в биохимическом анализе крови повышение общего белка до 158 г/л. На иммунофиксации белков крови: альбумин -2.8г/дл (Н 3.5-5.4 г/дл), гамма глобулин – 11г/дл (Н 0.7-1.4 г/дл), М-градиент 9.83 г/дл (Н -отсутствует), В2 микро-

глобулин -23446 нг/мл (700-1800), секреция патологического парапротеина IgGk, free kappa-1125 (3.3-19.4) мг/мл. На рентгенографии костей черепа и таза множественные остеолитические очаги, признаки остеопороза. На миелограмме-КМП достаточно клеточен, бластов-0.8%, плазматических клеток-35%, МКЦ- достаточно, просмотрено 10. Пациентка получила 5 курсов полихимиотерапии по протоколу VCD (бортузомиб 1.3мг/м² 1,4,8,11 день, дексаматазон 40мг 1,4,8,11день, циклофосфан 400мг 1,4,8,11 день), с целью профилактики остеорезорбтивного синдрома терапия золендроновой кислота 4 мг в/в кап 1 раз в 4 недели №3. На иммунофиксации крови после 5го курса ПХТ На иммунофиксации белков крови: альбумин -3.8г/дл (Н 3.5-5.4 г/дл), гамма глобулин – 1.8г/дл (Н 0.7-1.4 г/дл), М-градиент 2.83 г/дл (Н -отсутствует), В2 микроглобулин -2146 нг/мл (700-1800), секреция патологического парапротеина IgGk, free kappa-25 (3.3-19.4) мг/мл. На гемограмме- Hb-135г/л, L-5.4тыс, Тр-234 тыс, СОЭ-20мм/час. На миелограмме: КМП- достаточно клеточен, бластов-0.4%, плазматических клеток – 2.4%. МКЦ- достаточно, просмотрено 10. Диагностирован частичный ответ на терапию. На ЭКГ- метаболические изменения миокарда. На ЭХОКГ- функциональных и органических изменений нет. ФВ-65%. На спирометрии ЖЕЛ-110%, рестриктивных и обструктивных изменений нет. Учитывая основной диагноз и соматический статус пациентки решено консолидировать частичный ответ аутоТКМ. 30.09.2023г начат протокол мобилизации ГКСФ (Религраст 300ЕД) 10мг/кг/сут в 2 введения. Вес пациентки 62 кг, рост – 162 см, S-1.6м². На 4й день мобилизации в гемограмме общее количество лейкоцитов-34 тыс, мононуклеаров – 86%. При цитофлуориметрии -абсолютное количество CD34+ 7 кл/мл, жизнеспособность – 92%. Учитывая слабый ответ на мобилизацию стволовых клеток к протоколу, мобилизации добавлен плерексофор 0.24/кг за 10 часов до афереза стволовых клеток, а также доза ГКСФ увеличена до 15 мг/кг/сут. На следующий день на гемограмме общее количество лейкоцитов – 55 тыс, количество мононуклеаров – 86%. На цитофлуориметрии -абсолютное количество CD34+ 60 кл/мл, жизнеспособность – 93%. Пациентка направлена в отделение афереза для выделения стволовых клеток из периферической крови. За 4 часа собрано $9.5 \cdot 10^6$ /кг клеток. Процедуру афереза стволовых клеток проводили на сепараторе SPECTRA OPTIA (Terumo).

Заключение. Мобилизация стволовых клеток при аутологичной трансплантации костного мозга, несомненно, один из самых ответственных этапов. В литературе существуют различные протоколы мобилизации, но каждый центр модифицирует под свои возможности. Общепринятый и самый простой протокол это мо-

билизация с помощью применения гранулоцитарно стимулирующего фактора (ГКСФ) в дозе 10 мкг/кг/сут в 2 приема. Однако по мировым данным от 2 до 17% случаев после многократных ПХТ возможны неудачи в сборе стволовых клеток. Намного обнадеживающие цифры при мобилизации клеток после ХТ+ГКСФ. Однако в случаях пациентов получавших многократные ПХТ и этот метод может не давать хороший рост CD 34+клеток. В этом случае препараты антагонисты CXCR4 хемокинового рецептора стромальных клеток могут быть хорошим подспорьем в решении практических проблем. Каждый центр трансплантации должен иметь в своем арсенале несколько альтернативных схем мобилизации чтоб снизить число неудачных попыток сбора стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т. 4. – С. 371–9
2. Bakany SM, Demirer T. Novel agents and approaches for stem cell mobilization in normal donors and patients. *J Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1154-63. doi: 10.1038/bmt.2011.170
3. Costa LJ, Kramer C, Hogan KR. Pegfilgrastim versus filgrastim based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion.* 2012;52(11):2375-81. doi: 10.1111/j.1537-2995
4. Kim MG, Han N, Lee EK, Kim T. Pegfilgrastim vs filgrastim in PBSC mobilization for autologous hematopoietic SCT: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 10:1038
5. Martino M, Laszlo D, Lanza F. Long active granulocyte colony stimulating factor for peripheral blood hematopoietic progenitor cell mobilization. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(6):757-72. doi: 10.1517/147125 98.2014.895809
6. Wuchter P, Ran D, Bruckner T. Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:490-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012

EXPERIENCE OF USING PLERIXOPHOR AND APHERESIS OF BONE MARROW STEM CELLS IN SAMARKAND

Summary. Failures of standard mobilization regimens may make it impossible to isolate the required number of cells, necessitating the use of alternative agents.

Target. To evaluate the clinical effect of plerixafor in a patient with multiple myeloma after multiple chemotherapy regimens.

Methods. The work was carried out in the department of hematology and transplantation of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center. CD34+ was assessed using a BD FACSLytic flow cytometer; stem cells were collected using a Spectra Optia separator. Mobilization began with GCSF at a dose of 10 µg/kg/day in 2 injections for 5 days, plerixafor was administered at a dose of 0.24 µg/kg on the 4th day, 12 hours before apheresis.

Conclusions. The use of plerixophor in a patient after multiple chemotherapy allowed us to collect a sufficient number of stem cells for transplantation.

Key words: plerixophore, stem cell mobilization, stem cell apheresis, auto BMT.

ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТКИ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ДЕФИЦИТА FVIII

Усманова Хилола Анваровна
Максудова Мухаё Мансуровна
Курбанбекова Дилфуза Салоховна
«Siz ona bulasiz» ЭКО центр
Каюмов Абдурахман Абдумавлянович
Ачилова Озода Умаркуловна

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. Описание случая применения ВРТ у пациентки с ингибиторной формой дефицита FVIII.

Материал и методы: В работе описываются случаи применения ЭКО у пациенток, многократно перенесших оперативное вмешательство на яичниках и в малом тазу по причине геморрагических осложнений гематологического заболевания. В анамнезе пациента – приобретенная ингибиторная форма дефицита FVIII. У пациентки наряду с отягощенным гематологическим и гинекологическим анамнезом, выявлен истощенный резерв яичников вследствие многократных хирургических вмешательств.

Выводы. После комплексного лечения, направленного на коррекцию гинекологического здоровья и коррекцию системы свертывания крови произведена процедура ЭКО. Периоды пункций проводилась заместительная терапия факторами свертывания крови. Процедура ВРТ была успешной, наступила беременность, которая окончилась родами, доношенным, здоровым плодом.

Ключевые слова: первичное бесплодие, приобретенная ингибиторная форма дефицита FVIII, ВРТ при заболеваниях крови, патология гемостаза и беременность.

APPLICATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN PATIENT WITH AN INHIBITORY FORM OF FVIII DEFICIENCY

SUMMARY. Target. Description of a case of the use of ART in patients with an inhibitory form of FVIII deficiency.

Material and methods: The paper describes cases of IVF use in patients who have undergone multiple surgical interventions on the ovaries and pelvis due to hemorrhagic complications of hematological diseases. The patient's medical history includes an acquired inhibitory form of FVIII deficiency. In addition to a burdened hematological and gynecological history, the patients were found to have a depleted ovarian reserve due to multiple surgical interventions.

Conclusions. After complex treatment aimed at correcting gynecological health and correcting the blood coagulation system, an IVF procedure was performed. During puncture periods, replacement therapy with blood coagulation factors was carried out. The ART procedure was successful, pregnancy occurred, which ended in childbirth and a full-term, healthy fetus.

Key words: primary infertility, acquired inhibitory form of FVIII deficiency, ART for blood diseases, pathology of hemostasis and pregnancy.

Актуальность. В современном мире основные задачи репродуктологии не ограничиваются решением лишь гинекологических или андрологических проблем [1,3]. Заболевания крови – особая ниша в медицине, требующая большого внимания. Онкогематологическая патология, врожденные и приобретенные патологии гемостаза и тромбоцитов, тромбофилии, наследственные анемии, и это еще не полный список нарушений системы крови. Кроме факторов, непосредственно определяющих фертильность, большое внимание заслуживают и вопросы коррекции сопутствующей патологии. Важное значение имеет система свертывания крови, кото-

рая во многом может ограничить медицинские манипуляции, процессы имплантации плодного яйца [2,4]. Зачастую даже ВРТ, в виде идеально подобранного ЭКО не дает гарантии наступления беременности и родов без лечения и стабилизации основной патологии. [5].

Пациентка 1993 года рождения, на момент обращения было 28 лет. Обратилась в Республиканский специализированный медицинский центр гематологии по рекомендации репродуктологов. На момент обращения сниженный овариальный резерв, состояние после лапороскопии, спаечный процесс в органах малого таза, нарушение менструального цикла. В анамнезе

никогда не было беременности. Mensis с 13 лет, нерегулярный. Росла и развивалась соответственно возрасту, гематологических заболеваний не было. В брак вступила в 23 года. В 24 года поступила с внутрибрюшным кровоизлиянием в РСНПМЦЭХ, где произведена лапаротомия и установлен диагноз апоплексия правого яичника. Проведена щадящая операция, яичник сохранен. Через год повторный эпизод гемоперитонита, но пациентка отказалась от оперативного вмешательства и получила с гемостатической целью препарат свертывания крови FVIII 1000МЕ. Состояние улучшилось, выздоровление наступило без хирургического вмешательства. После этого случая у пациентки всегда в резерве был препарат FVIII, и при необходимости, со слов очень редко она применяла его. Стали появляться спонтанные незначительные синяки. При обращении на консультацию гематолога на коагулограмме удлинение АЧТВ до 73 сек. Был установлен предварительный диагноз болезнь Виллибранда, больная нуждалась в дообследовании. По неизвестным причинам дальнейшего обследования не проведено, пациентка через год обратилась к врачу-репродуктологу для планирования беременности. После обследования учитывая сниженный овариальный резерв и спайки в брюшной полости рекомендована процедура ЭКО. Но для начала протокола необходимо было удалить единственную маточную трубу слева, так как диагностирован гидросальпинкс. Проведена лапароскопическая тубэктомия, с заместительной терапией СЗП и вновь введен фактор FVIII. В послеоперационный период внимание врачей привлекло удлинение АЧТВ до 78сек, без геморрагических проявлений. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии. Перед началом протокола ЭКО менструальное кровотечение длилось 15 дней. Наследственность не отягощена, аллергии нет.

На клиническом осмотре у пациентки тяжелой соматической патологии не обнаружено, вес-65кг, рост – 169см. Гинекологический статус – отягощен вмешательствами в яичник. На ультразвуковом исследовании яичников: на 13й день цикла эндометрий 3мм, яичник справа- 2 фолликула, яичник слева – 2 антральных фолликулов до 5 мм. В заключении УЗИ сниженный овариальный резерв яичников. В общем клиническом анализе крови нормохромная анемия, гемоглобин – 112 г/л, в биохимическом анализе крови – ферритин – 29 нг/мл (N- 10-124 нг/мл), гомоцистеин – 13.9 мкмоль/л, Д-димер -0.15 мг/мл, Антитромбин III – 99.7%, протеин С-112%. На коагулограмме: ПВ-14 сек, АЧТВ- 64сек, ПТИ-87%, МНО-1.09, фибриноген – 349г/л, ТВ-16.2 сек. Учитывая удлинение АЧТВ больная дообследована на уровень факторов FVIII, FIX, FVW. В результате FVW-130%, FIX-120%, FVIII-1%. Неожиданный результат заставил предполо-

жить наличие ингибитора к FVIII. На анализе крови обнаружен ингибитор к FVIII в количестве 2БЕ. На консилиуме врачей с участием врачей-гематологов решено проводить ЭКО, с заместительной терапией при проведении пункции фактором шунтирующего типа FVII.

Пациентке начат короткий курс стимуляции ооцитов, созревало 3 фолликула на 7 день. Пункция яичников проведена на 10 день, получено 2 зрелых ооцита. Во время пункции проведена заместительная терапия СЗП и FVII. Больная выписана на 2й день в удовлетворительном состоянии. Из 2 ооцитов получены 2 эмбриона 4AA, 4AB. На следующем цикле произведен трансфер 1 эмбриона. Беременность наступила сразу. Через 6 недель на УЗИ исследование сердцебиение плода 152 в минуту. Плод развивался удовлетворительно. Пациентка ежемесячно наблюдалась у врача-гематолога. На 16 неделе беременности АЧТВ-56сек, остальные показатели крови в норме, после 20й недели беременности АЧТВ-43 сек. Особого изменения коагулограммы до конца беременности не наблюдалось.

Скрининг плода в 28 недель- патологии нет. Снижение гемоглобина до 89 г/л. Произведена коррекция анемия пероральным препаратом железа. Через 4 недели гемоглобин – 106 г/л.

На фетометрии плода в 36-37 недель- предложение головное, патологии органов не обнаружено. Нарушения маточно-плацентарного кровообращения нет. Предполагаемый вес плода 2950гр. Гемодинамика плода не нарушена. Пациентка родоразрешена в срок, здоровым доношенным плодом путем кесарева сечения.

Заключение. В некоторых случаях прерывание даже применение единственной дозы факторов свертывания крови может приводить к возникновению иммунизации и образованию ингибиторов даже у здоровых лиц. Такие осложнения наряду со сниженным овариальным резервом, делают и без того нелегкую работу репродуктологов, практически невыполнимой. Однако, как и описано в литературе кроветворения плода может временно компенсировать недостаток факторов свертывания у беременной женщины [2], что мы и увидели в наблюдении данного клинического случая. Следовательно, совместное наблюдение врачей смежных специальностей поможет еще не одной женщине обрести счастье материнства. При этом самое важное, рассматривать ситуацию изначально не как неперспективную, а как реализуемую.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демченко Н.С. Оценка роли полиморфизма генов фоллатного цикла и ангиогенеза при неразвивающейся беременности: дис.канд. мед. наук. Екатеринбург, 2015. 160 с

2. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. под ред. В.Е. Радзинского. М.: журнал Status Praesens, 2016. 80 с.

3. Matsumoto.T. Coagulation function and mechanisms in various clinical phenotypes of patients with acquired factor inhibitors / T.Matsumoto, K. Nogami, M. Shima // J Thromb. Haemost. – 2014. – Vol. 12. - № 9. – P. 1503 – 1512.

4. Wilson R.D., Audibert F., Brock J.A. et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015. Vol. 37, N 6. P. 534–552.

5. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance training: facilitator's guide. Geneva : World Health Organization, 2015.

FVIII TANQISLIGINING INGIBITORI SHAKLI BO'LGAN BEMORIDA YORDAMCHI REPRODUKTIV TEXNOLOGIYALARNI QO'LLASH

XULOSA. Maqsad. FVIII yetishmovchiligining ingibitor shakli bo'lgan bemorda ARTni qo'llash holatining tavsifi.

Materiallar va usullar: Maqolada gematologik kasallikning gemorragik asoratlari tufayli tuxumdonlar va tos bo'shlig'ida ko'plab jarrohlik aralashuvlar o'tkazgan bemorlarda IVF foydalanish holatlari tasvirlangan. Bemorning kasallik tarixi FVIII yetishmovchiligining orttirilgan ingibitiv shaklini o'z ichiga oladi. Bemorda og'ir gematologik va ginekologik tarix bilan bir qatorda ko'plab jarrohlik aralashuvlar tufayli tuxumdonlar zahirasi kamayganligi aniqlandi.

Xulosa. Ginekologik salomatlikni tuzatish va qon ivish tizimini tuzatishga qaratilgan kompleks davolashdan so'ng IVF muolajasi o'tkazildi. Ponksiyon davrida qon ivish omillari bilan almashtirish terapiyasi o'tkazildi. ART protsedurasi muvaffaqiyatli o'tdi, homiladorlik sodir bo'ldi, bu tug'ilish va to'liq muddatli, sog'lom homila bilan yakunlandi.

Kalit so'zlar: birlamchi bepushtlik, FVIII yetishmovchiligining orttirilgan ingibitiv shakli, qon kasalliklari uchun ART, homiladorlik va gemostaz patologiyasi.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕФОРМИРОВАНИЯ СЛУЖБЫ КРОВИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Махмудова Майя Рафиковна – к.м.н.

Республиканский Центр Переливания Крови (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Реформирование службы крови в Республике Узбекистан позволило существенно улучшить обеспечение лечебных учреждений страны в качественных и безопасных компонентах крови, внедрить современные технологии в производство, сократить потери, связанные с выбраковкой компонентов крови по гемотрансмиссивным инфекциям. В лечебных учреждениях уменьшился процент списания эритроцитарной массой по истечению сроков годности. Благодаря централизации и внедрению информационных технологий улучшилась система планирования закупок и бюджетирования областных центров крови, обеспеченность расходными материалами для заготовки крови, а также налажена система мониторинга за использованием компонентов крови в лечебных учреждениях.

Ключевые слова: служба крови, реформирование, обеспеченность компонентами крови, экономическая эффективность.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ҚОН ХИЗМАТИДАГИ ИСЛОҲОТЛАР САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Хулоса. Ўзбекистон Республикасида қон хизматини ислоҳ қилиш мамлакатимиз тиббиёт муассасаларини юқори сифатли ва хавфсиз қон компонентлари билан таъминлашни, ишлаб чиқаришда замонавий технологияларни жорий этиш, шунингдек, гемотрансмиссив инфекциялар билан боғлиқ бўлган йўқотишларни камайтириш имконини берди. Тиббиёт муассасаларида эритроцит массасининг яроқлилик муддати билан боғлиқ ҳисобдан чиқариш фоизи камайди. Ахборот технологияларини жорий этилиши ва марказлаштирилиши туфайли минтақавий қон марказлари харидларини бюджетлаштириш ва режалаштириш тизими такомиллаштирилди, қон йиғиш учун сарф материаллари билан таъминлаш, тиббиёт муассасаларида қон таркибий қисмларидан фойдаланиш учун мониторинг тизими йўлга қўйилди.

Калит сўзлар: қон хизмати, ислоҳот, қон таркибий қисмлари билан таъминлаш, иқтисодий самарадорлик.

Введение: Реформирование и реструктуризация службы крови республики Узбекистан, проведенные в 2006-2011 позволили обеспечить лечебные учреждения качественными и безопасными компонентами крови. Внедрение новых технологий по производству аппаратного тромбоконтрата, лейкофльтрации и иррадиации (облучения) компонентов крови значительно снизило риски развития пострасфузионных осложнений, связанных с переливанием крови.

Вместе с тем вопросы, связанные с экономической эффективностью реформирования службы крови до настоящего времени не были до конца изучены, не проводился анализ затрат и возможных потерь при производстве компонентов крови и при их хранении в ЛПУ, а также не были рассмотрены механизмы дальнейшего развития службы крови в условиях мирного времени и в чрезвычайных ситуациях.

Цель и задачи исследования: Изучение эффективности работы службы крови республики после проведенной реформы за последнее десятилетие, в частности проанализировать объёмы заготовки донорской крови, процент выбраковки компонентов крови по гемотрансмиссивным инфекциям, показатели списания эритроцитарной массы по истечению срока годности,

а также разработать научно обоснование подходы управления службой крови в условиях мирного времени и чрезвычайных ситуаций.

Научная новизна. Впервые на основании комплексного ретроспективного анализа производственных показателей службы крови за последние 10 лет были выявлены отдаленные результаты проведенного реформирования и факторы, влияющие на эффективность работы службы крови с учетом затрат и возможных потерь, разработаны рекомендации по оптимизации службы крови.

Материалы и методы исследования: Был изучен зарубежный опыт реформирования и централизации службы крови в ряде Европейский стран и США (Нидерланды, Словения, США), а также странах СНГ (Россия Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан). Нами проведен сравнительный анализ основных производственных показателей деятельности учреждений Службы крови республики. Математическую обработку результатов проводили при помощи прикладных компьютерных программ.

Основные результаты и обсуждение: Проведенная Министерством здравоохранения реформа службы крови позволила сократить количество маломощных учреждений службы

крови и централизовать заготовку и тестирование донорской крови на Республиканском и региональных уровнях. Благодаря этому за последнее десятилетие в Узбекистане выявлен рост основных показателей донорства крови, так в 2012 году общее количество донаций составляло 111759, а в 2022 году - 266400, практически в 2 раза по увеличилось производство эритроцитсодержащих компонентов, плазмы и тромбоконцентрата. Утилизация компонентов крови по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис, Бруцеллез, АЛТ) в 2012 году составляла 13%, в 2022 году - 6,8%, в абсолютных цифрах по республике за 2022 год составила 8073,07 литра.

При анализе потерь в службе крови выявлено, что с учетом средних значений стоимости 1 литра цельной крови по прейскуранту 588500 сум, в среднем потери из-за абсолютного брака в службе крови по республике составили порядка 4 751001695 сум. При теоретическом разделении утилизированной цельной крови на компоненты, экономические потери будут еще выше, так при средней стоимости 1 литра СЗП - 690000 сум, стоимости эритроцитарной массы - 581000 сум за 1 литр, общая сумма недополученной выгоды от возможной реализации компонентов СЗП и эритроцитарной массы - в сумме 5130391500 сум.

Списания эритроцитарной массы по истечению срока годности составляли порядка 20-25% в 2012 году, в 2022 году - 5-6% (1010,43 л) по республике. При предварительном подсчете упущенной выгоды от реализации этот показатель составляет порядка 587059830 сум.

Снижение показателей абсолютного брака стало возможным за счет внедрения комплекса мероприятий по отбору и анкетированию доноров, сверки с базой данных лиц, отведенных от донорства, а также проведения двух-этапного метода скрининга доноров на маркеры гемотрансмиссивных инфекций ИХЛА методом и ПЦР исследования пула отрицательных образцов существенно отразилась на качестве и безопасности компонентов крови [2].

Помимо улучшения скрининга донорской крови централизация позволила внедрить в республиканском и части региональных центрах крови методы лейкофльтрации и облучения (иррадиации) компонентов крови, что существенно снизило риски развития осложнений после переливания крови, таких как НЛА-аллоиммунизация, фебрильных реакций, заражения вирусами Эпштейн-Барра и др.

По данным литературы в ряде Европейских стран, США, странах СНГ была проведена централизация службы крови для обеспечения качества и безопасности компонентов крови и повышения экономической эффективности работы центров крови. Так в Нидерландах 23 цен-

тра крови были преобразованы в 4 региональных центра крови для эффективного управления службой крови и обеспечения качества и безопасности компонентов крови [5]. В Словении в 2008 году проведенное реформирование службы крови позволило преобразовать многочисленные учреждения службы крови в 2 крупных региональных центра, что существенно позволило оптимизировать человеческие, финансовые и управленческие ресурсы и повысить качество и безопасность компонентов крови. В Казахстане существующие станции переливания крови в течение 5 лет были централизованы в 18 Региональных центров крови, что позволило внедрить высокотехнологичные методы в производство, а также снизить экономические потери в службе крови [1,4].

По данным мировой литературы, система регулярного донорства крови позволяет минимизировать потери службы крови за счет гемотрансмиссивных инфекций, в среднем составляет в Нидерландах 0,01% [5]. Это обусловлено тем, работа службы крови базируется на системе регулярного донорства крови, первичные доноры допускаются к сдаче крови через 6 месяцев после отрицательных результатов на гемотрансмиссивные инфекции, все позитивные результаты скрининга заносятся в ЕДЦ и отклоняются от донорства крови [3].

В Узбекистане, несмотря на возросшие объемы заготовки крови и производства компонентов крови после реформирования, ежегодный объем выпуска препаратов крови в службе крови остается стабильно низким, составляя менее 12-14% от реальной потребности страны. Иммуноглобулины и факторы свертывания фактически не производятся. Это связано с отсутствием в центрах крови необходимых производственных площадей, устаревшими технологиями и подходами к заготовке плазмы крови для фракционирования и производству препаратов крови. Одним из путей решения данной проблемы для самообеспечения страны является делегирование производства препаратов крови частным фармацевтическим компаниям, проводящим заготовку плазмы в соответствии с принципами GMP. Это даст возможность службе крови усилить пропаганду и развитие донорства крови среди населения, интегрировать информационную базу лиц, отведенных от донорства, обеспечить потребности страны в качественных и безопасных препаратах крови, усилить экономический потенциал службы крови за счет экономии человеческих и материальных ресурсов, а также реализации излишков донорской плазмы крови для фракционирования.

Выводы:

1. Анализ основных показателей деятельности службы крови за последнее десятилетие выявил увеличение заготовки и переработки

компонентов крови в два раза, снижение выбраковки из-за гемотрансмиссивных инфекций с 13% до 6%, а также снижение списания эритроцитарной массы по истечению сроков годности.

2. Проведенная централизация и реформирование службы крови положительно отразилась на показателях работы службы крови, обеспечила доступность, безопасности и качество компонентов крови и позволила существенно снизить экономические потери в службе крови.

3. Разработанные подходы позволили выявить механизмы возможной экономии и недополученной выгоды от реализации компонентов крови, которые могут быть направлены на дальнейшее развитие службы крови как в мирное время, так и в условиях чрезвычайных ситуаций.

4. Изучение мирового опыта реформирования службы крови, а также делегирование производства препаратов крови частным фармацевтическим компаниям является одним из возможных путей решения проблемы самообеспечения страны качественными препаратами крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буркитбаев Ж.К. Оптимизация национальной структуры службы крови в Республике Казахстан // Қан қызметінің журналы. – 2015. №2 (5). С.8-10

2. Дмитриева О.В. Проблемы биобезопасности донорской крови на региональном уровне // Международный научный журнал «Инновационная наука» №1/2016 ISSN 2410-6070 160

3. Жибурт Е.Б. Надлежащая производственная практика (GMP) организации службы крови. М.: ИД «КДУ», «Университетская книга», 2016.- 90 с.

4. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Караваев А.В., Буркитбаев Ж.К. Стратегии безопасности переливания крови // Гематология и трансфузиология. - 2012.- Т.57.- №3. - С.10.

5. Мадзаев С.Р., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б. Служба крови Нидерландов // Гематология и трансфузиология. - 2014.- Т.59.- №1. - С.51-53.

6. Скорикова С.В., Буркитбаев Ж.К., Жибурт Е.Б. Донорство крови и жизнь. Корреляции // Трансфузиология. - 2013.- Т.14, №4.- С. 24-28.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE REFORMING OF THE BLOOD SERVICE IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Summary. The reform of the blood service in the Republic of Uzbekistan has significantly improved the provision to health care facilities the high-quality and safe blood components, introduced modern technologies into production, reduced the losses associated with the discard of blood components due to hemotransmissible infections. In hospitals were reduced the percentage of red blood cell due to expiration dates. The centralization and the introduction of information technologies in blood service improved the planning of procurements of disposable items and budgeting system for regional blood centers, there was established the monitoring system for the use of blood components in medical institutions.

Key words: *blood plasma collection, blood preparations, the level of consumption of blood preparations.*

К ВОПРОСУ О КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

Азимова Севара Баходировна
Каюмов Абдурахмон Абдумавлянович
Асрарова Нигора Мирфозыловна

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Заболеваемость миеломной болезни зависит от страны, расы и пола и составляет примерно 10-15% случаев гемобластозов и 0,8% – всех онкологических заболеваний. Выявление эпидемиологических особенностей миеломной болезни, в частности в Узбекистане, является актуальным направлением в онкогематологии. Результаты показали, что соотношение мужчин и женщин равняется 53,3% и 46,7% соответственно, что статистически значимо не отличалось от общемирового соотношения. Исследованный уровень остеокальцина был в норме у всех пациентов в фазе плато. Достоверной взаимосвязи между уровнем остеокальцина в сыворотке крови и стадией заболевания не было обнаружено.

Ключевые слова: миеломная болезнь, эпидемиология, возраст, остеокальцин.

MIYELOMANING KLINIK VA EPIDEMIOLOGIK JIHATLARI TO'G'RISIDA

Xulosa. Ko'p miyelom bilan kasallanish darajasi mamlakat, irq va jinsga bog'liq bo'lib, gematologik malign o'smalarning taxminan 10-15% va barcha saratonlarning 0,8% ni tashkil qiladi. Ko'p miyelomning epidemiologik xususiyatlarini aniqlash, xususan, O'zbekistonda onkogematologiyaning hozirgi tendentsiyasi hisoblanadi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, erkaklar va ayollar nisbati mos ravishda 53,3% va 46,7% ni tashkil etdi, bu global nisbatdan statistik jihatdan sezilarli darajada farq qilmadi. O'rganilgan osteokalsin darajasi plato bosqichidagi barcha bemorlarda normal edi. Qon zardobidagi osteokalsin darajasi va kasallikning bosqichi o'rtasida sezilarli bog'liqlik topilmadi.

Kalit so'zlar: ko'p miyelom, epidemiologiya, yosh, osteokalsin.

Изучение миеломной болезни является одной из самых актуальных задач в медицине. Известно, что миеломная болезнь (ММ) – это заболевание злокачественного характера, которое обычно сопровождается секрецией моноклонального иммуноглобулина и/или свободных легких цепей, анемией, почечной недостаточностью и поражением костной системы (3). Заболеваемость миеломной болезни зависит от страны, расы и пола и составляет примерно 10-15% случаев гемобластозов и 0,8% – всех онкологических заболеваний. Географически встречаемость миеломной болезни широко варьирует в разных регионах мира и максимальна в индустриализованных районах Австралии, Новой Зеландии, Европы и Северной Америки (2,9). Так, заболеваемость в США составляет приблизительно 6 новых случаев на 100 тыс. населения в год, а среди популяции афроамериканцев этот показатель традиционно выше. В странах Европы аналогичный показатель колеблется в пределах 4,5-6 на 100 тыс. населения в год, а смертность – 4,1 на 100 тыс. населения в год (4,5).

Средний возраст больных ММ по анализу имеющихся данных составил около 70 лет. При этом 37 % пациентов с впервые поставленным диагнозом были моложе 65 лет, у 26 % больных миеломная болезнь была выявлена в возрасте 65–74 года, а у 37 % — в 75 лет и старше (6). Сле-

дует предположить, что данные показатели будут меняться ввиду улучшения уровня их выживаемости на фоне применения новых лекарств и увеличения продолжительности жизни населения в целом (1).

Вопрос, посвященный эпидемиологии ММ в Узбекистане изучен недостаточно и присутствует только в единичных публикациях. Данные по эпидемиологическим показателям ММ не систематизированы и носят несколько спорадический характер. В связи с этим выявление эпидемиологических особенностей ММ является актуальным направлением в онкогематологии.

Целью настоящего исследования было оценить клинико-эпидемиологические особенности при миеломной болезни различной стадии. Объектом исследования послужат больные с верифицированным диагнозом миеломная болезнь, находящиеся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научном центре гематологии.

Результаты показали, что соотношение мужчин и женщин равняется 53,3% и 46,7 % соответственно, что статистически значимо не отличалось от общемирового соотношения. Анализ показателей по возрасту показал, что показатель заболеваемости ММ у мужчин немного превышал аналогичный показатель у женщин.



Анализ возрастных показателей заболеваемости показал, что риск развития ММ в возрасте до 30 лет минимален. В дальнейшем риск заболеваемости данным заболеванием начинает увеличиваться с возрастом. При этом возраст мужчин колебался от 31 до 88 лет, женщин – от 29 до 84 лет. Средний возраст мужчин (медиана 59,5 лет) был немного выше, чем средний возраст женщин. Следует отметить тот факт, что интенсивный показатель заболеваемости ММ незначительно выше у городских жителей по сравнению с жителями села.

За последнее десятилетие значительно улучшилась выживаемость пациентов на фоне применения новых терапевтических стратегий (8). Отсутствие факторов риска на момент постановки диагноза не всегда определяет благоприятное течение заболевания. Поэтому актуальным является поиск дополнительных прогностических факторов. Одним из важных звеньев патогенеза миеломной болезни является поражение костной ткани. В основе патологии костной ткани при данном заболевании лежит ингибция остеобластов и активация остеокластов. Примерно у 80% больных наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани в сочетании с единичными или множественными остеолитическими очагами и патологическими переломами. Доказано, что поздняя диагностика низкой минеральной плотности костной ткани часто приводит к таким осложнениям как вколоченные переломы позвонков, повышенная подвижность дисков с развитием компрессии спинного мозга и неврологической симптоматики (7). Сывороточный остеокальцин может быть полезным индикатором костного метаболизма при миеломе. В ходе исследования был выявлен уровень остеокальцина в сыворотке крови, витамин К-зависимого гликопротеину, синтезируемого остеобластами. Не было обнаружено достоверной взаимосвязи между уровнем остеокальцина в сыворотке крови и стадией заболевания. Уровень остеокальцина был в норме у всех пациентов в фазе плато, снижаясь до низкого

уровня у пациентов с более тяжелой стадией. Надо отметить, что полученные данные коррелировали с показателями содержания витамина Д в крови у больных ММ.

Несмотря на достижения последних лет в лечении ММ, продолжительность жизни пациентов с этой патологией составляет от нескольких месяцев до десяти и более лет. Она зависит от гетерогенности опухоли и индивидуальных особенностей самого человека (10). В связи с этим представляется актуальным комплексное изучение эпидемиологических и клиничко-лабораторных прогностических показателей больных миеломной болезнью, определение закономерностей эпидемиологического процесса и предикторов прогнозирования выживаемости пациентов в условиях современной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Абдуллаева СН. Некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения множественной миеломы. Вестник Авиценны. 2021; 23(3): 395-409.
- 2.Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Современная онкология. 2013; экстравыпуск: 6–102.
- 3.Козич Ж.М., В.Н. Мартинков и др. Анализ эпидемиологических показателей множественной миеломы и клинических факторов, влияющих на течение заболевания. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2023. № 1(29), 56-60.
- 4.Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016; 61:1–24.
- 5.Моисеев П.И., Веялкин И.В., Демидчик Ю.Е. Эпидемиология злокачественных новообразований: принципы и методы // Руководство по

онкологии: учебник / О.Г. Суконко [и др.]; под ред. О.Г. Суконко. – Минск, 2015. – С. 51-82.

6. Скворцова Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске. *Clinical oncohematology*. 2019;12(1):86–94

7. De Queiroz Crusoe E, Marinho da Silva AM, Agareno J, et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2015; 15(1): p.31–3.

8. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and manage-

ment / S.V. Rajkumar // *Am. J. Hematol.* – 2022. – Vol. 97, №8. – P. 1086-1107.

9. Sternlicht H., Glezerman I. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2015:11,177–178.

10. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010; 116(25): 5501–6.

ON THE ISSUE OF CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF MULTIPLE MYELOMA

Summary. *The incidence of multiple myeloma depends on the country, race and gender and accounts for approximately 10-15% of cases of hematological malignancies and 0.8% of all cancers. Identification of the epidemiological features of multiple myeloma, in particular in Uzbekistan, is a current trend in oncohematology. The results showed that the male to female ratio was 53.3% and 46.7% respectively, which was not statistically significantly different from the global ratio. The studied osteocalcin level was normal in all patients in the plateau phase. No significant relationship was found between serum osteocalcin levels and disease stage.*

Key words: *multiple myeloma, epidemiology, age, osteocalcin.*

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЗМА АНТИКОАГУЛЯНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ У БОЛЬНЫХ С COVID-19

**Сабитходжаева Саида Ульмасовна
Шамсутдинова Максуда Ильясовна
Бергер Инна Викторовна**

Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Государственное учреждение «Специализированная больница Зангиота №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией» (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. В статье представлены безопасность и эффективность ривароксабана в профилактике венозной тромбоземболии у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, протромбиновый индекс, ферритин, эноксапарин.

COVID-19 BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA TROMBOEMBOLIYANI ANTIKOAGULYANT PREPARAT BILAN OLDINI OLISH

Хулоса. Илмий мақолада COVID-19 билан касалхонага ётқизилган беморларда веноз тромбоземболизминг олдини олиш учун ривароксабандан фойдаланиш хавфсизлиги ва самарадорлиги тақдим этилди.

Калит сўзлар: COVID-19, протромбин индекси, ферритин, эноксапарин.

Введение: Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоземболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока [1].

По данным Американского общества Гематологов (American Society of Hematology, ASH) в настоящее время нет однозначных данных, которые бы показывали сравнительную эффективность различных типов антикоагулянтов. Выбор определенного средства может быть основан на доступности, удобстве применения, противопоказаниях пациента и других факторах. Как отмечают авторы рекомендаций в курсе промежуточных итогов трех клинических исследований антикоагулянтов при COVID-19, таких как REMAP-CAP, ACTIV-4 и ATTACC, которые были представ-

лены недавно. ASH ожидает финальных результатов этих испытаний, на их основании в дальнейшем обновит текущие рекомендации. Терапевтические дозы антикоагулянтов не показали пользы у участников с коронавирусной инфекцией в критическом состоянии, но улучшили состояние пациентов со среднетяжелой формой заболевания [3].

Использование антикоагулянтной терапии с низкомолекулярными гепаринами (НМГ), снижают смертность госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, вероятно, из-за его противовоспалительных и противовирусных свойств [5]. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При подозрении на развитие венозных тромбоземболических осложнений антикоагулянтная терапия в лечебных дозах может быть начата до подтверждения диагноза: в период стационарного лечения следует отдавать предпочтение НМГ в особенности Енохарагин sodium или НФГ, после выписки из стационара рекомендуется перевод на прямые оральные антикоагулянты, в частности Rivaroxaban на срок не менее 3 месяцев [1].

Научная новизна. В научной статье впервые было представлено безопасность и эффективность использования ПОАК - Rivaroxaban для профилактики венозного тромбоземболизма у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Цель настоящей работы – провести сравнительную оценку влияния антикоагулянтов на

клинико-лабораторное течения и исход корона-вирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы исследования. В 1-Зангиатинской инфекционной клинике с августа по декабрь месяца 2020 года были изучены 372 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 средне-тяжелого течения. Возраст пациентов колебался от 29 до 85 лет, средний возраст, который составил- $57,4 \pm 6,77$ лет. Соотношение мужчин и женщин составило-1,6/1. В исследования включены пациенты, госпитализированные с COVID-19, которые прошли курс профилактики венозного тромбоза в соответствии с действующими международными рекомендациями. Во время госпитализации и в период наблюдения изучались клинический статус, лабораторные показатели, инструментальные (МСКТ и УЗИ грудной клетки) данные пациентов с коронавирусной болезнью. В ходе исследования в сравнительном аспекте оценена антитромботические и геморрагические эффекты перорального антикоагулянта Rivaroxaban ($n=122$) в сравнении с парентеральным антикоагулянтом Enoxaparin sodium ($n=250$). На основании риска венозного тромбоза были применены стандартные лечебные дозы для Rivaroxaban

(Сербан) прием 20 мг/день и Enoxaparin sodium (Эноксель) подкожно 80 мг/день. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, рискам тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Результаты статистически обрабатывали с помощью компьютерной программы Excel2017. Для сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Непараметрические признаки сравнивали по таблицам сопряженности признаков, используя критерий χ^2 . За уровень достоверности статистических показателей приняли $p < 0,05$.

Результаты исследования. С целью контроля эффективности антикоагулянтной терапии у больных коронавирусной инфекцией с риском развития венозных тромбозов определены показатели коагулограммы — Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ); тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген (ФИБ) и время свертывания крови (ВСК) (Таб.1.) при поступлении и в динамике лечения Enoxaparin sodium и Rivaroxaban в течении 10-12 дней.

Таблица 1.

Показатели коагулограммы в исследуемых группах при поступлении и в динамике ($M \pm m$)

Показатели	1 группа - Rivaroxaban (Сербан) ($n=120$)		2 группа - Enoxaparin sodium - (Эноксель) ($n=250$)	
	Исход	В динамике	Исход	В динамике
АЧТВ, сек	$25,6 \pm 0,99$	$37,2 \pm 1,40$	$25,19 \pm 0,93$	$38,7 \pm 1,62$
ТВ, сек	$21,0 \pm 1,31$	$23,3 \pm 1,27$	$20,36 \pm 1,28$	$22,8 \pm 1,09$
ФИБ, мг/dl	$456,3 \pm 16,11$	$318,1 \pm 11,43$	$458,7 \pm 16,96$	$309,7 \pm 10,12$
ПВ, сек	$10,59 \pm 0,66$	$15,3 \pm 1,04$	$10,41 \pm 0,67$	$16,3 \pm 1,32$
ПТИ, %	$116,1 \pm 5,31$	$85,2 \pm 7,28$	$115,7 \pm 5,12$	$83,2 \pm 6,98$
МНО	$0,93 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,12$	$0,95 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,11$
ВСК, сек	1.50-2.20	4.20-4.50	1.55-2.25	4.40-5.10

Анализ результатов, полученных в ходе исследования показал, что основные показатели коагулограммы, в особенности АЧТВ, ФИБ, ПВ, ПТИ и МНО на фоне антикоагулянтной терапии в динамике достигли референсные значения, средняя величина которых не составила достоверной разницы между группой с применением Enoxaparin sodium, и группой с Rivaroxaban ($p > 0,05$). Примечательно что, рекомендуемое увеличение показателя АЧТВ в 1,5–2,5 раза от верхней границы нормы достигнуто как первой группе, так и во второй группе исследуемых в 82% ($n=98$) и 87% ($n=217$) случаев, соответственно.

Следует отметить, что практикующими врачами достаточно часто (у 50% пациентов) для оценки эффективности и безопасности гепаринотерапии определялся такой лабораторный параметр, как ВСК. Так, ВСК в группе на фоне терапии ПОАК увеличилось с 1.50-2.20 сек до 4.20-

4.50, а в группе с НМГ со среднего значения 1.55-2.25 сек повысилось до 4.40-5.10 сек, что также различия показателей в группах не оказались статистически значимыми ($p > 0,05$).

По показателям гемокоагуляционного баланса крови у пациентов с COVID-19 при поступлении отмечалась тенденция к гиперкоагуляции из-за повышенного уровня D-димера в исследуемых группах, 856 нг/мл и 872 нг/мл, соответственно. В динамике антикоагулянтной терапии у пациентов COVID-19 принимавших Rivaroxaban среднее значения D-димера снизилось в 2,2 раза, тогда как у больных, получавших инъекции Enoxaparin sodium средние показатели сократились в 2,5 раза. Так в обеих группах было достигнуто достоверное понижения уровня D-димера, ключевого биомаркера риска развития тромбоэмболических осложнений и неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19.

При оценке развития неблагоприятных исходов у пациентов с коронавирусной инфекцией в ходе исследования тромбозомболические осложнения наблюдались у 26 (7%) исследуемых пациентов с COVID-19. В сравнительном аспекте в группе больных, получивших Enoxaparin sodium тромбозомболические осложнения, наблюдались в 6,8% (n=17) случаев, а в группе Rivaroxaban – 7,4% (n=9) ($\chi^2=0,042$, p=0,84). При этом риск развития (OR) тромбозомболических осложнений составил 1.092.

Далее проведен анализ развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии с применением НМГ и ПОАК. У 12 (3,2%) госпитализированных пациентов наблюдались кровотечения. В основном источниками кровотечения были язвы двенадцатиперстной кишки и геморроидальные узлы. Общая частота кровотечений составила 4% (n=10) случаев в группе больных, получивших Enoxaparin sodium по сравнению с 1,6% (n=2) случаев в группе с Rivaroxaban ($\chi^2=1,46$, p=0,23). По этим данным вероятность риска развития кровотечения составила 0.4, что указывает на безопасность применения обеих антикоагулянтных средств.

По данным оценки развития неблагоприятных исходов COVID-19 за время наблюдения, у 42 (11,3%) пациента формировался острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). Общий уровень заболеваемости ОРДС составил 9,6% (n=24) случаев в группе пациентов, принимавших Enoxaparin sodium против 14,8% (n=18) случаев в группе Rivaroxaban ($\chi^2=2,17$, p=0,14). При этом риск развития ОРДС составил - 1.63. Среди исследуемых пациентов 24 (6,5%) умерли в период наблюдения. Показатель летальности от всех причин составил 6% (n=15) в группе Эноксапарина по сравнению с 7,4% (n=9) в группе Rivaroxaban ($\chi^2=0,26$, p=0,61). Риск развития летального исхода при этом приравнивался к -1,25.

Таким образом, применения того или иного антикоагулянтного препарата для профилактики венозного тромбозомболизма не привело к значительному увеличению или уменьшению риска тромбоза, кровотечений, ОРДС или госпитальная смертность среди пациентов с COVID-19.

Обсуждение. Высокий уровень коагулопатии и венозного тромбозомболизма среди госпитализированных пациентов с COVID-19 было показано несколькими исследованиями [11]. Однако мало что известно о потенциальной связи между антитромботической терапией и клинической картиной COVID-19. Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать фармакологическую профилактику сНМГ для профилактики тромбоза у пациентов с COVID-19 [7, 9].

Однако, несмотря на систематическую профилактику тромбозов с НМГ частота тромбозов среди пациентов с COVID-19 остается очень высоким по сравнению с другими клиническими

состояниями, характеризующимися путем диссеминированного внутрисосудистого свертывания [6,12]. Недавний метаанализ Fontana et al. показали, что риск тромбозомболических осложнений колеблется от 4,4 до 8,2% среди всех госпитализированных пациентов с COVID-19 [5]. Самый высокий риск, до 53,8%, был зарегистрирован среди тяжелобольных пациентов с пневмонией COVID-19 госпитализированных в реанимацию.

Высокая частота наблюдений венозного тромбозомболизма, несмотря на фармакологическую тромбопрофилактику НФГ/НМГ может объясняться многофакторным генезом COVID-19-ассоциированного коагулопатией. В частности, чрезмерный выброс многих воспалительных цитокинов и хемокинов, такие как фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) -1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [4,5,7,13], которые приводит к легочным микрососудистым тромбозам, отекам сосудов и геморрагических последствий. Относительно высокая совокупная частота кровотечений (3,2%), вероятно, из-за нескольких, распространенных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, такие как диабет, перенесенный инсульт и артериальная гипертензия, предрасполагающая к частым кровотечениям [10,11].

Нами проведено исследования оценки эффективности и влияние на исход COVID-19 антикоагулянтной терапии, в сравнительном аспекте применения НМГ- Enoxaparin sodium и ПОАК – Rivaroxaban. По результатам полученных в ходе данного исследования можно полагать о клинико-лабораторной эффективности как Enoxaparin sodium, так и Rivaroxaban по отношению к риску развития тромбозов и коррекции гиперкоагуляционных нарушений у пациентов с среднетяжелой степенью COVID-19. При оценке безопасности антикоагулянтной терапии у больных коронавирусной инфекции, не отмечены статистические отличия по развитию геморрагических осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов получивших НМГ и ПОАК, что дает возможность рекомендовать ПОАК наряду с НМГ с целью профилактики тромбозов, ассоциированных COVID-19.

Необходимо отметить, что одной из потенциальных проблем при использовании НФГ является использование для мониторинга гепаринотерапии такого лабораторного теста как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). У пациентов с COVID-19 наблюдается неоднородность ответа при определении АЧТВ. Это может быть обусловлено высоким уровнем фактора VIII, фибриногена или присутствием волчаночного антикоагулянта. При введении НМГ необходимо измерение уровня анти-Ха фактора для того, чтобы убедиться в том, достигнут ли терапевтический уровень гепарина (17-18). Данные условия антикоагулянтной терапии с применением НМГ, что определяет выбор применения ПОАК в профилактике тромбозных осложнений у пациентов с COVID-19 в

случаях предпочтительного применения пероральных форм антикоагулянтов, с последующей продленной тромбопрофилактики в период реабилитации пациентов в постковидный период.

Выводы. Главный вывод нашего исследования заключался в том, что частота развития как тромбогенных исходов, так и случаи кровотечения не показали статистически значимые различия между клинико-лабораторными показателями пациентов с COVID-19, с рекомендованной тромб профилактикой Rivaroxaban, по сравнению с Enoxaparin sodium, однако Enoxaparin sodium показал более значимую клиническую эффективность по сравнению с Rivaroxaban. С другой стороны, в процессе использования Rivaroxaban не отмечены достоверные отличия по частоте количества случаев ОРДС и смертельных исходов, по сравнению с Enoxaparin sodium. Таким образом, наше исследование подтверждает гипотезу о безопасности и эффективности использования ПОАК-Rivaroxaban для профилактики венозного тромбоза у госпитализированных пациентов с COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cuker A, Tseng EK., Nieuwlaat R. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* (2021) 5 (3): 872–888.
2. Di Micco P, Russo V, Carannante N, Imparato M, Rodolfi S, Cardillo G, et al. Clotting factors in COVID-19: epidemiological association and prognostic values in different clinical presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med*. (2020) 9:1371.
3. Fontana P, Casini A, Robert-Ebadi H, Glauser F, Righini M, Blondon M. Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines. *Swiss Med Wkly*. (2020) 150:w20301.
4. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. (2020) 8:e46–7.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. (2020) 41:543–603.
6. Levi M., M. Scully, How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. (2018) 131:845–54.
7. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons. *Epidemiol Infect*. (2020) 148:e22.
8. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. (2020) 158:1143–63.
9. Russo V, Bottino R, Carbone A, Rago A, Papa AA, Golino P, et al. COVID-19 and heart: from clinical features to pharmacological implications. *J Clin Med*. (2020) 9:E1944.
10. Russo V, Rago A, Carbone A, Bottino R, Amendola E, Della Cioppa N, et al. Atrial fibrillation in COVID-19: from epidemiological association to pharmacological implications. *J Cardiovasc Pharmacol*. (2020) 76:138–45.
11. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. (2020) 18:1094–9.
12. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(01):9–19.
13. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319–1330.
14. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(06):513–523.
15. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al; MARINER Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018;379(12):1118–1127.
16. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al; APEX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016;375(06):534–544.
17. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике, лечению и реабилитации при коронавирусной инфекции (COVID-19), Версия 8, 2020. (03.09.2020).
18. Громов А.А., Кручинина М.В., Рабко А.В. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии. *РМЖ*. 2020, №9. С.2–6.

PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM WITH ANTICOAGULANT DRUGS IN PATIENTS WITH COVID-19

Summary. The paper presented the safety and efficacy of Rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, prothrombin index, ferritin, enoxaparin.

ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Махмудова Азиза Джумановна
Курызов Аминжон Машарипович
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
Бергер Инна Викторовна

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. Обзор литературы для представления современного состояния вопроса, понимания направления исследований и нерешенных проблем в диагностике миелопролиферативных заболеваний.

Материалы и методы. Осуществлен анализ публикаций и исследований, определение диагностических критериев различных вариантов миелопролиферативных заболеваний.

Заключение. В каждом случае необходимо исключить изменения вторичного характера и диагностика заболеваний должна включать генетический скрининг пациентов

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, мутации генов, диагностика.

СУРУНКАЛИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАР: МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ДИАГНОСТИКАСИНИНГ МУАММОЛАРИ ВА ҲОЛАТИ

ХУЛОСА. Мақсад. Сурункали миелопролифератив касалликларнинг диагностикаси билан боғлиқ адабиётларни таҳлил қилиб, муаммоларни ва ҳозирги вақтдаги ўналишларни аниқлаш.

Материал ва услублар. Миелопролифератив касалликлар диагностикасига тегишли баъзи адабиётлар таҳлил қилинди, касалликнинг кучайиши билан юзага келадиган ташхислаш муаммолар аниқланди.

Хулоса. Бу касалликларда беморларга ташхис қўйишда фақат клиник ва гематологик ўзгаришларга таянмасдан беморларга генетик скрининг ўтказиб ташхислаш зарур бўлади.

Калит сўзлар: миелопролифератив касалликлар, ген мутацияси, диагностика.

Хронические миелопролиферативные заболевания или миелопролиферативные новообразования (хМПЗ, МПН) представляет собой хронические лейкозы с наличием мутации на уровне гена клетки предшественницы кроветворения, который в определенный период жизни развивается неконтролируемая пролиферация клеток, с характерной для опухоли свойствами. Потомки этих клеток дифференцируются на различные ростки гемопоэза. При этом у больных наблюдаются клональные нарушения полипотентных стволовых клеток костного мозга, это приводят к избытку всех ростков кроветворных клеток, сохраняющих способность к длительной дифференцировке [1,3,15]. Несмотря на это, патологические и структурные изменения происходят в основном в миелоидном ростке кроветворения и приобретают характер избыточной миелопролиферации. На фоне усиленной пролиферации, кроветворные клетки сохраняют способность формирования физиологически и функционально полноценных форм. На практике, несмотря на происхождение от одного предшественника кроветворных клеток, для эритремии свойственно преобладание красного ростка, для эссенциальной тромбоцитемии — мегакариоцитов и тромбоцитов. Как известно, хронические миелопро-

лиферативные заболевания и другие, менее распространенные варианты являются приобретенными, спорадическими нарушениями гемопоэза, однако известны и наследственные формы миелопролиферативных заболеваний — семейная эритремия и тромбоцитемия. [11,3].

В 1951 г. Уильям Дамешек объединил хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) в общую группу миелопролиферативных новообразований (МПН). Учитывая характерные морфофункциональные и патологические критериевы в группу злокачественных миелопролиферативных опухолей включены также хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, мастоцитоз и неклассифицируемые МПН. Классические Rh-негативные МПН объединяют три заболевания: ИП, ЭТ, ПМФ [1].

Хронические миелопролиферативные заболевания считаются редкими заболеваниями кроветворной системы и встречается несколько случаев на 100000 в год (Kutti J., Ridell B.2001), но при этом эти патологии нередко встречаются в повседневной практике гематолога. Классификация ВОЗ описывает шесть основных групп хМПЗ, К этой группе относится: 1-хронический

миелоидный лейкоз, 2-хронический нейтрофильный лейкоз, 3- хронический эозинофильный лейкоз, 4- истинная полицитемия, 5-эссенциальная тромбоцитемия и 6- хронический идиопатический миелофиброз. Диагноз хронического миелоидного лейкоза и некоторых видов хронического эозинофильного лейкоза основан на обнаружении генов слияния (при хроническом миелоидном лейкозе — гена слияния BCR/ABL, а при хроническом эозинофильном лейкозе — гена FIP1L1-PDGFRalpha). С другой стороны, отсутствуют молекулярные маркеры истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и хронического идиопатического миелофиброза, что затрудняет четкую идентификацию этих нарушений [12,13].

Открытие того, что многие пациенты с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом экспрессируют мутацию в гене янус-киназы 2 (JAK2 V617F), киназы, необходимой для нормального развития эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, дало молекулярное объяснение типичной для этих нарушений нерегулируемого гемопоеза, диагностического теста, отличающих их от других видов миелопролиферативных нарушений. Данное открытие также дало возможность разработать таргетную терапию, которая потенциально могла бы избежать токсичности, связанной с обычными химиотерапевтическими агентами, которые в настоящее время используются для их лечения [13,14]. Понимание генетической основы миелопролиферативных заболеваний началось в 2005 г., когда мутация JAK2 (V617F) была идентифицирована при истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе. У пациентов были обнаружены мутации экзона 12 JAK2 и экзона 10 MPL, и было обнаружено, что субклональные драйверные мутации в других генах связаны с прогрессированием заболевания. Как известно, в настоящее время соматические мутации в гене CALR, кодирующем кальретикулин, обнаружены у большинства пациентов с эссенциальной тромбоцитемией или первичным миелофиброзом с немутированными JAK2 и MPL. Обнаружение мутаций CALR привело к увеличению молекулярной диагностики ЭТ и ПМФ до 90%. Показано, что JAK2V617F не является уникальным событием в патогенезе заболевания [18]. Путь JAK-STAT, по-видимому, активируется во всех миелопролиферативных новообразованиях, независимо от исходных драйверных мутаций [9,10,16]. Наиболее частая мутация, JAK2 V617F, активирует 3 основных миелоидных рецептора цитокинов (рецептор эритропоэтина, рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и MPL), тогда как мутанты CALR или MPL ограничены активацией MPL. Это объясняет, почему JAK2V617F связан с эритремией,

эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и первичным миелофиброзом (ПМФ), а мутация CALR и MPL выявляются тромбоцитемии и миелофиброза [12,17]. Мутационные изменения JAK2V617F устанавливаются почти у 95% больных с эритремией [8] и у 50–60 % больных с тромбоцитемией или миелофиброзом [19]. Мутационные изменения в 12-м экзоне гена JAK2 выявлена у 4 % больных с эритремией [12]. По мнению некоторых авторов ген JAK2, имеющий мутацию V617F, активизирует рекомбиназы V(D)J в миелоидных опухолевых клетках больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями [2].

Положительная прогностическая ценность теста ПЦР JAK2 (V617F) составляет 95% для диагностики ИП и около 50% для ИП и МФ. Определенный ВОЗ JAK2(V617F)-положительный ЭТ включает три фенотипа ЭТ на клиническом уровне и уровне костного мозга, когда применяются интегрированные ВОЗ и европейские клинические, молекулярные и патологические (ЕСМР) критерии: нормоцеллюлярный ЭТ (WHO-ЭТ), гиперклеточная ЭТ из-за повышенного эритропоеза (продромальная ПВ) и гиперклеточная ЭТ, связанная с мегакариоцитарно-гранулоцитарной миелопролиферацией (ЭМГМ). Можно выделить четыре основных молекулярных типа клональной МПН: JAK2(V617F)-положительные ЭТ и ИП; JAK2 ЭТ дикого типа, несущий MPL(515); мутации в генная мутация кальретикулина (CALR) при ЭТ и МФ JAK2/MPL дикого типа, а также у небольшой части пациентов с ЭТ и МФ JAK2/MPL/CALR дикого типа [4].

Предложение по классификации ВОЗ-СМР от 2016 г. определяет широкий спектр фенотипов МПН с мутацией JAK2 V617F: нормоцеллюлярная ЭТ, гиперклеточная ЭТ из-за повышенного эритропоеза (продромальная ИП), гиперклеточная ЭТ с мегакариоцитарно-гранулоцитарной миелопролиферацией и спленомегалией (ЭМГМ или маскированная ИП), эритроцитемическая ИП, ранняя и явная классическая ИП, прогрессирующая ИП с МФ и МФ после ИП. ЭТ гетерозиготный по мутации JAK2 V617F, связан с низкой нагрузкой мутаций JAK2 и нормальной продолжительностью жизни [5,6]. По данным некоторых авторов драйверная мутация определяет патологические особенности МПН, включая линейную гиперплазию, лабораторные данные и клиническую картину [7,17,18]. МПН с мутациями JAK2 проявляли эритроидную, гранулоцитарную и/или мегакариоцитарную гиперплазию, тогда как МПН с мутациями CALR и МПН проявляли гранулоцитарную и/или мегакариоцитарную гиперплазию. Линейная гиперплазия была тесно связана с большим количеством мутантных аллелей и периферическим цитозом [7].

МПН представляет собой сложный патологией, патогенез, который включает системное

воспаление, клональное кроветворение и конститутивную активацию пути JAK-STAT [21]. Диагностические критерии миелопролиферативных новообразований (МПН) с отсутствием филадельфийской хромосомы были установлены Всемирной организацией здравоохранения, и они признаны раком крови. Приобретенные мутации с усилением функции в 1 из 3 генов-драйверов болезни (JAK2, CALR и MPL) являются причинными событиями, которые сами по себе могут инициировать и способствовать заболеванию МПН, не требуя дополнительных кооперирующих мутаций. Факторы, которые контролируют переход от клонального кроветворения к заболеванию МПН, включают наследственную предрасположенность, наличие дополнительных мутаций [20]. Рассматривая ряд других исследований и публикации, можно делать вывод о том, что хронические миелопролиферативные заболевания являются сложными для диагностики патология. Заболевания относящихся этой группы в большинстве случаев проявляются однотипными клиническими признаками, а лабораторно выявляются миелопролиферацией. По этому клиницисту необходимо различать характер изменений в гемограмме, причины развития тромбо-, эритро- и лейкоцитоза.

Заключение. Учитывая схожесть клинико-морфологических картины эритремии, тромбоцитемии и миелофиброза, в каждом случае необходимо проводить внутригрупповую дифференциацию. Учитывая специфичность и высокую частоту мутаций JAK2V617F, MPL и CALR в этой группе новообразований, диагноз этих заболеваний не должен ставиться только на основании клинических и гематологических характеристик, а должен включать генетический скрининг пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология. 2016;9(3):314–25.
2. Кесаева Л.А., Мисюрина Е.Н., Марьян Д.С. и др. Экспрессия гена BCR-ABL1 у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями с признаками прогрессирования. Клиническая онкогематология. 2018; 11(4): 354–9.
3. Силютин А.А., Гин И.И., Матюхина Н.М. и др. Модели миелофиброза (обзор литературы и собственные данные). Клиническая онкогематология. 2017;10(1):75–84.
4. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, De Raeve H. Changing concepts of diagnostic criteria of myeloproliferative disorders and the molecular etiology and classification of myeloproliferative neoplasms: from Dameshek 1950 to Vainchenker 2005 and beyond. *Acta Haematol.* 2015;133(1):36-51. doi: 10.1159/000358580. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25116092.
5. Michiels JJ, Tevet M, Trifa A, Niculescu-Mizil E, Lupu A, Vladareanu AM, Bumbea H, Ilea A, Dobrea C, Georgescu D, Patrinoiu O, Popescu M, Murat M, Dragan C, Mihai F, Zurac S, Angelescu S, Iova A, Popa A, Gogulescu R, Popov V. 2016 WHO Clinical Molecular and Pathological Criteria for Classification and Staging of Myeloproliferative Neoplasms (MPN) Caused by MPN Driver Mutations in the JAK2, MPL and CALR Genes in the Context of New 2016 WHO Classification: Prognostic and Therapeutic Implications. *Maedica (Bucur).* 2016 Mar;11(1):5-25. PMID: 28465746; PMCID: PMC5394501.
6. Lyu XD, Li YW, Guo Z, Xin YP, Hu JY, Fan RH, Song YP. [The genetic characteristics of BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020 Jan 1;59(1):35-39. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.006. PMID: 31887834.
7. Kim Y, Park J, Jo I, Lee GD, Kim J, Kwon A, Choi H, Jang W, Chae H, Han K, Eom KS, Cho BS, Lee SE, Yang J, Shin SH, Kim H, Ko YH, Park H, Jin JY, Lee S, Jekarl DW, Yahng SA, Kim M. Genetic-pathologic characterization of myeloproliferative neoplasms. *Exp Mol Med.* 2016 Jul 22;48(7):e247. doi: 10.1038/emmm.2016.55. PMID: 27444979; PMCID: PMC4973314.
8. Ojeda MJ, Bragós IM, Calvo KL, Williams GM, Carbonell MM, Pratti AF. CALR, JAK2 and MPL mutation status in Argentinean patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematology.* 2018 May;23(4):208-211. doi: 10.1080/10245332.2017.1385891. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990497.
9. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2014 Jun 12;123(24):3714-9. doi: 10.1182/blood-2014-03-530865. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24786775.
10. Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol.* 2021 Jun 30;14(1):103. doi: 10.1186/s13045-021-01116-z. PMID: 34193229; PMCID: PMC8246678.
11. Rolles B, Mullally A. Molecular Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2022 Dec;17(6):319-329. doi: 10.1007/s11899-022-00685-1. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36336766.
12. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, Barbui T, Arber DA, Tefferi A. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2023 Jan;98(1):166-179. doi: 10.1002/ajh.26751. Epub 2022 Oct 14. Erratum in: *Am J Hematol.* 2023 Jan 4: PMID: 3620127.
13. Rajnai H, Bödör C, Reiniger L, Timár B, Csernus B, Szepesi A, Csomor J, Matolcsy A. Uj lehetőség a krónikus myeloproliferatív betegségek diag-

nosztikájában--a JAK2 mutáció kimutatása [Novel method in diagnosis of chronic myeloproliferative disorders--detection of JAK2 mutation]. *Orv Hetil.* 2006 Nov 12; 147(45): 2175-9. Hungarian. PMID: 17402211.

14. Zhan H, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the JAK2 V617F era. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009 May;7(5):334-42. PMID: 19521323.

15. Morsia E, Torre E, Poloni A, Olivieri A, Rupoli S. Molecular Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms: From Molecular Landscape to Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 20;23(9):4573. doi: 10.3390/ijms23094573. PMID: 35562964; PMCID: PMC9100530.

16. Dunbar A, Nazir A, Levine R. Overview of Transgenic Mouse Models of Myeloproliferative Neoplasms (MPNs). *Curr Protoc Pharmacol.* 2017 Jun 22;77:14.40.1-14.40.19. doi: 10.1002/cpph.23. PMID: 28640953; PMCID: PMC6352313.

17. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017 Feb 9;129(6):667-679. doi: 10.1182/blood-2016-10-695940. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028029.

18. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Feb;98:375-89. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.004. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26697989.

19. Mejía-Ochoa M, Acevedo Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000-2018. *BMC Cancer.* 2019 Jun 17;19(1):590. doi: 10.1186/s12885-019-5764-4. PMID: 31208359; PMCID: PMC6580484.

20. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2023 Apr 20;141(16):1909-1921. doi: 10.1182/blood.2022017578. PMID: 36347013.

21. Tremblay D, Yacoub A, Hoffman R. Overview of Myeloproliferative Neoplasms: History, Pathogenesis, Diagnostic Criteria, and Complications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021 Apr;35(2):159-176. doi: 10.1016/j.hoc.2020.12.001. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33641861; PMCID: PMC8669599.

CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES: STATUS AND PROBLEMS OF MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS

SUMMARY. Objective. A review of the literature to present the current state of the issue, understand the direction of research and unresolved problems in the diagnosis of myeloproliferative diseases.

Materials and methods. An analysis of publications and studies was carried out, and diagnostic criteria for various variants of myeloproliferative diseases were determined.

Conclusion. In each case, it is necessary to exclude changes of a secondary nature and diagnosis of diseases should include genetic screening of patients.

Key words: myeloproliferative diseases, gene mutations, diagnosis.

ДОНОРЛАР ҚОНИНИНГ БРУЦЕЛЛЁЗ УЧУН РЕТРОСПЕКТИВ ТАҲЛИЛИ ҚАШҚАДАРЁ ВИЛОЯТИ 2011-2020 ЙИЛЛАР КЕСИМИ БЎЙИЧА

Бобожонова Шохиста Давронбековна

Маткаримова Дилфуза Собуровна

Саматова Лобар Дилмуродовна

Собиров Акбар Бегалиевич

Муллақулов Жавохир Жамшид ўғли

Тошкент тиббиёт академияси (Тошкент, Ўзбекистон)

Хулоса. Шундай қилиб, 2018 йилда Қашқадарё вилояти трансфузион станциясига мурожаат қилган донорлар орасида бруцеллёз касаллигининг қиёсий ретроспектив таҳлил қилиш бўйича донорлик сони 10692 тани, таҳлиллар сони 10692 тани, энг юқори ижобий натижалар сони 157 тани (1,47%) ташкил этади, шунингдек, 2020 йилда бруцеллёз учун қон топширишлар сони - 11365 та, таҳлиллар сони 11365 тани, энг паст ижобий натижалар сони 40 (0,35%).

Калит сўзлар: қон қуйиш, бруцеллёз, донорлар қони, донорлик, ретроспектив таҳлил.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ДОНОРСКОЙ КРОВИ НА БРУЦЕЛЛЕЗ В КАШКАДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ НА ОТРЕЗКЕ 2011-2020 ГОДАХ

Резюме. Таким образом, среди доноров, обратившихся на станцию переливания крови Кашкадарьинской области в 2018 году, по данным сравнительного ретроспективного анализа бруцеллеза количество донаций составило 10692, количество анализов - 10692, наибольшее количество положительных результатов - 157 (1,47%), а также количество сдачи крови на бруцеллез в 2020 году - 11365, количество анализов - 11365, наименьшее количество положительных результатов - 40 (0,35%).

Ключевые слова: трансфузия, бруцеллез, донор крови, донации, ретроспективный анализ.

Кириш. Гемотрансмиссив инфекциялар орасида **Бруцеллёз** - қора оқсоқ зооноз инфекция, касалланган хайвонлардан одамларга юқади ва инсон организмнинг аъзолари ва тизимларига кўплаб шикаст етказиши билан тавсифланади. Бруселла - бу мушак-скелет ва асаб тизимларига, лимфа тугунларига ва бошқа баъзи инсон органларига таъсир қилиши мумкин бўлган турли хил бруцеллалар томонидан келиб чиқадиган юқумли касаллик, кўпинча етарли даволаниш бўлмаса, ногиронликка олиб келади [3]. Эпидемиологияси бўйича бруцеллёз одамларга хайвонлардан юқадиган типик зооноз иефекциядир. Асосан одамларга бу касаллик бруцеллёз инфекцияси билан зарарланган хайвонларнинг чиқиндилари, сут ва гўшт махсулотлари, ифланган жуни, териси, алиментар йўллар, бево-сита контакт бўлганда ва хаво орқали шунингдек, гемоконтакт, эмизикли болаларга она сути орқали ва она қорнидалигида ҳам касаллик юқиши мумкин. 1950-йиллардан бошлаб бруцеллёз қон қуйиш билан юқтириш хавфи ҳақида маълум бўлган [4]. Қон ва унинг таркибий қисмларини қуйишнинг асосий принципларидан бири инфекцияни хавфсизликдир [2]. Инфекцион хавфсизлик асосий нарсалардан биридан қон қуйиш тамойиллари ва унинг таркибий қисмлари. Қабул қилувчига инфекция йўлидаги муҳим қадам қон донорларидан инфекция белгиларини текшириш. Гемотрансмиссив маркерларни скрининг натижалари инфекциялар маълум эпидемиологик хусусиятга ега аҳамияти. [2,8]. Бруцеллёз дунёнинг 170 дан ортиқ мамла-

катлари ва минтақаларида кенг тарқалган бўлиб [1]. Россия Федерацияси ҳудудида инфекциялар. Доғистон Республикасида Шимолий Кавказ федерал округи ҳудудида одамларда янги ташхис қўйилган бруцеллёз ҳолатларининг энг кўп сони рўйхатга олинган (59,3%) ва Ставропол ўлкаси (27,4%). Бруцеллёз билан касалланиш Ставропол ўлкаси бутун Россия ҳудудидан 5-10 баравар ошади. Бруцеллёзнинг ҳақиқий тарқалиши расмий рўйхатга киритилмаган клиник шаклларни ҳисобга олган ҳолда статистик маълумотлардан 25% га ошади. 49,7% ҳолларда одам катта ва майда қорамоллар билан алоқа қилиш орқали юқтирилган. Асосан еркаклар (78,3%), меҳнатга лаёқатли ёшдаги одамлар (67,7%) касал; Беморларнинг 78,5% тиббий ёрдамга мурожаат қилганда, серологик текширув бруцеллёз билан касалланиш хавфи бўлган гуруҳларни 79,9% гача қамраб олганида аниқланди. Россияда ўтқир бруцеллёз билан касалланиш: 2014 йилда - 368, 2015 йилда - 394 ва 2016 йилда - 334 ҳолат. Бруцеллёз инфекциясининг ўчоқларида кўпинча касалликнинг клиник кўринишлари бўлмаган шахслар аниқланади, уларда мунтазам текширув ёки даволаниш пайтида бошқа касалликлар, бруцеллёзга ижобий серологик реакциялар ва / ёки ижобий Бурне тести аниқланади. 17,5% ҳолларда Ставропол ўлкасида ижобий муносабатда бўлган шахслар бруцеллёзнинг субклиник шакли бўлган беморлардир. Россиялик тадқиқотчиларнинг фикрига кўра бруцеллёзнинг ҳақиқий тарқалиши расмий рўйхатга киритилмаган клиник шаклларни ҳисобга олган ҳолда статистик

маълумотлардан 25 фоизга ошади. [4,5,7]. Шу билан бирга, Ўзбекистон Республикаси ҳудудларида контекстида ушбу инфекциянинг пайдо бўлиш хусусиятларини аниқлаш биз учун қизиқарли туюлди.

Мақсад. Қашқадарё вилояти қон донорлари орасида бруцеллёз касаллигининг аниқлашни қиёсий ретроспектив таҳлилини ўтказиш.

Тадқиқот усуллари ва материаллар. Ўзбекистон Республикасининг Республика қон қуйиш маркази 2011-2020 йилларда қон донорлари орасида бруцеллёзни аниқлаш ҳолатларини рўйхатга олиш бўйича статистик ҳужжатларга асосланган ретроспектив таҳлил.

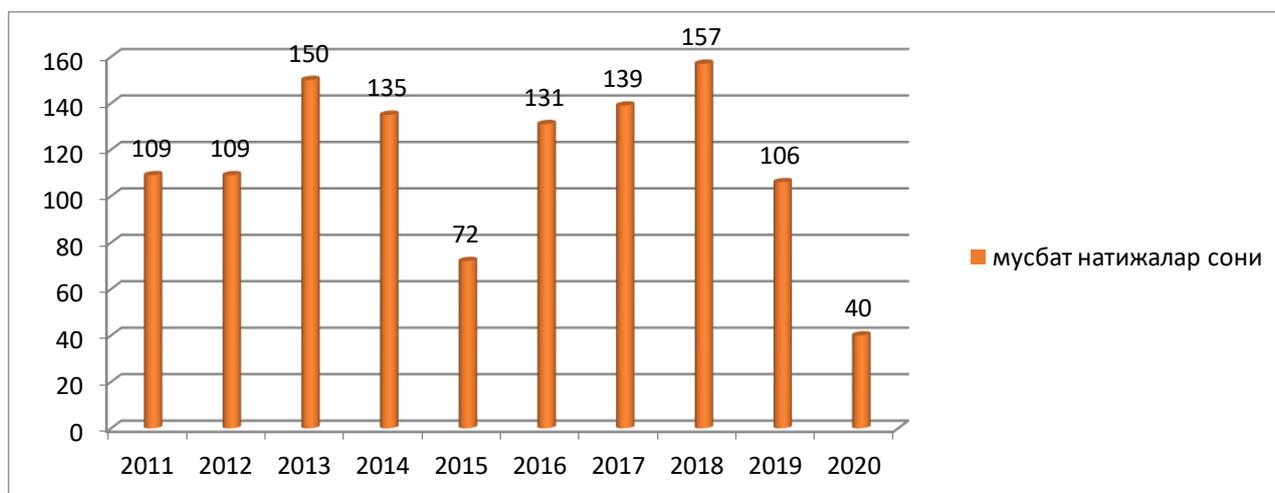
Натижалар. Таҳлиллар шуни кўрсатдики, 2011 йилда донациялар сони-5113, таҳлиллар сони - 5113, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-52,7, 2012 йилда донациялар сони - 5552, таҳлиллар сони - 5552, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-

48,6, 2013 йилда донациялар сони - 6002, таҳлиллар сони - 6002, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-66,2, 2014 йилда донациялар сони - 6633, таҳлиллар сони - 6633, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-71, 2015 йилда донациялар сони - 6562, таҳлиллар сони - 6562, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-34, 2016 йилда донациялар сони - 6605, таҳлиллар сони - 6605, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-64,4, 2017 йилда донациялар сони - 8625, таҳлиллар сони - 8625, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-63, 2018 йилда донациялар сони - 10692, таҳлиллар сони - 10692, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-74, 2019 йилда донациялар сони - 11104, таҳлиллар сони - 11104, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-53, 2020 йилда донациялар сони - 11365, таҳлиллар сони - 11365, мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми, (литр)-20.(1 - жадвал).

Йиллар	Донациялар сони	Таҳлиллар сони	Мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми, литр
2011	5113	5113	52,7
2012	5552	5552	48,6
2013	6002	6002	66,2
2014	6633	6633	71
2015	6562	6562	34
2016	6605	6605	64,4
2017	8625	8625	63
2018	10692	10692	74
2019	11104	11104	53
2020	11365	11365	20

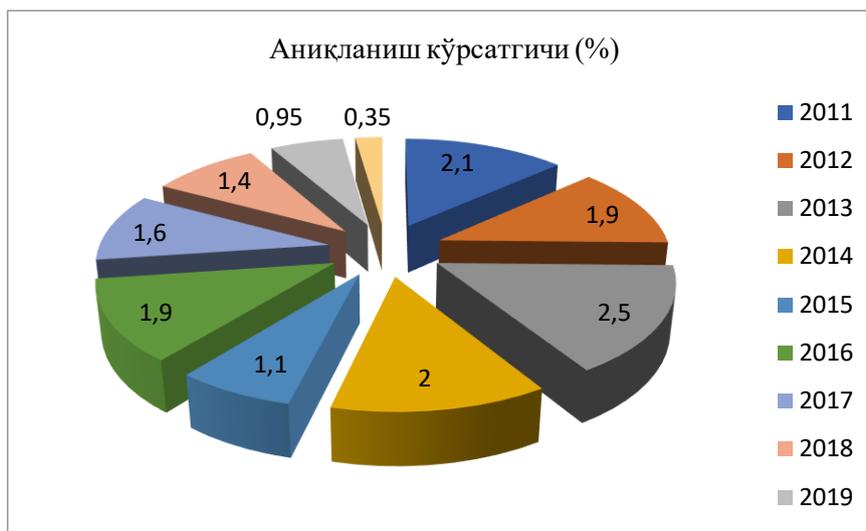
Мусбат натижалар сони шуни кўрсатдики, 2011 йил мусбат натижалар сони - 109 та, 2012 йилда мусбат натижалар сони - 109 та, 2013 йилда мусбат натижалар сони - 150 та, 2014 йилда мусбат натижалар сони - 135 та, 2015 йилда мусбат натижалар сони - 72 та, 2016 йилда мусбат натижалар сони - 131 та, 2017 йилда мусбат натижалар сони - 139 та, 2018 йилда мусбат натижалар сони - 157 та, 2019 йилда мусбат натижалар сони - 106 та, 2020 йилда мусбат натижалар сони - 40 та. (1-расм).

мусбат натижалар сони - 131 та, 2017 йилда мусбат натижалар сони - 139 та, 2018 йилда мусбат натижалар сони - 157 та, 2019 йилда мусбат натижалар сони - 106 та, 2020 йилда мусбат натижалар сони 40 та. (1-расм).



Аниқланиш кўрсаткичи шуни кўрсатдики, 2011 йилда 2,13%, 2012 йилда 1,96%, 2013 йилда 2,56%, 2014 йилда 2,04%, 2015 йилда 1,10%, 2016

йилда 1,98%, 2017 йилда 1,61%, 2018 йилда 1,47%, 2019 йилда 0,95%, 2020 йилда 0,35%. (2-расм).



Хулоса. Шундай қилиб, Қашқадарё вилояти қон қуйиш станциясига мурожаат қилган қон донорлари орасида бруцеллез касаллигининг аниқланишини қиёсий ретроспектив таҳлилининг энг юқори кўрсаткичи 2018 йилда донациялар сони – 10692, таҳлиллар сони-10692, мусбат натижалар сони - 157 та (1,47%) мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-74 ва энг паст кўрсаткич 2020 йилда донациялар сони – 11365, таҳлиллар сони-11365, мусбат натижалар сони 40 та (0,35%) мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-20. 2011-2020 йилларда Қашқадарё вилояти қон донорлари орасида донациялар сони – 78294, таҳлиллар сони- 78294, мусбат натижалар сони - 1148 та (16,15%) мусбат натижа билан йўқотилган қон хажми,(литр)-547 ҳолатларини кўрсатди.

АДАБИЁТЛАР

1.XiaMa^{abc} Gui-QuanSun^{abd} Zheng-HuaWang^e Yuan-MingChu^eZhenJin^dBai-LianLi^f. Transmission dynamics of brucellosis in Jilin province, China: Effects of different control measures // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation Volume 114, November 2022, 106702.

2. Жибурт Е. Б., Мадзаев С. Р., Кузьмин Н. С., Вергопуло А. А. Гемотрансмиссивные инфекции у

населения и доноров крови// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2016.- Т.11, № 1.- С.88–90/

3. Литусов Н. Возбудители бруцеллеза, иллюстрированное учебное пособие. 2012 й.-С 5-10.

4.М. Н. Губанова, Т. Г. Копченко, О. М. Резникова, С. Р. Мадзаев, Е. Б. Жибурт. Бруцеллез: обследование доноров крови Ставропольского края. Трансфузиология № 3 (том 18) / 2017- С 37-40.

5.Санникова И. В., Махиня О. В., Малеев В. В. и др. Бруцеллез в Ставропольском крае: результаты 15-летнего наблюдения эпидемиологических и клинических особенностей// Терапевтический архив.- 2015.- Т. 87, № 11.- С. 11–17.

6.М. Н. Губанова, Т. Г. Копченко, О. М. Резникова, С. Р. Мадзаев, Е. Б. Жибурт.Бруцеллез: обследование доноров крови Ставропольского края//] ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ № 3 (ТОМ 18) / 2017 37-40 ст.

7.Попов П. Н., Павлова О. М., Санникова И. В. Иммунологические параллели у лиц, положительно реагирующих на бруцеллез// Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2007.- Т. 6, № 2.- С. 45–47

8.Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др. Служба крови Российской Федерации в 2014 году: итоги деятельности // Трансфузиология. – 2015. – Т.16, №3. – С. 4–13.].

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DONOR BLOOD FOR BRUCELOSIS IN THE KASHKADARYA REGION 2011-2020

Summary. So that, comparative retrospective analysis of the detection of brucellosis disease among blood donors who applied to the transfusion station of Kashkadarya region, which is number of donations in 2018-10692, the number of analysis-10692, the highest indicator number of positive results - 157 units (1.47%) and is the number of donations in 2020 – 11365, the number of analysis are 11365, the lowest figure the number of positive results is 40 (0.35%).

Key words: transfusion, brucellosis, blood donor, donations, retrospective analysis.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ХИМЕРНЫХ ОНКОГЕНОВ BCR/ABL P210, P190 И P230

Сабилова Шахноза Гафуровна – PhD, с.н.с.

Каримов Хамид Якубович – д.м.н., профессор

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич – д.м.н., профессор

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
(Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Исследование проводилось на базе РСНПМЦГ, в нем приняли участие 204 пациентов (из них 11 детей и подростков и 193 взрослых), поступивших в онкологическое отделение центра. Результаты исследования по частоте встречаемости заболевания по гендерной принадлежности среди мужского и женского пола, составил 1,2/1 за счет мужчин. Молекулярно-генетические результаты показали: у больных с ХМЛ – из разных вариантов генов были определены мутации онкогена BCR-ABL p210, тогда как BCR-ABL p190 и BCR-ABL p230 дали отрицательный ответ.

Ключевые слова: ген, хронический миелолейкоз, полимеразная цепная реакция, анализ, больные.

SURUNKALI MIYELOID LEYKEMIYA: XIMERIK ONKOGENLAR BCR/ABL P210, P190 VA P230 IFODASINI TAHLIL QILISH

Xulosa. Tadqiqot RIGIATMda bajarilib, unda markazning onkogematologiya bo'limiga yotqizilgan 204 nafar bemor (ulardan 11 nafar bolalar va o'smirlar va 193 nafar kattalar) ishtirok etdi. Tadqiqot xulosasiga ko'ra kasallik, erkak va ayol vakillari o'rtasida erkaklar ayollarga nisbatan uchrash darajasi sezilarli bo'lmagan yuqori 1,2/1 natijani ko'rsatdi. Molekulyar - genetik natijalar shuni ko'rsatdiki: SML bilan og'riqan bemorlarda turli gen variantlaridan BCR-ABL p210 onkogenining mutatsiyalari aniqlib, shu bilan birga BCR-ABL p190 va BCR-ABL p230 esa salbiy javob bergan.

Kalit so'zlar: gen, surunkali mieloleikoz, polimeraz zanjirli reaksiya, tahlil, bemorlar.

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — это заболевание опухоли кроветворной системы, в результате чего в периферической крови наблюдается повышение уровня определенного вида лейкоцитов. Заболевание развивается с возникновением генетической аномалии в стволовой клетке крови, и это мутировавшая клетка получила название филаделфийской хромосомы (Ph) [1,4]. Ген ABL локализуется на девятой хромосоме и кодирует образование белка, стимулирующего рост и деление клеток, при ХМЛ часть этого гена перемещается на хромосому 22, то есть происходит транслокация. На место разрыва 22 хромосомы, встраивается перемещенная часть гена ABL, который называется M-bcr (от английского major break point cluster region). В норме ген BCR расположен именно на этом же участке хромосомы, он кодирует белок, которого функция до настоящего времени достоверно не изучена, но имеются сведения, что данный белок участвует в процессах деления и дифференцировки клеток [2,3,8].

Полимеразная цепная реакция является самым достоверным методом исследования этих и многих других генов, которым в механизме заболевания лежит мутация тех или иных генов [3,7]. При проведении исследования в рамках первичной диагностики могут быть сделаны по-

лимеразная цепная реакция (ПЦР) на разные транскрипты гена, но в последующих измерениях целесообразно определять транскрипт, выявленный изначально, чтобы оценивать динамику его снижения.

На сегодняшний день существует 3 изоформы белка BCR-ABL: p210, p190 и p230. Изоформа p210 ассоциирована преимущественно с ХМЛ, номожно также выявить и у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ); изоформар190 характерна в основном для ОЛЛ. Изоформа p230 встречается в отдельных случаях хронического миелолейкоза с нейтрофилией [4,5,6]. Актуальность работы является в том, что, для постановки точного диагноза и дальнейшего ведения онкопациентов, в обязательном порядке нужно исследовать на наличия конкретной изоформы белка в опухолевых клетках.

Цель: Изучить и проанализировать экспрессии химерных онкогенов BCR/ABLP210, P190 и P230 у больных с хроническим миелолейкозом.

Материал и методы исследования: Исследование проводилось у 204 больных с хроническим миелолейкозом, наблюдавшиеся и первично обратившиеся в онкогематологическое отделение РСНПМЦГ.

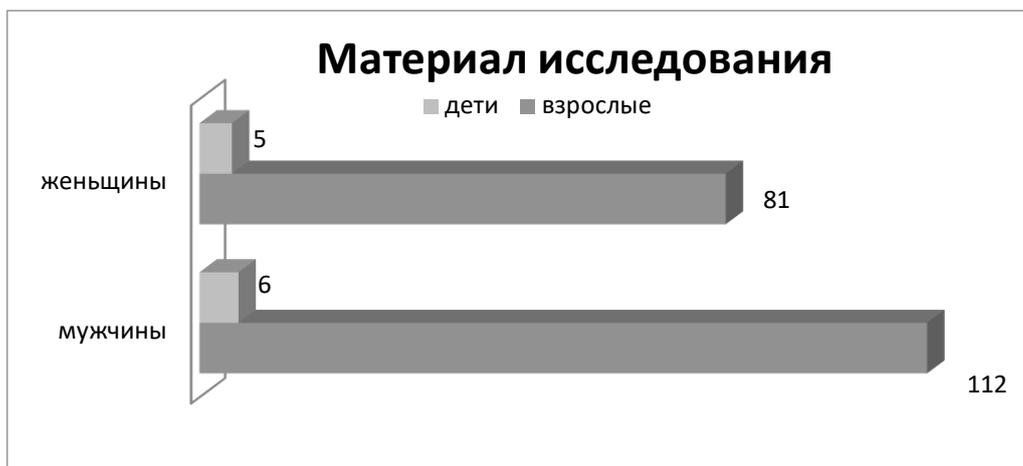


Рис. 1. Распределение больных по половой принадлежности и возрастной категории (n=)

Анализ количества больных в зависимости от возрастной категории (согласно классификации ВОЗ) выражается следующим: количество больных до 18 лет составило 5.0% (11), в возрасте от 18 до 44 лет – 46% (94), в возрасте от 45 до 59 лет – 23% (47), в возрасте от 60 до 74 лет

26.0% (52) (смотрите Таблицу 1). Медиана возраста составила 45 лет (диапазон 5-74 лет). Вместе с этим, больные были распределены и по гендерным принадлежностям, который из 204 больных 58% составили мужчины, а остальные 42% женщины, соответственно (смотрите рисунок 1).

Таблица 1. Возрастные различия обследованных пациентов с выявленной патологией в различных возрастных группах

Возрастные группы	Средний возраст обследуемых			
	М, n=118		Ж, n=86	
	абс	%	абс	%
Ювенильный (<18),	6	5.0	5	6.0
Молодой (18-44)	52	44.0	42	49.0
Средний (45-59)	33	28.0	14	16.0
Пожилый (60-74)	27	23.0	25	29.0

Для проведения исследования были подобраны препараты мРНК и ДНК клеток крови и костного мозга 204 больных диагнозом ХМЛ. Уровень BCR-ABL P210, P190 и P230 был определен по методу ПЦР в режиме «реального времени». ПЦР с определением в режиме реального времени осуществлялась в термоциклере Rotor-GeneQ.

Согласно по грантовому проекту «Қолдиқ ұсма хужайраларини молекуляр диагностикаси ва мониторингида BCR/ABL p210 ва BCR/ABL p190 химер онкогенларини экспрессия ўзгаришларини аниқлашнинг тест тизимларини яратиш» для проведения ПЦР в реальном времени использовались наборы реагентов AmpliSens (BCR-ABL p210) и разработанный реагент (BCR-ABL p190, p210 и p230).

Для оценки динамики изменений экспрессии гена BCR-ABL применялась международная шкала (International Scale, IS), рекомендованная Экспертной группой European Leukemia Net (ELN), при этом экспрессия контрольного гена ABL учитывался за 100%.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Excel (Biostatistics 4.03), которая включала в себя определение медианы, максимальных и минимальных значений, коэффициента корреляции.

Результаты и обсуждения: Исследования химерных онкогенов BCR-ABLp210, p190 и p230 в зависимости от изученных генов у больных с ХМЛ показали следующие результаты. В частности, с помощью цитогенетического исследования у 90-95 процентов больных с ХМЛ (из 204) определены Ph+ и у всех исследуемых больных проведен молекулярно-генетический анализ по изучению таргетных онкогенных мутаций, а также оценена экспрессия регуляторных генов. Так, больные с ХМЛ из трех вариантов химерных онкогенов, были носителями мутаций онкогена BCR-ABL p210, тогда как химерный ген BCR-ABLp190 показал отрицательный результат (рис.2).

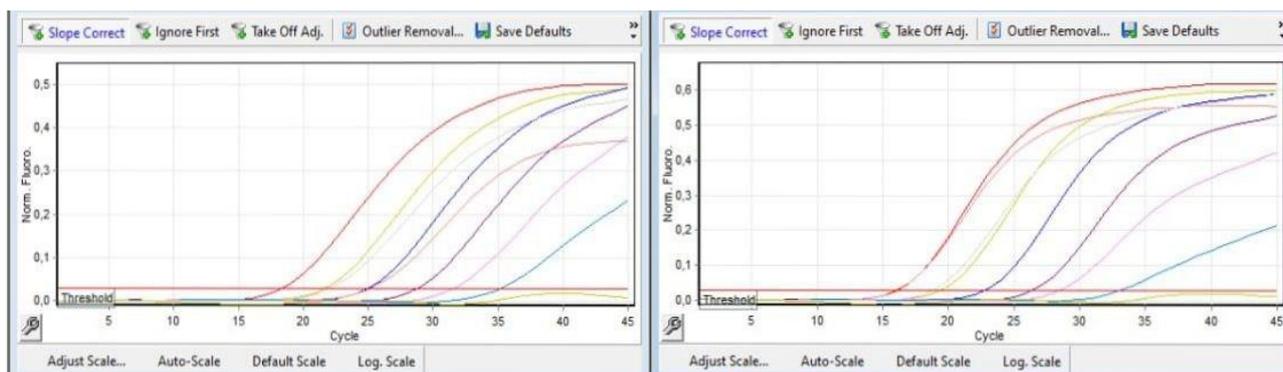


Рис. 2. Кинетика уровня транскрипта BCR-ABL p210 у больных ХМЛ.

У больных с первичным диагнозом ХМЛ, также проведен анализ для определения на мутации онкогена BCR-ABL p230, полученные результаты показали отсутствие данной генной мутации.

Пациенты, включая больных с ХМЛ, у которых не обнаружены мутации в гене BCR-ABL p230, и ХМЛ (носители онкогена BCR-ABL p210,

при отсутствии мутаций в гене *ABL*) составили подгруппу относительно благоприятного прогноза.

Результаты терапии у больных ХМЛ оценивали, в зависимости от ответа цитогенетического и молекулярного методов исследования, так как от степени подавления опухолевого клона выделяют их различные виды (табл.2).

Таблица 2.

Результаты обследования по цитогенетическим стадиям BCR-ABL p210 у больных ХМЛ

Стадия	Нормальные значение	Больные ХМЛ (n=204)
Полный (ПЦО)	Ph хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0%)	86
Частичный (ЧЦО)	Ph хромосома в 1-35% метафаз (Ph+ 1-35%)	48
Малый (МЦО)	Ph хромосома в 36-65% метафаз (Ph+ 36-65%)	41
Минимальный (МинЦО)	Ph хромосома в 66-95% метафаз (Ph+ 66-95%)	22
Отсутствие (нет ЦО)	Ph хромосома в более 95% метафаз (Ph+ >95%)	7

Данные приведенные в таблице 2, и на рисунке 3. показали, что большую часть от общего числа больных ХМЛ при оценке экспрессия регуляторных генов *BCR-ABL p210* полный цитогенетический ответ, которая выявлялась в 42% случаях, это свидетельствует о том, что поставленный первичный диагноз был достоверным и проведенные терапевтические мероприятия

своевременным, соответственно. В тоже время, у 9 больных, который дал минимальный ответ (n=22) и отсутствие ЦО (n=7), также является значимым результатом, так как когда ответ окзывается недостаточным, это дает возможность вовремя изменять схему лечения, и дальнейшем снизить летальных исходов с этим диагнозом.

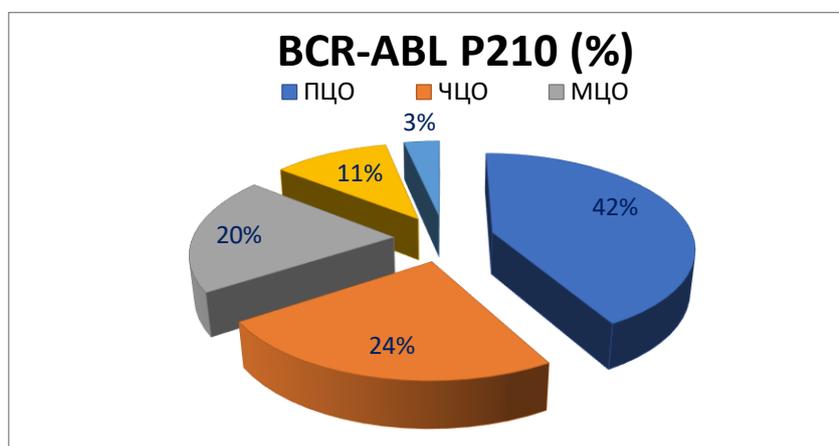


Рис. 3. Частота встречаемости мутации гена ABL-BCR 210 ХМЛ в общей группе больных (n=204)

Таким образом, полученные результаты по цитогенетическим и молекулярно-генетическим исследованиям доказывают о том, что, имеется положительный цитогенетический ответ, в основе которого лежат мутации регуляторных генов BCR-ABL p210, p190 и p230, который в свою очередь определяет необходимость проведения исследования.

Заключение Хронический миелолейкоз представляют собой значительную долю лейкоemий, поскольку диагностика данной патологии нередко затруднительна, в связи с тем, предварительное направленное клиническое обследование доказывает, что в обязательном порядке нужна, провести оценку цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

Проведенное нами скрининговые обследование пациентов с диагнозом ХМЛ, позволило установить наибольшую регистрацию заболевания в возрасте от 18 до 44 лет, что составило 46.0% от общего количества обследованных. Полученные данные свидетельствуют, что заболевание чаще встречается в молодом возрасте, чем на категории людей среднего и пожилого возраста.

Следующим важным этапом в диагностике лейкоemий являются лабораторные исследования, а именно цитогенетические и молекулярно-генетические исследования которые, показали следующие результаты: у больных с ХМЛ – из разных вариантов генов были определены мутации онкогена *BCR-ABL p210*, тогда как *BCR-ABL p190* и *BCR-ABL p230* дали отрицательный ответ. Выявленные результаты доказывают, что последние основаны на принципах дифференциальной диагностики с исключением наличия заболеваний и дают возможность быстрого и точного изучения патологии.

Полученные результаты позволяют нам сделать следующий **вывод**, изучения цитогенетических и молекулярно-генетических исследований при ХМЛ отражают на наличие мутации генов и степени тяжести заболевания, что диктует необходимость проведения этих исследований для своевременной, правильной диагностики и дифференциальной диагностики. Выявленные те или иные мутации у больных ХМЛ, в свою очередь являются ранним предвестником заболеваний и необходимым признаком для

дальнейшего подбора тактики лечения с данной патологией и вместе с этим проводить мониторинг проведенной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В.Г., Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю. с соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология, 2017; 10(3): 294-316. <http://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2017/09/2.pdf>
2. Bryan T Ciccarelli¹, Tinghui Hu¹, Qing Wang², Julia J Kim², Ian P Whitehead³ et al. Examination of clinically-derived p210 BCR/ABL1 RhoGEF mutations in a murine bone marrow transplantation model of CML DOI:10.1016/j.leukres.2020.106440
3. Cambier N., Renneville A., Cazaentre T. et al. JAK2V617F-positive polycythemia vera and Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: one patient with two distinct myeloproliferative disorders. Leukemia. 2008; 22(7): 1454-5. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405088>.
4. Hossein Ayatollahi¹, Mohammad Reza Keramati¹, Abbas Shirdel², Mohammad Mehdi Kooshyar² et al. BCR-ABL fusion genes and laboratory findings in patients with chronic myeloid leukemia in northeast Iran 2018 Winter; 9(1):65-70. doi: 10.22088/cjim.9.1.65.
5. Samara Silveira da Cruz¹², Aline Damasceno-Seabra¹, Lais Helena Rescinho Macambira¹ Chronic Myelogenous Leukemia with Double Philadelphia Chromosome and Coexpression of p210 and p190 Fusion Transcripts 2022 Mar 25;13(4): 580. doi: 10.3390/genes13040580.
6. Shady Adnan-Awad¹²³, Daehong Kim¹², Helena Hohtari¹², Komal Kumar Javarappa⁴ et al. Characterization of p190-Bcr-Abl chronic myeloid leukemia reveals specific signaling pathways and therapeutic targets DOI:10.1038/s41375-020-01082-4
7. Siricilla M., Nader K., Ferber A. A et al. Case report of chronic myelogenous leukemia with JAK2- and BCR-ABL-positive mutation. Am J Hematol Oncol. 2017; 13(2).
8. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. et al. (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017.

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF CHIMERIC ONCOGENES BCR/ABL P210, P190 AND P230

Summary. The study was conducted on the basis of the RCSPMSH, it involved 204 patients (including 11 children and adolescents and 193 adults) admitted to the oncology department of the center. The study concluded that the incidence of the disease among males and females was slightly higher in men 1,2/1 than in women. Molecular genetic results showed: in patients with CML – mutations of the oncogene BCR-ABL p210 were identified from different gene variants, whereas BCR-ABL p190 and BCR-ABL p230 gave a negative response.

Key words: gene, chronic myeloid leukemia, polymerase chain reaction, analysis, patients.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS RESISTANT TO NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Sayfutdinov Zainiddin Asamutdinovich
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Summary. An important aspect of the fight against tuberculosis is the establishment of an accurate diagnosis and an effective examination for stagnation in taking medications. It is necessary to identify cases of resistance to anti-tuberculosis drugs in a timely manner and conduct effective chemotherapy. Over the past decade, efforts have been made to standardize the approach to the treatment of patients with TB drug resistance suffering from tuberculosis. In general, the complexity of the treatment of tuberculosis patients with XDR MBT is due to the long duration of therapy (up to 20-24 months), its high toxicity, cost and unsatisfactory clinical results

Keywords: tuberculosis, treatment, drugs, resistance, standardization.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ РЕЗИСТЕНТНЫХ К НОВЫМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Резюме. Важными аспектами борьбы с туберкулезом являются постановка точного диагноза и эффективное обследование на застой в приеме лекарств. Необходимо своевременно выявлять случаи резистентности к противотуберкулезным препаратам и проводить эффективную химиотерапию. За последнее десятилетие были предприняты усилия по стандартизации подхода к лечению пациентов с резистентностью к противотуберкулезным препаратам, страдающих туберкулезом. В целом сложность лечения больных туберкулезом с ШЛУ-МБТ обусловлена длительностью терапии (до 20-24 месяцев), ее высокой токсичностью, стоимостью и неудовлетворительными клиническими результатами

Ключевые слова: туберкулез, лечение, препараты, резистентность, стандартизация.

Introduction. Accurate diagnosis and effective screening for drug resistance are also important factors in the fight against tuberculosis. Timely detection of cases of drug resistance to anti-tuberculosis drugs (UPTP) and subsequent effective chemotherapy is necessary [1, 8]. Treatment of XDR-TB requires the use of third-line anti-tuberculosis drugs, which is accompanied by a high frequency of side effects exceeding that when using first- or second-line anti-tuberculosis drugs (drugs) [4, 6, 7].

Accurate diagnosis and effective screening for drug resistance are also important factors in the fight against tuberculosis. Timely detection of cases of drug resistance to anti-tuberculosis drugs (UPTP) and subsequent effective chemotherapy is necessary [1, 8]. Treatment of XDR-TB requires the use of third-line anti-tuberculosis drugs, which is accompanied by a high frequency of side effects exceeding that when using first- or second-line anti-tuberculosis drugs (drugs) [2, 5, 9].

In general, the complexity of the treatment of tuberculosis patients with XDR MBT is due to the long duration of therapy (up to 20-24 months), its high toxicity, cost and unsatisfactory clinical results [16]. Until recently, the recommended treatment regimen for XDR-TB included, among other drugs, fluoroquinolones and second-line injections of drugs (amikacin, capreomycin or kanamycin) [80]. It is also necessary to take into account such an aspect as the need to develop and apply individualized therapy regimens that can potentially lead to high cure rates in patients with MDR/XDR-TB. At the same time, the

strains found in MDR/XDR-TB patients, especially from Europe, are characterized by high levels of resistance to second-line drugs [10]. Standardized regimens, such as the shorter regimen approved by WHO, are most likely not suitable for this situation and their use in these populations may lead to an increase in MDR-TB [13].

In the work of Kuzmina N.V. et al., (2020), the cessation of bacterial excretion was achieved in 68.1% of patients with tuberculosis with multiple and broad drug resistance, the closure of decay cavities was achieved in 65.7% [12].

In the article by Ivanova D. A. et al., an assessment of the safety of chemotherapy regimens formed in accordance with the principles of the recommendations of the World Health Organization 2019 was carried out. [11] bedaquiline was considered the basis of the regimen, linezolid at a dose of 600 mg/day was prescribed as the second drug, cycloserine or terizidone were included next. The fourth most frequently prescribed was one of the fourth-generation fluoroquinolones (mainly moxifloxacin). Neurotoxic reactions prevailed in the structure of HP of the 3rd-4th degree of severity. Severe nephrotoxic reactions include cases of significant progression of cognitive dysfunction, severe insomnia with a violation of the patient's daily activity, depression, as well as the development of severe peripheral neuropathy associated with taking linezolid (in 7.4% of patients). Hearing loss, dizziness developed in 6.6% of people. It was objectively severe neuro- and ototoxic reactions that caused the withdrawal of drugs in 40% of cases.

Moxifloxacin (in 10.7% of patients) and linezolid (in 6.6%) were more often canceled. The authors believe that the reason for the predominance of neurotoxic manifestations in the NLR spectrum is the combination in the scheme of at least three drugs with a known neurotoxic effect (linezolid, cycloserine, fluoroquinolones). Assessment of the safety of chemotherapy regimens, formed according to the principles of the WHO recommendations of 2019, in patients with tuberculosis with MDR of the pathogen in clinical practice. Methods. A retrospective analysis of the frequency, spectrum, severity and risk factors of adverse reactions (HP) during the implementation of chemotherapy regimens according to WHO recommendations 2019 was carried out. In 122 patients with respiratory tuberculosis with MDR and broad drug resistance as part of the program application of new anti-tuberculosis drugs. Results. The incidence of HP was 64.8% (95% CI 55.9-72.7%), gastrointestinal, cardiovascular and allergic reactions prevailed, the risk factor was the presence of concomitant pathology (OR = 6.44, 95% CI 1.91-21.76). HP of the 3rd-4th degree of severity was noted in 24.6% (95% CI 17.8-33.0%), with a predominance of neuro-, oto- and hepatotoxic reactions, risk factors were female (OR = 3.15, 95% CI 1.32-7.53) and a history of chemotherapy complications (OR = 3.50, 95% CI 1.49-8.70). Cancellation of at least one anti-tuberculosis drug due to HP was required in 26.2% (95% CI 19.2-34.7%), any of the group A drugs during the first 6 months. chemotherapy - in 13.9% (95% CI 8.8-21.3%) of patients.

In a prospective open non-randomized single-center study in 315 patients, the efficacy and safety of tuberculosis chemotherapy regimens based on the primary administration of bedaquiline, linezolid, levofloxacin/moxifloxacin and cycloserine / terizidone were studied. The duration of follow-up of patients was at least 24 months, XDR MBT occurred in 52.4%, the majority of patients (50.8%) had an ineffective previous course of treatment, serious concomitant pathology was detected in 89.5% of patients. The results of the study. In 104 patients, the duration of taking bedaquiline was limited to the standard 24 weeks, in 42 - extended to 36 weeks, in 56 - to 48 weeks, and 94 patients received bedaquiline for more than 48 weeks. An increase in the duration of taking bedaquiline over 24 weeks. provided a significant increase in the effectiveness of treatment (regardless of the spectrum of drug resistance of MBT) from 66.2% (95% CI 54.4-77.9%) to 84.3% (95% CI 80.0-89.7%). Good tolerability of the regimens used was noted: serious undesirable side reactions (NPR) were noted only in 27.6% of patients, and the contribution of bedaquiline to their development is not significant (cancellation of bedaquiline due to NPR was required in 2.2% of cases). The spectrum of NPR practically does not differ from that when using only traditional anti-tuberculosis drugs [10].

The safety and effectiveness of chemotherapy regimens, including the anti-tuberculosis drug be-

daquilin, were evaluated in 23 patients with pulmonary tuberculosis with multiple and broad drug resistance of the pathogen in the Amur region. The use of bedaquiline (24 weeks) together with other anti-tuberculosis drugs showed high efficacy according to the criteria of sputum negation: bacterioscopy - 86.7% (13/15; 95% CI 62.1-96.3%), culture method - 82.6% (19/23; 95% CI 62.7-93.0%), as well as scarring decay cavity(s) - 73.9% (17/23; 95% CI 53.6-87.5%), including 43.6% (10/23) - previously inefficiently treated patients. The best results were achieved in people with newly diagnosed tuberculosis and relapses of a specific process. In this study, chemotherapy regimens with the inclusion of bedaquiline demonstrated a satisfactory safety profile, no manifestations of cardiotoxicity were recorded [14].

According to the results of a large meta-analysis, the proportion of favorable treatment outcomes was higher in patients with the selection of an individual drug therapy regimen compared with patients with standardized therapy [16]. However, the concept of individually tailored therapy for patients with XDR-TB has not been sufficiently developed to date [15].

The low efficiency of treatment of patients with XDR tuberculosis is largely associated with the high frequency of adverse events during long-term treatment [16].

In this situation, there is a need to improve chemotherapy regimens with the inclusion of new anti-tuberculosis drugs that do not have cross-resistance with other chemotherapy drugs and better drug tolerance [12].

Nevertheless, in recent years there has been some progress with regard to the results of treatment of patients with XDR-TB, since new diagnostic methods and drugs are becoming increasingly available, the use of which allows selecting an individual treatment plan for such patients [9].

The duration of treatment of patients with XDR-TB according to the results of RCT is not clearly defined [4]. With an individual approach, it is certainly necessary to take into account the patient's immune status, the presence of concomitant infections, the form of the disease, as well as the resistance of the pathogen [8]. It is believed that it is promising to identify biomarkers that contribute to the establishment of the optimal duration of treatment, that is, indicators that would correlate with the severity of the response to treatment and allow predicting a rapid cure. Transcriptomic analysis data and cytokine levels are offered as examples of such potential biomarkers [9, 12].

To overcome the ineffectiveness of the therapy regimens used, WHO recommended the use of antibiotics of the fifth group, which include repurposed drugs and drugs with unclear efficacy or an unspecified role in the treatment of LU-TB, such as thiacetazone, high doses of isoniazid, clofazimine, linezolid, amoxicillin plus clavulanate, macrolides, carbapenem and thioridazine [7, 9, 10].

Conclusion. Relatively recently, the use of such new drugs as bedaquiline and delamanide has been approved, and the molecules of future drugs - pretomanide, delamanide, sutezolid, SQ109, PBTZ169 - are currently undergoing phase II and III clinical trials [9]. However, drugs of this group are naturally characterized by a number of disadvantages associated with incomplete information about their effectiveness, mechanism of action and safety profile [2, 7, 8].

REFERENCES

1. Ahuja, S.D. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDRTB. Multi-drug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data metaanalysis of 9,153 patients / S.D. Ahuja, D. Ashkin, M. Avendano [et al.] // PLoS Med. - 2012. - Vol. 9: e1001300.
2. Aung, K.J. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients / K.J. Aung, A. Van Deun, E. Declercq [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2014. - Vol.18. - P.1180-1187.
3. Bastos, M.L. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis / M.L. Bastos, Z. Lan, D. Menzies // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol. 49. - P.1600803.
4. Borisov, S.E. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study / S.E. Borisov, K. Dheda, M. Enwerem [et al.] // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol.49. - P.1700387.
5. Conradie, F. Sustained high rate of successful treatment outcomes: interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid / F. Conradie, A. Diacon, P. Howell [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2018. - Vol. 22, Suppl. 2. - P.69.
6. Dalcolmo, M. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil / M. Dalcolmo, R. Gayoso, G. Sotgiu [et al.] // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol.49 (3)
7. Dheda, K. Recent controversies about MDR and XDR-TB: global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? / K. Dheda, H. Cox, A. Esmail [et al.] // Respirology. - 2018. - Vol. 23. - P.36-45.
8. Diacon, A.H. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A.H. Diacon, A. Pym, M.P. Grobusch [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2014. - Vol.371. - P. 723-732.
9. Dooley, K.E. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? / K.E. Dooley, E.A. Obuku, N. Durakovic [et al.] // J Infect Dis. - 2013. - Vol.207(9). - P.1352-1358.
10. Falzon, D. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update / D. Falzon, H.J. Schünemann, E. Harausz [et al.] // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol.49(3).
11. Guglielmetti, L. Mycobacteria M-TMGot-FNRCf; the Physicians of the French MDRTBC. Is bedaquiline as effective as fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? / L. Guglielmetti, Le Du D., N. Veziris [et al.] // Eur. Respir. J. - 2016. - Vol.48. - P.582-585.
12. Gunther, G. Treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis / G. Gunther, C. Lange, S. Alexandru [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2016. - Vol.375. - P.1103-1105.
13. Heyckendorf, J. Getting personal perspectives on individualized treatment duration in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. Heyckendorf, I.D. Olaru, M. Ruhwald, C. Lange // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2014. - Vol.190. - P. 374-383.
14. Karmakar, M. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in AtpE / M. Karmakar, C.H. Rodrigues, K.E. Holt [et al.] // PLoS One. - 2019. - Vol.14(5):e0217169.
15. Kaufmann, S.H. Progress in tuberculosis vaccine development and host-directed therapies--a state of the art review / S.H. Kaufmann, C. Lange, M. Rao [et al.] // Lancet Respir. Med. - 2014. - Vol. 2. - P.301-320.
16. Kendall, E.A. Expected effects of adopting a 9-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis / E.A. Kendall, A.T. Fojo, D.W. Dowdy // Lancet Respir. Med. - 2017. - Vol. 5. - P. 191-199.

СИЛГА ҚАРШИ ЯНГИ ДОРИ ВОСИТАЛАРГА ЧИДАМЛИ СИЛ КАСАЛЛИГИ БИЛАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР

Xulosa. Силга қарши курашнинг муҳим жиҳатлари, аниқ ташҳис қўйиш ва дори воситаларга бўлган турғунликни самарали текширишдир. Силга қарши дори воситаларга бўлган турғунлик ҳолатларини ўз вақтида аниқлаш ва самарали кимётерапияни олиб бориш зарур. Охирги ўн йилликда сил билан оғриган силга қарши дори воситаларга бўлган турғунлик бўлган беморларни даволашига ёндошишни стандартлаш учун ҳатти-ҳаракатлар амалга оширилган. Умуман олганда, силга қарши дори воситаларга чидамли бўлган беморларни даволашнинг мураккаблиги терапиянинг узоқ давомийлиги (20-24 ойгача), унинг юқори токсиклиги, нархи ва қониқарсиз клиник натижалари билан боғлиқ.

Калит сўзлар: сил, даволаш, дори воситалар, чидамлилик, стандартлаш.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ, ПРЕПАРАТОМ ЖЕЛЕЗА, МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ И ЭРИТРОПОЭТИНОМ У БОЛЬНЫХ С COVID – 19

Сабитходжаева Саида Улмасовна
Набиева Мавлуда Илхамовна
Шамсутдинова Максуда Ильясовна
Самадова Лобар Дилмурадovна

Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

*Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии
Государственное учреждение «Специализированная больница Зангиота №1 для лечения пациентов с
коронавирусной инфекцией»*

Аннотация. В статье представлен экспериментальный материал по патогенезу анемического синдрома (АС) у больных коронавирусной инфекцией. Представлены биомаркеры нарушений обмена железа и лабораторные предикторы неблагоприятных исходов заболевания COVID-19. Показаны преимущества и недостатки антианемических средств, применяемых для коррекции анемий различного генеза при коронавирусной инфекции. Проведен анализ эффективности лечения анемического синдрома с использованием комбинированной терапии со стимулирующими эритропоэз, железосодержащими препаратами и минеральными комплексами.

Ключевые слова: железо, анемический синдром, минеральные комплексы, стимулирующие эритропоэз.

COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА КАМҚОНЛИКНИ ТЕМИР ПРЕПАРАТЛАРИ, МИКРОЭЛЕМЕНТЛАР ВА ЭРИТРОПОЭТИН БИЛАН ДАВОЛАШ

Хулоса. Мақолада COVID-19 билан касалланган беморларда ривожланган анемик синдромни даволашга қаратилган экспериментал текширув натижалари келтирилган.

COVID-19 касаллигида ривожланган темир алмашинуви биомаркерлари ва касалликнинг асоратли оқибатларини қўрсатувчи лаборатор текширув натижалари тақдим этилган. Беморларда анемик синдромни бартараф этувчи, таркибида темир, минерал комплекси ва эритропоэтин сақловчи мажмуавий терапия тақдим этилган.

Калит сўзлар: темир, анемик синдром, минерал комплекс, эритропоэтин, COVID-19.

Введение. Новая инфекция COVID-19 стимулирует разрушение эритроцитов и способствует формированию анемического синдрома. И наоборот, анемия является одним из предикторов тяжелого течения COVID-19, так как анемия, в частности железодефицитная анемия (ЖДА) является фактором активации и хронизации воспалительных процессов. [28].

На фоне острого воспаления при COVID-19 происходит деструкция эритроцитов, что приводит к хаотичному распределению свободного железа по тканям, усиливает потерю железа в организме, усугубляет ЖДА и тяжесть течения коронавирусной инфекции [10]. Соответственно сочетание анемического синдрома, особенно железодефицитного генеза, приводит к более тяжелому течению коронавирусной инфекции [18]. Так, например, при эпидемии коронавирусной инфекции MERS-CoV необходимость подключения к аппарату для искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) у пациентов с ЖДА была чаще, чем в среднем по популяции инфицированных [25]. При переводе на ИВЛ именно на фоне анемического синдрома чаще всего возникали осложнения со стороны жизненно важных органов и отмечалась более высокая смертность [28].

На сегодняшний день нет конкретных данных, посвященных исследованию анемии при COVID-19, с определением ее распространенности, патогенеза и прогностического значения. По данным опубликованных серий случаев в мировых изданиях, отмечено частое противоречие друг другу, в некоторых научных работах сообщается об повышенных концентрациях гемоглобина у выживших и умерших пациентов, ассоциируемых инфекцией SARS-CoV-2 [8], а также больных COVID-19 в госпитализированных отделениях интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с пациентами не поступивших в ОИТ [15], тогда как другие исследователи сообщили о более низких уровнях гемоглобина у пациентов с тяжелым течением заболевания. [22].

Научная новизна. В статье представлен экспериментальный материал по патогенезу анемического синдрома (АС) у больных с коронавирусной инфекцией. Представлены биомаркеры нарушения обмена железа и лабораторные предикторы неблагоприятных исходов заболевания COVID-19. Показаны преимущества и недостатки противоанемических средств, используемых для коррекции анемии различного генеза при коронавирусной инфекции. Проведен анализ результативности лечения анемического

синдрома с помощью комбинированной терапии с эритропоэзстимулирующими, железа содержащими препаратами и минеральными комплексами.

Материал и методы исследования. Согласно рекомендациям многоцентрового международного исследования BRAVE (Breast Cancer Anemia and the Value of Erythropoietin, главными критериями начала терапии служат наличие симптомов анемии и уровень $Hb < 100$ г/л; решение о применении рекомбинантного ЭПО должно определяться клинической ситуацией; рекомендуемая стартовая доза рЭПО — 150 ед./кг, с возможностью повышения дозы до 300 ед./кг 3 раза в неделю в последующие 4 нед. В нашей практике по введению пациентов средней и тяжелой формой COVID-19, нами были предложены рекомендации по применению эпоэтина альфа (Эпоксем) у пациентов с анемическим синдромом на фоне коронавирусной инфекции, в режим дозирования инъекций по 4000 МЕ каждый день в течении 7-10 дней, под контролем лабораторных индикаторов и биомаркеров анемии.

По данным международных клинических рекомендаций, указывающих на возможность достижения целевого уровня гемоглобина и предотвращения неблагоприятных гемобиологических последствий у пациентов со средней и тяжелой степенью анемии на фоне воспалительных заболеваний, при использовании комбинации ЭПО с препаратами железа, причем было установлено преимущество именно внутривенных форм железа по сравнению с пероральными только предпочтительно внутривенных форм железа. В частности, комбинация рекомбинантного ЭПО с парентеральными препаратами железа эффективна у пациентов с хроническими, онкологическими, лимфолиферативными и аутоиммунными заболеваниями, сопровождающимися анемическим синдромом [14]. Что в свою очередь необходимо учитывать при введении пациентам с анемией на фоне вирусной инфекции у пациентов с коморбидными состояниями.

При ЖДА на фоне коронавирусной инфекции помимо дефицита железа отмечается недостаточная обеспеченность микронутриентами, которые тормозят развитие острого и хронического воспаления, предупреждают формирование цитокинового шторма [2] и способствуют поддержке кислородного обмена. Например, микроцитоз эритроцитов, возникающий на фоне дефицита минеральных веществ, утяжеляют течение ЖДА, усиливает гемосидероз тканей легких вследствие пропотевания эритроцитов малого размера через капилляры и их последующего цитолиза. Компенсация микронутриентных дефицитов - важная мера профилактики тяжелого течения COVID-19. Результаты анализа 20 000 публикаций по коронавирусам показали, что увеличение обеспеченности цинком, магнием, марганцем и витаминами способствует повышению резистентности организма человека к коронавирусной инфекции. [21].

Применение инъекционных форм микроэлементных комплексов является общепринятым и эффективным способом лечения анемического синдрома в комбинации с основными противоанемическими средствами. В то же время, при назначении минеральных препаратов в клинической практике ведения пациентов с коронавирусной инфекцией, предпочтение отдается тем микроэлементным комплексам или отдельным минералам, в частности цинк, которые играют ведущую роль в усилении противовирусного иммунитета, способствуют снижению вирусной нагрузки и развития тяжелых форм COVID-19. Инъекционный препарат микроэлементных комплексов «Эталтис» - содержащий цинк, марганец, селен, хром и медь, которые необходимы для ликвидации и профилактики анемии и вирусных заболеваний.

В ходе собственных исследований в "Специализированной больнице Зангиоте №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией" с августа по декабрь 2020 года изучены 112 пациентов с COVID-19 с лабораторным подтверждением с клиническими стадиями анемии (I - легкая - значение гемоглобина находится в пределах 110 - 90 г/л; II - средняя - содержание гемоглобина колеблется от 90 до 70 г/л; III - тяжелая - уровень гемоглобина падает ниже 70 г/л) и сопутствующими заболеваниями вызывающих ряд осложнений.

Возраст пациентов колебался от 27 до 82 лет, средний возраст составлял - $56,3 \pm 6,99$ лет. Соотношение мужчин и женщин составляло - 1,5/1. Мы включили изучаемую группу госпитализированных пациентов с COVID-19, которые прошли курс с комплексным лечением различной этиологией анемии рекомендациями. Во время госпитализации и в период наблюдения изучался анамнез, клинический статус (повышение температуры тела, одышка, тахикардия, акрациоз, головокружение, слабость, быстрая утомляемость, головные боли, снижение аппетита), лабораторные исследования, инструментальные МСКТ и УЗИ данные, изучался уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, числа ретикулоцитов, СОЭ, Д димера, СРБ, АЛТ, АСТ, коагулограмма, сатурация крови и внешнее дыхание. В ходе исследования оценено в сравнительном аспекте, до и после лечения лабораторные показатели крови.

Применение у пациентов с анемическим синдромом на фоне коронавирусной инфекции, Эпоксем в режим дозирования инъекций по 4000 МЕ каждый день, под кожно в течении 7-10 дней.

Серофер 5,0 на 100мл физ растворе, внутривенно капельно, каждый день, в течении 7-10 дней.

Эталтис 3,0 на 7 мл физ растворе, внутривенно струйно, каждый день, в течении 7-10 дней.

Имун (L-аланин, L-глутамин) 50,0 внутривенно, капельно, ежедневно, в течении 7-10 дней.

Результаты статистически обрабатывали на компьютере с помощью программ Excel 2017. Для сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Непараметрические признаки сравнивали по таблицам сопряженности признаков, используя критерии χ^2 . За уровень достоверности статистических показателей приняли $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований: в центре "Специализированной больницы Зангиоте №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией" показали, что включение в схему лечения анемии коронавирусных пациентов комбинированную терапию с эритропоэз стимулирующими, железа содержащими препаратами, минеральными комплексами и препаратами для синтеза белков, гормонов, позволяет повысить эффективность противоанемической терапии. Сочетанная фармакологическая коррекция нарушений, характеризующих анемию, осложняющую течения COVID-19, в более ранние сроки нормализует уровень эритроцитов (повышение в 1,6 раз; $p < 0.001$), гемоглобина (повышение в 1,54 раз; $p < 0.01$), гематокрита (повышение в 1,65 раз; $p < 0.01$), средний объем эритроцитов (повышение в 1,49 раз; $p < 0.05$), среднее содержание гемоглобина в эритроците (повышение в 1,51 раз; $p < 0.01$) и СОЭ (снижение в 2,2 раз; $p < 0.05$). Лечение сопровождается возрастанием в периферической крови числа ретикулоцитов (повышение в 1,3 раз; $p < 0.05$), что свидетельствует об активации эритроидного ростка гемопоэза, в большей степени при комплексном воздействии.

Эффект от комбинированной терапии значительно выражен при лечении анемии умеренной степени. В связи с тем, что за период исследования у больных не отмечали прогрессирования или регрессии основного инфекционного заболевания, а также не было изменений уровня ферритина, биомаркера тяжести течения COVID-19, наблюдавшийся терапевтический эффект был обусловлен только применением комбинации противоанемических препаратов. Препараты эритропоэтина альфа в сочетании с препаратами железа и минералов обладают достаточной эффективностью и могут быть рекомендованы для коррекции анемии любой степени тяжести, в том числе и при наличии коморбидных состояний при COVID-19.

Таким образом, гематологические нарушения, такие как отклонения эритропоэза, нарушения метаболизма железа, анемия, дисфункция трансферрина, гиперферритинемия являются общими чертами нового коронавируса, особенно в более тяжелых случаях. Соответственно, литературные данные дают некоторые доказательства возможного взаимодействия вируса с эритроцитарным гемоглобином и с метаболизмом железа. Рекомбинантный эритропоэтин в сочетании с парентеральными препаратами железа и минеральными комплексами вероятно является разумным выбором рациональной фармакотера-

пии анемического синдрома для ослабления проявлений COVID-19 у тяжелобольных, чтобы улучшить их качество жизни и прогноз заболевания, однако для определения оптимальной дозы и длительность применения противоанемических препаратов требуются дополнительные исследования.

Обсуждение: На основании систематического обзора и метаанализа имеющихся результатов количественной оценки среднего уровня гемоглобина, ферритина и других биомаркеров метаболизма железа, а также показателей эритроцитарных индексов у пациентов с COVID-19 Европейские исследователи пришли к выводу, что концентрационный уровень биомаркеров анемии непосредственно зависит от возраста, пола, наличия хронических состояний и степени тяжести коронавирусной инфекции, что определяет их клиническую и/или прогностическую значимость при COVID-19 [8,20]. Лабораторные данные COVID-19, например, гиперферритинемия, низкая гемоглобин, низкий уровень сывороточного железа, тромбоцитопения и анизоцитоз, с высокими цифрами RDW, повышенный лактат и ЛДГ, являются разумно совместим с дисметаболизмом эритроцитов / костного мозга предполагаемого размера и нарушением регуляции железа.

Следует подчеркнуть, что нарушения обмена железа при COVID-19, включая ЖДА, не следует однозначно ассоциировать с гиперферритинемией при COVID-19. Ферритин, хотя и является одним из белков гомеостаза железа, в то же время является и белком острой фазы воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавирусов. Под ред. А.Г. Чукалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 112 с.
2. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение / СА Гусева, ВГ Бебешко. Киев, 2005. 422 с
3. Bolondi G., Russo E., Gamberini E. et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):41
4. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. *Semin Oncol* 2001; 28(suppl 8): 1-6
5. Dashraath P., Wong J.L., Lim M.X. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31.
6. F. Zhou et al., 'Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.', *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062, Mar. 2020.
7. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syn-

drome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(10): 1299–1300.

8. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(10): 1299–1300.

9. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7: e575–82.

10. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(5): 644–655.

11. Hematology: national guidelines. Ed. O A. Rukavitsyna. Moskva: GEOTAR-Media, 2015. 776 s

12. Hariri L, Hardin CC. Covid-19, angiogenesis, and ARDS endo-types. *N Engl J Med.* 2020; 383:182–3.

13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30]. *Lancet.* 2020; 395:497–506.

14. . Jens-Uwe Blohmer, Stefan Paepke and et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *J Clin Onco,* 2011 Oct 1, 29(28): 3791-7

15. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020;190:29–31.

16. Lopez C, Kim J, Pandey A, Huang T, DeLoughery TG. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2020; 190:31–2.

17. Lagadinou M., Salomou E.E., Zareifopoulos N. Et al. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. *Infez Med.* 2020;28(suppl1):89–95. PMID: 32532944

18. Poon L.C., Yang H., Lee J.C.S. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gy-*

necol. 2020; 55(5): 700–8. <https://doi.org/10.1002/uog.22013>. PMID: 32160345.

19. Rumiantsev AG, Morshchakova EF, Pavlov AD. Erythropoietin: biological properties, mechanisms of action and production, clinical application. Budapest, 2002. 360 p

20. Sun DW, Zhang D, Tian RH, et al. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: a sentinel? *Clin Chim Acta.* 2020; 508:122–9.

21. Wang C, Deng R, Gou L, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Ann Transl Med.* 2020; 8:593.

22. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA.* 2020; 323:1061–9.

23. Wang L, Duan Y, Zhang W, Liang J, Xu J, Zhang Y, et al. Epi-demiologic and clinical characteristics of 26 cases of Covid-19 arising from patient-to-patient transmission in Liaocheng. *China Clin Epidemiol.* 2020; 12:387–91.

24. Wu G., Yang P., Xie Y. Et al. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an International Multicenter Study. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001104.

25. Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, Forman D. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Br J Haematol.* 2020.

26. Zhou M, Qi J, Li X, et al. The proportion of patients with thrombocytopenia in three human-susceptible coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020; 189:438–41.

27. Zhang K., Bao J., Li C. Et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020; 509:180–94.

28. Zhang K., Bao J., Li C. Et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020; 509:180–94.

TREATMENT OF ANEMIA WITH IRON, MICROELEMENTS AND ERYTHROPOETIN IN PATIENTS WITH COVID-19

Summary. *The article presents experimental material on the pathogenesis of anemic syndrome (AS) in patients with coronavirus infection. Biomarkers of iron metabolic disorders and laboratory predictors of adverse outcomes of COVID-19 disease are presented. The advantages and disadvantages of antianemic agents used to correct anemia of various origins in coronavirus infection are shown. The analysis of the effectiveness of the treatment of anemic syndrome using combination therapy with erythropoiesis-stimulating, iron-containing drugs and mineral complexes was carried out.*

Key words: *iron, anemic syndrome, mineral complexes, erythropoiesis-stimulating.*

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРОМБОЦИТОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Машарипов Адилбек Хаджибаевич
Курызов Аминжон Машарипович
Саидхужаев Абдуганихужа Собидхужа угли

Республиканский специализированный научно-практический медицинский гематологический центр
(Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. Определение диагностического значения морфологической картины тромбоцитов при различных тромбопенических состояниях.

Материалы и методы. Изучена морфология тромбоцитов, взятых из периферической и венозной крови при различных тромбоцитопениях.

Выводы. В первичном обследовании правильная интерпретация морфологической картины тромбоцитов дает возможность правильно дифференцировать различных тромбоцитопенических состояний.

Ключевые слова: тромбоцитопения, морфология, диагностика.

ТРОМБОЦИТОПЕНИК ҲОЛАТЛАР ТАШҲИСИДА ТРОМБОЦИТЛАРНИ ЦИТОЛОГИК ТЕКШИРУВИ ВА УНИНГ АҲАМИЯТИ

ХУЛОСА. Мақсад. Турли хил тромбоцитопеник ҳолатларда тромбоцитларнинг морфологик кўринишини ва уларнинг диагностик аҳамиятини қиёсий усулда ўрганиш.

Материал ва услублар. Турли хил тромбоцитопеник ҳолатларда периферик ва веноз қон суртмаларида тромбоцитларнинг морфологик фарқлари ўрганилди ва кўрсатиб берилди.

Хулоса. Бирламчи кўрикда периферик қон сурмасидаги тромбоцитларни оптик текширув ёрдамида фарқлай билиш тромбоцитопеник ҳолатларни дифференциация қилишда муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: тромбоцитопения, морфология, диагностика.

Введение. Тромбоциты являются составной частью элементов крови и характеризуются отсутствием ядра в клетке. Функция тромбоцитов является обеспечение гемостаза в организме при нарушении целостности сосудистой системы. Существуют различные варианты патологии тромбоцитов. Снижение количество тромбоцитов от нормальных величин является одной из серьезных патологий организма. Уменьшение количество тромбоцитов в крови ниже нормального возрастного показателя называют тромбоцитопениями (ТП). Уменьшение количество тромбоцитов в разной степени может быть проявлением, как заболевания системы крови, так и других заболеваний, или следствием некоторых медикаментов, применяемых при этих патологиях [1-3]. Иммунная или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) встречается среди иммунной гемопатии с частотой около 1,6–3,2 проявления на сто тысячи населения в год. Состояние тромбоцитопении считается распространенной формой среди патологии гематологического характера.

Диагноз ИТП является диагнозом исключения, так как отсутствует четкие критерии для установления диагноза. Поэтому, для установления диагноза требуется проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и не иммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией [3-6]. Учитывая все это обстоятельства всестороннее изуче-

ние препаратов, приготовленных из периферической крови мазка приобретает важное диагностическое значение при тромбоцитопении. Правильная оценка морфологической картины клеток крови, в частности тромбоцитов имеет большое значение и в большинстве случаев внесет ясность в дифференциально-диагностической работе, а также дает правильное направление в дальнейшем действии.

Цель исследования. Повышение эффективности диагностики на первичной звене здравоохранения тромбоцитопенических состояний на основе использования морфологических характеристик тромбоцитов, сокращению сроков диагностики, а также своевременной определению лечебной тактики.

Материалы и методы. В данной работы включены результаты лабораторных исследований 100 пациентов, впервые обратившийся в консультативную поликлинику РСНПМГЦ за период с января 2020 по декабрь 2022 г. с тромбоцитопенией не уточненного генеза. Для сравнения различных тромбоцитопенических состояний использовали перекрестный способ (на анализаторе и ручным способом) обследования пациентов с симптомом тромбоцитопении. Это, в частности, включало данные гематологического анализатора перепроверялись ручным методом подсчета тромбоцитов с изучением морфологической характеристики тромбоцитов. В результате исследование иммунная тромбоцитопения

При обращении больных в медицинские учреждения, на первом этапе первичное исследование включает в себя развернутый автоматический клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, количества ретикулоцитов, количества тромбоцитов, количества лейкоцитов с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ. Мы считаем, что при первичном исследовании и при дифференциальной диагностике обязательен оптический подсчет в мазках крови количества и морфология тромбоцитов. Если на первичном звене здравоохранения врач лаборант опытный и компетентный, то без дополнительных обследований можно установить больному правильный диагноз и назначать лечение.

Если клиническая картина и проявления заболевания типичны, то для постановки диагноза пункция костного мозга для исследования не является обязательным, однако оно рекомендовано при выявлении у пациента других гематологических нарушений и для больных старше 60 лет (George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. 1996). Когда для установления диагноза произведена пункция костного мозга, в миелограмме при световой микроскопии выявляется нормальное или повышенное количество мегакариоцитов без признаков дисплазии и без особых затруднений установлен диагноз ИТП, в таком случае дополнительные методы диагностики не требуются (Provan D, Newland A, Bolton-Maggs P. 2003). В ходе лечения если есть положительный сдвиг, то есть ответ на терапию то это тоже является дополнительным критерием диагностики.

Новизна. Показано, что знание и умение дифференцировки врача лаборанта и клиницистов морфологической и цитологической картины тромбоцитов при различных патологиях на первичном этапе играет значительную роль в дальнейших действиях обследования и лечения.

Заключение. Развернутый автоматический клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, количества ретикулоцитов, количества тромбоцитов, количества лейкоцитов с дифференци-

альным подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ дает возможность сказать есть тромбоцитопения у больного или нет. Оптический подсчет в мазках крови количества и морфология тромбоцитов при первичном исследовании и умение интерпретировать их состояние играет решающую роль при дифференциальной диагностике тромбоцитопенических состояний. Если на первичном звене здравоохранения врач лаборант опытный и компетентный, то без дополнительных обследований можно установить больному диагноз и направлять в правильное русло дальнейшее действие врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Целуйко С.С. Тромбоцитопения // Амурский медицинский журнал №2 (18) 2017. С.8-25
2. Dec; 20(12): 2988-2997. doi: 10.1111/jth.15885. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36121734.
3. Hicks SM, Coupland LA, Jahangiri A, Choi PY, Gardiner EE. Novel scientific approaches and future research directions in understanding ITP. Platelets. 2020; 31(3): 315-321. doi: 10.1080/09537104.2020.1727871. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32054377.
4. LeVine DN, Brooks MB. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. Vet Clin Pathol. 2019 Oct;48 Suppl 1:17-28. doi: 10.1111/vcp.12774. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31538353.
5. Li N, Mahamad S, Parpia S, Iorio A, Foroutan F, Heddle NM, Hsia CC, Sholzberg M, Rimmer E, Shivakumar S, Sun HL, Refaei M, Hamm C, Arnold DM. Development and internal validation of a clinical prediction model for the diagnosis of immune thrombocytopenia. J ThrombHaemost. 2022
6. Li N, Mahamad S, Parpia S, Iorio A, Foroutan F, Heddle NM, Hsia CC, Sholzberg M, Rimmer E, Shivakumar S, Sun HL, Refaei M, Hamm C, Arnold DM. Development and internal validation of a clinical prediction model for the diagnosis of immune thrombocytopenia. J ThrombHaemost. 2022 Dec;20(12):2988-2997. doi: 10.1111/jth.15885. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36121734.

CYTOLOGICAL EXAMINATION OF PLATELETS AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE DIAGNOSIS OF THROMBOCYTOPENIA

Resume. In this paper, a comparative study of the morphological picture of platelets in various thrombopenic conditions was carried out. Morphological differences of platelets in various thrombopenic conditions are shown. Optical counting in blood smears of the number and morphology of platelets during primary examination and the ability to interpret their condition plays a crucial role in the differential diagnosis of thrombopenic conditions.

Key words: thrombocytopenia, morphology, diagnostics.

MUALAFLARGA Maqolalarni rasmiylashtirish qoidalari

1. Maqola elektron shaklda topshirilishi kerak. Jadvallar, rasmlar, adabiyotlar va xulosalarni o'z ichiga olgan original maqolalar hajmi 5-8 betdan, sharhlar va ma'ruzalar esa - 8-10 betdan oshmasligi kerak.

2. Maqola kompyuterda 1 interval bilan, 12 shrift bilan chop etilishi kerak.

3. Har bir maqola tarkibida quyidagilar bo'lishi kerak:

a) UO'K shifri (agar mavjud bo'lsa);

b) rus, o'zbek va ingliz tillarida maqolaning to'liq nomi va annotatsiyasi;

c) har bir mavzudan keyin to'liq F.I.Sh., mualliflarning ilmiy darajasi, ilmiy unvoni, ish bajarilgan muassasaning nomi - rus, o'zbek va ingliz tillarida;

d) ilmiy rahbarning to'liq F.I.Sh. (agar mavjud bo'lsa);

e) muallifning pochta elektron manzili va telefon raqamlari;

f) muallifning fikricha, ta'kidlanishi kerak bo'lgan so'zlar matnda tagidan chizilish kerak. Maxsus alifbo shriftlari va belgilar (masalan, yunon alifbosi harflari), shuningdek, raqamlar va jadvallarga havolalar birinchi eslatmada betning chap chetiga joylashtiriladi;

g) o'lchov birliklari Xalqaro tizim (SI) birliklarida ifodalanishi kerak, agar kerak bo'lsa, SI birligidan keyin qavslarda, boshqa tizimlarda o'lcham ko'rsatilishi mumkin;

4. Maqola diqqat bilan tekshirilishi va quyidagi sarlavhalar bilan tuzilishi kerak:

- dolzarbligi,

- tadqiqot maqsadi,

- materiallar va usullar,

- natijalar va muhokama,

- xulosalar.

Maqolan uzoq tarixiy kirishlarsiz aniq ifodalanishi kerak. Olingan materialni statistik qayta ishlamasdan tadqiqotlarda xulosalar va xulosalarning ishonchliligini baholash qiyin bo'lsa, raqamli ma'lumotlarni statistik qayta ishlash majburiydir.

5. Rasmlar matn ichida keltiriladi, uning raqami rasm ostida ko'rsatiladi. Grafiklar va diagrammalar ortiqcha matn bilan yuklanmasligi kerak. Mikrofotosuratlar, fotosuratlar, chizmalar qora va oq rangda bo'lishi kerak.

6. Jadvallar matnda chop etilishi, sarlavhaga ega bo'lishi, ixcham, vizual bo'lishi kerak, ustun sarlavhalari ularning mazmuniga to'liq mos kelishi kerak. Barcha raqamlar matndagi raqamlarga mos kelishi va statistik ishlov berilishi kerak.

7. Qo'llaniladigan dorivor moddalar va ularni qo'llash usullari O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Farmakologiya qo'mitasi tomonidan tasdiqlangan bo'lishi va klinik foydalanishga ruxsat berilishi kerak. Tibbiy-ijtimoiy ekspertiza va reabilitatsiyada qo'llaniladigan yangi qurilmalar, asboblardan va asboblardagi materiallar O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining yangi tibbiy asbob-uskunalar uchun ruxsatnomasiga ega bo'lishi kerak.

8. Qisqartmalarga (umumiy qabul qilinganlardan tashqari) ruxsat berilmaydi. Birinchi eslatmadagi shartli belgilar to'liq yozilishi kerak.

9. Maqolaga havola qilingan adabiyotlar ro'yxati ilova qilinishi kerak, ular quyidagi tarzda shakllantirilishi kerak:

Foydalanilgan asosiy adabiyotlar ro'yxatidan iqtibos kamida 0,25 bosma varaq bo'lishi kerak.

Manbalar alifbo tartibida mualliflarning familiyalari va bosh harflari bilan, avval mahalliy, keyin xorijiy keltiriladi.

Kitob va jurnal maqolalarning nomlari, chop etilgan joyi, nashriyoti, chop etilgan yili, jildlari va nashr raqamlari, betlari "dan" va "gacha" to'liq ko'rsatiladi.

Mahalliy mualliflarning xorijiy tillarda nashr etilgan asarlari umumiy alifbo tartibida xorijiy mualliflarning asarlari qatoriga, rus tilida nashr etilgan xorijiy mualliflarning asarlari esa mahalliy mualliflarning asarlari qatoriga umumiy alifbo tartibida joylashtiriladi.

Barcha manbalar raqamlangan bo'lishi kerak va ularning raqamlanishi maqola matnidagi raqamlashga qat'iy mos kelishi kerak.

Agar bitta muallifning bir nechta asarlari (shu jumladan, hammualliflikdagilar) keltirilsa, ular xronologik tartibda joylashtiriladi.

Dissertatsiya avtoreferatlariga havola qilganda, ularning nomi ko'rsatilishi kerak.

Nashr qilinmagan asarlarga havola qilish mumkin emas. Bibliografiyaning to'g'riligi uchun muallif javobgardir.

10. Boshqa nashrlarda chop etilgan yoki boshqa nashrlarga chop etish uchun yuborilgan maqolalarni tahririyatga topshirishga yo'l qo'yilmaydi.

11. Agar yuqoridagi qoidalarga rioya qilinmasa, maqolalar ko'rib chiqilmagan holda mualliflarga qaytariladi.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ Правила оформления рукописей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде. Объем оригинальных статей, включая таблицы, рисунки, литературу и резюме, не должен превышать 5-8 страниц, обзоров и лекций – 8-10 страниц.

2. Статья должна быть напечатана через 1 интервала на компьютере, шрифт 12.

3. Каждая статья должна содержать:

а) шифр УДК (если имеется);

б) полное название статьи и аннотации на русском, узбекском и на английском языках

в) полностью Ф.И.О. авторов, ученую степень, научное звание, название учреждения, в котором выполнена работа на русском, узбекском и на английском после каждой темы;

г) полностью Ф.И.О. научного руководителя (если имеется);

д) почтовый электронный адрес и телефоны автора, с кем следует вести редакционную работу.

е) слова, которые, по мнению автора должны быть выделены, подчеркиваются им в тексте. Специальные буквенные шрифты и символы (например, буквы греческого алфавита), а также ссылки на рисунки и таблицы выносятся на левое поле при первом их упоминании.

ж) единицы измерения должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ), при необходимости в скобках после единицы измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

4. Статья должна быть тщательно выверена и построена с выделением следующих рубрик:

-актуальность,

-цель исследования,

-материалы и методы,

-результаты и обсуждение,

-выводы.

Изложение статьи должно быть ясным, без длинных исторических введений. Там, где в исследованиях без статистической обработки полученного материала трудно оценить достоверность заключений и выводов, статистическая обработка цифровых данных обязательна.

5. Иллюстрации представляются внутри текста, под рисунком указывается его номер. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Микрофотографии, фото, рисунки должны быть черно-белыми.

6. Таблицы должны быть напечатаны в тексте, иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Все цифры должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически.

7. Применяемые лекарственные вещества и методы их введения должны быть утверждены Фармакологическим комитетом Минздрава РУз и разрешены для клинического применения.

Материалы по новым аппаратам, приборам и инструментам, применяемым в медико-социальной экспертизе и реабилитации, должны иметь разрешение по новой медицинской технике Минздрава РУз.

8. Сокращения (кроме общепринятых) не допускаются. Условные обозначения при первом упоминании приводятся полностью.

9. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, который должен быть оформлен следующим образом:

Цитирование списка использованной основной литературы должно быть в объеме не менее 0,25 печатного листа.

Источники приводятся в алфавитном порядке с указанием фамилий авторов и инициалов, вначале отечественные, затем иностранные.

Полностью указываются названия книг, статей журналов, место издания, издательство, год издания, тома и номера выпуска, страницы «от» и «до».

Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в общем алфавитном порядке, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, - среди работ отечественных авторов в общем алфавитном порядке.

Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи.

Если цитируется несколько работ одного автора (в том числе и в соавторстве), их располагают в хронологическом порядке.

При ссылках на авторефераты диссертаций следует указывать их название.

Ссылаться на неопубликованные работы нельзя. За точность библиографии ответственность несет автор.

10. Представление в редакцию статей, опубликованных в других изданиях или направленных для публикаций в другие редакции, не допускается.

11. При несоблюдении перечисленных правил статьи возвращаются авторам без рассмотрения.

*Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан
для публикации основных научных результатов диссертаций
по естественным и гуманитарным наукам*

Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali
Журнал гуманитарных и естественных наук
Journal of humanities & natural sciences

Выпуск 05 (№ 11) 2023 Vol. 1

Бош мухаррир **О.Козлова**
Бадий мухаррир **Ж.Хамдамов**
Компютерда сахифаловчи **С.Султанова**

NASH.lits. AA № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ
Toshkent shahri, Olmazor tumani, Shifokorlar, 21



Издание зарегистрировано в редакционно-информационном
управлении города Ташкента.
(Свидетельство № 040226)

Все права защищены.

*Перепечатка материала возможно только с разрешения редакции.
Мнение редакционной коллегии может не совпадать с мнением автора.
Ответственность за достоверность результатов и содержание рекламных
материалов несут авторы и рекламодатели.*

Объем – 5,2 а.л. Тираж – 99. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 2295-2023.
Отпечатано «TIBBIYOTNASHRIYOTIMATBAAUYI» МЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71) 214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716