

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

Қўл ёзма ҳуқуқида

УДК: 616.155.194.17-085:615.36/37

Зайнутдинова Дилафруз Латибовна

**ТАЛАССЕМИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
ХЕЛАТОР ТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ.**

5A510103 Гематология ва трансфузиология

Диссертация магистрлик академик даражасини олиш учун

Илмий раҳбар: т.ф.д. Сулейманова Д. Н.

Тошкент – 2019

Қисқартма сўзлар

АЛТ- аланинтрасфераза

АҚШ-Америка Қўшма Штатлари

ДФО-дефероксамин

ДФП-деферипрон

ДФХ-деферазирокс (Дисферал, Эксиджад)

ЖССТ - жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти

Г ва ҚҚИТИ - Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти

КТ- компьютер томография

МДС-миелодиспластик синдром

МДХ - Мустақил Давлатлар Ҳамдўстлиги

МНС - марказий нерв системаси

МРТ - магнит-резонанс томография

НГК - наслий гемолитик камқонлик

СЭ - спленоэктомия

СК - суяк кўмиги

ТФ - трансферрин

ТТД - товуш тўлқинли диагностика

ТХФ - Талассемия Халқаро Федерацияси

ХПИ - халқаро прогностик индекс

ХТ - хелатор терапия

ЭЧТ - эритроцитларнинг чўкиш тезлиги

ЭЎХ - эритроцитларнинг ўртача ҳажми

ЭЎГМ - эритроцитлардаги ўртача гемоглобин миқдори

ЗФ - зардобдаги ферритин

ЎРССВ - Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги

Fe - темир

LIC - liver iron concentration (жигарда темир концентрацияси)

MIC - myocardial iron concentration (миокарда темир концентрацияси)

МУНДАРИЖА

Фойдаланилган қисқартмалар рўйхати.....	2
Кириш.....	5
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ	9
1.1. Талассемия касаллиги умумий тушунча ва қисқача тарихий маълумот.....	9
1.2. Ер юзида ва Ўзбекистон шароитида тарқалиши.....	11
1.3. Талассемия этиопатогенези, кечиши ва замонавий таснифи.....	15
1.4. Темир алмашинуви ва гемосидероз тушунчаси	20
1.5. Талассемия касаллигини даволашда хелатор терапиянинг замонавий имкониятлари.....	30
II - БОБ. ТЕКШИРИШ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ.....	42
2.1. Беморларнинг умумий тавсифи ва тузилиши.....	42
2.2. Умумий клиник-лаборатор тадқиқот усуллари.....	43
2.2.1. Нормал гемоглобин, эритроцит ва уларнинг морфологиясини аниқлаш.....	43
2.2.2. Фетал гемоглобин концентрациясини аниқлаш.....	53
2.2.3. Қон зардобидаги ферритин концентрациясини аниқлаш.....	54
2.2.4. Қон биокимёвий таҳлилида умумий билирубин ва унинг фракцияларини аниқлаш.....	56
2.3. Умумий физикал текширув усуллари.....	57
2.3.1. Антропометрик ўлчовларни ўтказиш усуллари.....	57
2.3.2. Жигар ва талоқ кўрсаткичлари.....	58
2.4. Клиник материалларнинг таҳлил мониторинги ва статистик қайта ишланмаси.....	60
III-БОБ. ШАХСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ.....	62
3.1. Талассемия беморларининг клиник-гематологик таҳлили.....	62
3.2. Талассемия беморларининг хелатор терапия ўтказилишидан олдинги лаборатор – физикал кўрсаткичлари.....	70

3.3.Талассемия беморларининг хелатор терапия ўтказилишидан кейинги клиник - лаборатор самарадорлигини баҳолаш.....	75
3.4. Талассемия беморларини хелатор терапия билан даволаш вақтидаги асоратларнинг таҳлили.....	82
ХОТИМА.....	85
ХУЛОСА.....	90
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	91
АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	92

КИРИШ

Муаммонинг долзарблиги. Талассемия- бу гетероген гуруҳга тегишли наслий гемолитик камқонлик бўлиб, асосида бир ё бир неча глобин занжири синтезининг бузилиши ётади. Мураккаб оксил бўлган гемоглобин 2қисм: гем ва глобиндан ташкил топган. Глобин таркиби 2 α - ва 2 β -полипептид занжирларда жами 574 аминокислотадан иборат бўлиб, уларнинг сони бир α -занжирида 141та, бир β -занжирида 146 тага тенг. Глобин таркибидаги полипептид занжирлар синтези тезлигининг сустлашиши ёки бутунлай тўхташи микдорий ўзгаришни юзага келтиради, бу эса гемаглобинопатиянинг энг кўп тарқалган тури талассемия касаллигини келтириб чиқаради. [С. М. Баҳромов, А. Л. Аляви 2016 й.]

Талассемия касаллиги Осиё мамлакатлари (Азарбайжон, Туркия, Греция, Малайзия, Туркменистон, Тожикистон, Ўзбекистон ва бошқа), Кавказ, Доғистон, Молдавия, Араб ва Африка мамлакатларида кенг тарқалган. Айнан шу давлатларда қариндош уруғ ўртасидаги никоҳ талассемия касаллиги ҳавфи билан туғуладиган болалар сонини бир неча баробарга оширади [К. М. Абдуқодиров 2004 й].

Гемоглобинопатиялар болалар орасида кенг тарқалган наслий моноген касаллик. ЖССТ маълумотиға кўра (1983-й.) ер юзида тахминан 240 млн. одам ушбу касалликка чалинган бўлиб, улар орасида ҳам сифатий ҳам микдорий гемоглобинопатиялар мавжуд. Хар йили дунё буйича 200 000 дан ошиқ бемор ушбу хасталикдан вафот этади. Маълумки, нормада катта ёшли инсон гемоглобини бир нечта фракциялардан иборат: асосий массани ташкил килувчи гемоглобин A_1 -94-98%, гемоглобин A_2 2-3,5 %, гемоглобин фетус – 0,1- 0,2%. Полипептид занжирни синтезланиши генетик назорат остида кечади. [Л. А. Кузьмин 2001й]. Меъёрида эритроцитлар 120 кун яшайди, талассемияда эритроцитлар функцияси бузилганлиги сабабли касалликнинг оғирлик даражасига қараб бу давр сезиларли қисқаради. Патологик эритроцитларнинг

доимий гемолизи беморда ўзига хос клиникани намоён қилади.[С. М. Баҳромов, А. Л. Аляви 2016 й]. Организмда эритроцитларнинг доимий парчаланиши, сурункали камқонлик, эритроцитар массани доимий қабул қилиб туриши натижасида ва темирнинг сўрилиши ортиши оқибатида аъзо ва тўқималарда темир катта миқдорда йиғилиб боради - гемосидероз пайдо бўлади. [А. Г. Румянцев, Ю.Н. Токарев 2015 й]. Гемосидероз - бу организм аъзо ва тўқималарида темир моддасининг ортиқча йиғилиши бўлиб, хаёт учун хавфли ҳолат ҳисобланади. Организмдаги қайси аъзода темирнинг кўп тўпланишига қараб ўша орган тўқима нормал иш фаолияти бузилади ва хужайралари нобут бўлади. Камқонлик бу ҳолатни янада оғирлаштиради: - юракда юрак етишмовчилиги, кардиомиопатия; - жигарда жигар етишмовчилиги, цирроз, карцинома; - эндокрин тизимда қандли диабет, жинсий етишмовчилик; буйракда - буйрак етишмовчилиги; - гипофиз функцияси бузилиши; - суяк системасида остеопороз, остеомалациялар, экстремедуляр қон ишлаб чиқариш ўчоқлари пайдо бўлади [Д. Н. Сулейманова, Д. Ф. Маматқулова 2015 й].

Талассемия касаллигини ҳамда унинг асоратларини замонавий ва адекват даволамаслик беморнинг аҳволини оғирлаштириб нобут бўлиш ҳолатигача олиб келади. Ҳозирги кунда Республикамизда 204та талассемия билан касалланган беморлар диспансер назоратида туради. Шу вақтгача бу касалликни даволашда асосий усул ювилган ёки музлатилган эритроцитар массани беморга қўллаш бўлган. 2016-йилдан бошлаб «Соғлом она соғлом бола тўғрисида» ги Давлат дастури асосида талассемия касаллигини давоси мақсадида Хелатор терапия учун “Эксиджад” препарати киритилиши йўлга қўйилди. Жаҳон миқёсида охириги 20 йилликда гемосидерозни олдини олиш мақсадида хелатор терапия ишлаб чиқилган. Хелатор терапия препаратларидан “Десферал”, “Эксиджад” ва б.к. қўлланилмоқда. [Д.Н. Сулейманова, Д.Ф. Маматқулова 2015 й]. ХТ организмдан ортиқча темир моддасини чиқариб ташлашга ёрдам беради. Бу беморларнинг умр давомийлигини узайтиради, болани ёшига мос равишда жисмоний ва жинсий

ривожланишини тaминлайди. Беморларнинг ҳаёт сифатини оширади, турмуш тарзини яхшилади - билим олиши, меҳнат қилиши, оила қуриши ва фарзанд кўриши мумкин. [А. Г. Румянцев, Ю.Н. Токарев 2015 й]. Республикамизда 2016-йилнинг январ ойидан бошлаб даво мақсадида беморларимизга “Эксиджад” препаратлари берилa бошланди. Аммо Ўзбекистон шароитида ХТ қандай самара бериши ўрганилмаган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё миқёсида бу даво усули кенг ўрганилган, илмий изланишлар амалга оширилиб ХТ самарадорлиги баҳоланган. Ўзбекистонда бор адабиётларга кўра ХТ кам ёритилган ва охиригача ўрганилмаган. Хелатор терапия ўтказиб бошлангандан буён унинг самарадорлиги илмий асосланмаган. Шу сабабли муаммо долзарб ҳисобланади ва шу бўйича изланувлар керакли ҳамда ўринлидир. Ўзбекистонда диагностик имкониятлар етарли даражада бўлмаганлиги сабабли текшириш ва даволаш усуллари тўлиқ ўрганилмаган. Талассемия касаллигига ташхис қўйиш, лаборатор-инструментал текширишлар соҳасида ва даволашда хали-хануз камчиликлар кўзга ташланмоқда. Шу билан биргаликда тиббиёт ходимлари олдига ҳам бундай касалликларни эрта аниқлаш, даволаш, асоратларини ва ўлим хавфини камайтириш бўйича катта вазифалар қўйилган.

Текшириш мақсади. Талассемия касаллигига чалинган беморларда гемосидерозни аниқлаш, даволаш. ХТ самарадорлигини ўрганиш ҳамда баҳолаш ва Ўзбекистон шароитида уни амалиётга тадбиқ этиш.

Вазифалари: 1. Беморларда ХТ нинг самарадорлигини баҳолаш бўйича асосий мезонларни ишлаб чиқиш.

2. Беморларда ХТ дан олдинги ва кейинги мезонларини ва лаборатор кўрсаткичларини ўрганиш ҳамда солиштириш.

3. Беморларда гемосидерозни аниқлаш, уни лаборатор ва клиник характеристикасини ёритиш.

4. Олинган натижалар асосида ХТ бўйича тавсиялар ишлаб чиқариш.

Илмий янгилик. Илк бор Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган мезонлар асосида талассемия беморларида ХТ нинг самарадорлиги ўрганилади.

Текшириш ҳажми. Текширувлар 50 та талассемия беморларида 3 йил яъни 2016-2019 йиллар мобайнида ЎзРССВ Г ва ҚҚИТИ да даволанаётган беморларда ўтказилади.

Текшириш методлари.

Клиник текширувлар: беморларнинг ҳаётий ва тиббий тарихи, объектив ва субъектив маълумотлари (бўй узунлиги ва тана вазни), ички органлар жигар ҳамда талок палпацияси.

Лаборатор текширувлар: умумий қон таҳлилида нормал гемоглобин, эритроцитлар ва уларнинг морфологияси, ретикулоцитлар, фетал гемоглобин қон биокимёвий таҳлилида зардобдаги ферритин, умумий билирубин ва унинг фракцияларини аниқлаш.

Амалий ахамияти. Ўзбекистонда ушбу йўналиш бўйича олиб борилган илмий изланишлар натижаларини амалий тиббиётда қўлланилиши яъни ХТ ни талассемия беморлари орасида соғликни сақлаш тизимининг бирламчи звеносида кенг тадбиқ этиш, гемосидерозни олдини олиш ва эрта даволаш. Янги олинган маълумотларни илмий-оммабоп журналлар ҳамда ўқув дастурларида чоп этилиши. ХТ нафақат талассемия беморларида балки бошқа трансфузияга доимий муҳтож бўлган беморларда ҳам қўлланилишини тадбиқ этиш.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация 107 варақдан ташкил топган бўлиб, 3 бобдан иборат: адабиёт қисми, текшириш материаллари ва усуллари, шахсий тадқиқот натижалари ва уларнинг таҳлили ҳамда фойдаланган адабиётлар рўйхатидан иборат. 112 муаллифдан фойдаланилди, улардан 49 тасини рус тили, 53 тасини инглиз тили ва 10 тасини ўзбек тилидаги адабиётлар ташкил этади. Илмий ишда 14 жадвал, 11 та диаграмма ва 8 та расмдан фойдаланилган.

I-БОБ

АДАБИЙ ҚИСМ.

1.1. ТАЛАССЕМИЯ КАСАЛЛИГИ ҲАҚИДА УМУМИЙ ТУШУНЧА ВА ҚИСҚАЧА ТАРИХИЙ МАЪЛУМОТ.

Талассемия - бу гетероген наслий гемолитик камқонликлар гуруҳига тегишли миқдорий гемоглобинопатия касаллиги бўлиб, ЖССТ нинг асосий муаммоларидан бири ҳисобланади. Касалликнинг асосида гемоглобин оксили глобин таркибидаги бир ё бир неча α - ва β - глобин занжири синтезининг қисман ёки тўлиқ бузилиши ётади. Мураккаб оксил бўлган гемоглобин 2 қисм: гем ва глобиндан ташкил топган. Глобин таркибидаги 2α - ва 2β - полипептид занжирларда жамми 574 та аминокислотадан иборат бўлиб, уларнинг сони бир α - занжирида 141та, бир β - занжирида 146 тага тенг [9, 86, 90, 11, 12, 32, 34, 13, 14, 15, 16, 1, 19, 21, 27, 28, 37, 42,44, 45,].

«Талассемия» термини аутосом - рецессив типда наслдан - наслга бериладиган қон касалликлар гуруҳига мансуб бўлиб, гемоглобин синтезини кодловчи глобин занжиридаги генлар делецияси натижасида келиб чиқади [2, 4, 6, 10, 15, 16, 23, 24, 26, 32, 35, 38, 43].

Биринчи марта бундай касаллик 1925 - йилда Америкалик болалар шифокорлари Томас Кули (Thomas Cooley) ва Перл Ли (Pearl Lee) томонидан спленомегалия ва суякларда ўзгариш билан кечадиган оғир камқонлик сифатида италян болаларида аниқланган ва касалликнинг бу тури Кули камқонлиги номи билан тарихга кирган [5, 14, 16, 15, 18, 29, 13, 32, 33, 36, 39, 44, 46, 48].

Кейинчалик Италян муаллифлари Rietti (1925) ва Greppi (1928) нинг кўлёзмаларида касалликнинг шу каби, аммо енгил формалари ҳақида маълумотлар келтириб ўтилган. 1940 - йилда Wintrobe ва унинг ҳамкасблари ушбу касаллик билан азият чекаётган бемор болаларнинг ота-оналарида

даставвал Rietti ва кейинчалик Greppi аниқлаган энгил формадаги касалликни қайд этишди [14, 29].

G. H. Whipple ва W. L. Branford 1936 - йилда бу касалликни грекча «thalassa» - денгиз, «naha» - қон яъни «талассемия» деб номлашни эътироф этишди [21, 37].

Касалликнинг наслдан - наслга берилиши 1944 - йилда Valentine ва Nell томонидан олиб борилган оилавий - генетик таҳлиллар натижасида аниқланган, гомозиготали формани «катта» ва гетерозиготали формани «кичик» деб номлашни таклиф этишган [14, 18, 29].

Натижада шу маълум бўлдики Кули камқонлиги ҳар икки ота - онадан аутосом доминант типда наслдан - наслга ўтадиган гомозиготали «катта талассемия», Rietti - Greppi энгил формали синдроми эса ота ёки онанинг фақат биридан аутосом рецессив типда наслга бериладиган гетерозиготали «кичик талассемия» шаклидир [69, 71, 29].

1957 - йилга келиб илк марта Utano талассемия касаллиги гемоглобин таркибидаги глобин занжири синтез жараёни бузилиши оқибатида юзага келишини эътироф этди. Биологик нуқтаи назардан нормада ҳар бир гемоглобин молекуласи бир-бирига айнан ўхшаш иккита α - ва β - оқсил занжиридан: α - занжир (ζ ва α) генлардан иборат 11та хромасомадан, β - занжир эса (β , ϵ , γ , δ) турли хил кодланган генлардан иборат 16 та хромасомадан ташкил топган. Қайси занжир синтезининг бузилишига кўра: α (алфа) - талассемия, β (бетта) - талассемия, δ (делта) - талассемия, $\delta\beta$ - талассемия ва γ (гамма) - талассемия каби турларга бўлинади. β - занжир синтезининг бузилиши билан борадиган β - талассемия энг кенг тарқалган тур ҳисобланади [15, 16].

α - ва β -занжир таркибининг тузилишига кўра гемоглобин эмбрионал (Hb Gower 1 — $\zeta_2\epsilon_2$, Hb Gower 2 — $\alpha_2\epsilon_2$, Hb Portland — $\zeta_2\gamma_2$), фетал (HbF — $\alpha_2\gamma_2$) ва катталар гемоглобини (HbA₁ — $\alpha_2\beta_2$, HbA₂ — $\alpha_2\delta_2$) каби турларга ажратилади. Нормада қон таркиби 97% - HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$), 2,5% - HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) ва 0,5% - HbF ($\alpha_2\gamma_2$) дан иборат бўлади. Хужайра ичида HbA₁ етишмовчилиги

гипохром ва микроцитоз эритроцитларнинг пайдо бўлишига замин яратади. Глобин молекуласи таркибидаги қайси занжир структурасида миқдор ёки сифат жиҳатдан ўзгариш бўлиши ўзига хос маълум паталогик ҳолатни юзага келтиради. Глобин молекуласидаги занжир синтезланиши қисман ёки тўлиқ тўхташи, β - занжир ўрнига δ - ва γ -занжирлар билан компенсатор алмашилиши натижасида β - талассемия келиб чиқади [15, 25, 27].

1.2. ЕР ЮЗИДА ВА ЎЗБЕКИСТОН ШАРОИТИДА ТАРҚАЛИШИ.

Гемоглобинопатиялар ер юзида кенг тарқалган касалликлар қаторига киради. ЖССТ маълумотларига кўра 2006 - йилда аҳолининг тахминан 7% и гемоглобинопатия ташувчиси ҳисобланган. Ҳар йили бу паталогиянинг оғир гомозиготали шакли билан 300 000 дан - 500 000 гача ташувчилар дунёга келади ва уларнинг 70% ини ўроқсимон ҳужайрали камқонлик ташкил этади. Гемоглобинопатия билан дунёга келган барча чақалоқлардан 60 000 - 70 000 таси талассемия касаллиги билан туғилади, улардан тахминан 50 000 таси эрта ёшларда вафот этади [37].

АҚШ да гемоглобиннинг бетта - занжирли мутациясига эга бўлган 2 млн инсон рўйхатга олинган ва уларнинг аксарият қисмини клиник жиҳатдан мутант генининг юқори пенетрацияси гетероген популяцияси билан касалланган беморлар ташкил этади [14].

Сардиния оролларидаги бир қатор қишлоқларда β - талассемиянинг гетерозиготали шакли 30% дан, Сицилия оролларида ва Италиянинг жанубида 15% дан юқори кўрсаткичлар қайд этилган. Бир нечта мамлакатларда талассемия касаллигини даволаш ва унинг олдини олиш ишлари бўйича махсус марказларда жуда самарали ишлар олиб борилган ва ютуқларга эришилган (масалан: Никосия талассемия марказидаги 700 та беморларда) [31].

Ушбу жадвалда Талассемия Халқаро Федерациясининг (ТХФ) Европа ва Мустақил Давлатлар Ҳамдўстлиги (МДХ) мамлакатларида β - талассемия тарқалишидаги маълумотлар келтирилган.

1.1. жадвал (2011 - йил Россияда ўтказилган XV педиатрлар анжумани маълумотлари) [37].

Мамлакатлар	Ташувчилар сони	Мамлакатлар	Ташувчилар сони
Норвегия	0.1%	Босния	1.2%
Дания	0.1%	Австрия	0.1%
Сербия	1.2%	Финляндия	0.1%
Украина	0.1%	Мальта	3.0%
Бельгия	0.1%	Ирландия	0.1%
Хорватия	0.8%	Польша	0.1%
Туркия	2.2%	Буюк Британия	0.44%
Озарбайжон	8.0%	Кипр	15.0%
Греция	9.0%	Франция	0.7%
Тожикистон	5.0%	Албания	5.0%
Италия	3.2%	Германия	0.1%
Ўзбекистон	3.0%	Нидерландия	0.1%
Россия	0.1%	Швеция	0.1%
Қозоғистон	1.5%	Македония	2.6%
Болгария	2.5%	Румыния	1.0%
Қирғизистон	1.5%	Туркменистон	1.2%
Испания	0.4%	Швейцария	0.1%
Португалия	1.4%	Армения	1.7%

Ўрта Ер денгизи ҳавзасида яшовчи популяцияларда β - талассемик генлар, α - талассемик генларга нисбатан бир мунча кенг тарқалган [31].

Яқин Шарқ, Шимолий Африка, Ҳиндистон, Жанубий Осиё ва Ўрта Ер денгизи мамлакатларида талассемия билан боғлиқ мутациялар кенг тарқалган бўлиб, касалликнинг оғир шакллари нисбатан кам учрайди [14].

Талассемия касаллиги Осиё мамлакатлари (Азарбайжон, Туркия, Греция, Малайзия, Туркменистон, Тожикистон, Ўзбекистон ва бошқа), Кавказ, Доғистон, Молдавия, Араб ва Африка мамлакатларида кенг тарқалган. Айнан шу давлатларда қариндош уруғ ўртасидаги никоҳ талассемия касаллиги ҳавфи билан туғиладиган болалар сонини бир неча баробарга оширади [44].

β - талассемия Озарбайжон аҳолиси орасида бошқа ирсий касалликлар билан солиштирганда энг юқори кўрсаткичга эга ва гетерозигота ташувчилар сони 15 - 20% ни ташкил этади. Ҳар йили Республикада β - талассемиянинг гомозиготали шакли билан 200 га яқин чақалоқ туғилади. Уларнинг сони мамлакат ҳудудида кенг тарқалган қариндошлик никоҳи ҳисобига ўсиб бормоқда [2].

Молдавияда, айниқса Гагаузада β - глобин аномалияларининг сезиларли даражада юқори частотаси аниқланган. Тадқиқот маълумотлари ўрганилаётган гуруҳларнинг биринчи навбатда этник омиллари, ижтимоий шароитлари, қон-қариндошлик ўртасидаги никоҳ муносабатларига боғлиқ равишда фарқланади [3].

Марказий Осиё ва Кавказиядаги барча Республикаларда 30 000 кишини селектив тамойиллари асосида ўрганиш натижасида β - талассемиянинг ўртача частотаси тахминан 4% ни ташкил этди (энг кўп 9-10% Озарбайжон, энг кам 1-2% Туркманистон) [2].

Марказий Осиёда HbE - ва β - талассемия жуфтликдаги гетерозиготалар ва β - талассемия учун оддий гетерозиготали генлар тасвирланган [7].

Собиқ СССР давлатларидаги β - талассемия бўйича биринчи ҳисобот 1956 - йилда К. В. Степанова томонидан тузилган. Кейинчалик Озарбайжон, Грузия, Тожикистон, Кавказ ва Ўзбекистон мамлакатларида ҳам талассемия касаллиги тарқалиши ҳақидаги маълумотлар келтирилган [29].

Тожикистонда β - талассемия мутацияларининг ташувчилик даражаси ўртача 5% ни ташкил этса, Ўзбекистон, Грузия ва Арманияда эса бу кўрсаткич тахминан 3% ни ташкил этади. β - талассемия энг кўп Тожикистоннинг ўзбек популяциялари яшовчи ҳудудларида (27%) ва Ўзбекистоннинг тожик популяциялари яшовчи ҳудудларида (15%) аниқланган [29].

Ўзбекистонда қон - қариндош уруғ ўртасидаги никоҳ аънанаси узок йиллардан буён давом этиб келмоқда. Бу эса ирсий патологик генларнинг

маълум ҳудудда жамланишига олиб келади ва гемоглобинопатия ҳавфи билан туғиладиган болалар сонини бир неча баробарга оширади [44].

1991 - йил Д. А. Сеттарова маълумотларига кўра Ўзбекистонда талассемиянинг гетерозиготали шакли ташувчиларининг энг юқори кўрсаткичи Фарғона вилоятида (6%) аниқланган [29].

Бугунги кунда Республикаимизнинг Сурхандарё (56), Қашқадарё (27), Бухоро (23) ва Самарқанд (18) вилоятларида талассемия касаллиги билан рўйхатда турадиган беморлар сони етакчи ўринларда туради. 1.1 - расм [44].



Шундай қилиб, талассемиянинг географик тарқалиши таҳлили натижаларини умумлаштириб, бу касаллик бутун дунёнинг барча мамлакатларида амалда эканлигини ва унинг энг юқори частоталари Ўрта Ер денгизи ҳавзасини ва Яқин Шарқ мамлакатларини қамраб олган кенг географик ҳудуд аҳолиси орасида кузатилганлигини таъкидлаш лозим [37].

1.3. ТАЛАССЕМИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ, КЛИНИК КЕЧИШИ ВА ЗАМОНАВИЙ ТАСНИФИ.

Бошқа микроцитар камқонликлардан фарқли ўлароқ, талассемия касаллиги темир алмашинувининг бузилиши билан эмас, α - ёки β - глобин занжирларининг синтезидаги нуқсони билан боғлиқ. Бу эса талассемия касаллигининг келиб чиқишида гемоглобин ишлаб чиқаришининг бузилиши билан бевосита алоқадор эканлигини исботлайди. Гемоглобинларнинг ҳар бири HbA_1 , HbA_2 va HbF 4та занжирдан иборат бўлган аралашмадир, жоизки α - ёки β -занжирлари синтезининг бузилиши бир ё бир нечта патологик гемоглобин турларини ишлаб чиқаради. Гемоглобин занжирларининг мувозанатлашмаган синтези қизил қон ҳужайралари яъни эритроцитларнинг умрини қисқаришига олиб келади. Ушбу ирсий нуқсон микроцитар камқонлик ривожланиши ва эритроцитлардаги турли морфологик ўзгаришлар билан намоён бўлади [8].

Альфа талассемия глобин α - занжири генларини йўқотилишидан келиб чиқади. Ҳар бир инсон тўртта генни эгаллайди: икkitаси онадан ва икkitаси отадан олган. Талассемиянинг клиник шакллари йўқотилган глобин занжирларининг сонига боғлиқ, β - талассемиянинг ривожланиши β - глобин занжири генларининг гомо - ёки гетерозигота мутацияларига боғлиқ [40, 41, 47].

Ҳозирги кунда гемоглобинопатияларнинг тахминан 200 дан ортиқ мутациялари аниқланган. Молекуляр даражадаги ушбу мутациялар мРНК транскрипцияси билан боғлиқ. β -занжир синтезини кодловчи ген 16 - аутосом хромасомада жойлашган бўлиб маълум сабабларга кўра бу ген қисман ёки тўлиқ ишлаб чиқарилмаслиги натижасида генетик барқарорликнинг бузилиши рўй беради. Хромасомада кодланган ҳудудларни кодланмаган ҳудудлар билан бир хил бўлиши учун мРНК транскриптрлари ажратилган. Кодлаш бўлмаган ҳудудларда молекула кодлаш қисмлари бир-бирига

уланади ва β -занжир етишмовчилиги α - ва γ - занжир ишлаб чиқарилиши билан тўлдирилади. Натижада эркин занжирлар эритроцитлар ичида тўпланиб кўпайиб боради ва чўқади. Суяк илиги даврида хужайра ичидаги стимуляторларнинг зарарланишига олиб келувчи ва эрта хужайра ўлимини келтириб чиқарадиган ортиқча α -занжирларнинг мувозанатсизлигига олиб келади. Эритроцитлар нормобластлар даражасида зарарланиб бориши пролиферациясининг ортиши самарасиз гемапоззга сабаб бўлади [22, 29, 13].

β - талассемияларнинг барчаси иккита катта гуруҳга бўлинади: гетерозиготали ($\beta^0\beta^+$) β -занжирли синтезнинг қисман йўқлиги ва гомозиготали ($\beta^+\beta^+$) β -занжирлар синтезининг тўлиқ йўқлиги. Уларнинг ҳар иккаласи ҳам гемоглобин бетта-занжири генининг мутацияси бўлиб Мендел қонунига кўра наслдан-наслга берилади.



$\beta^0 \beta^0$

Соғлом



$\beta^0 \beta^+$

Гетерозигота



$\beta^0 \beta^0$

Соғлом



$\beta^0 \beta^0$

Соғлом



$\beta^0 \beta^+$

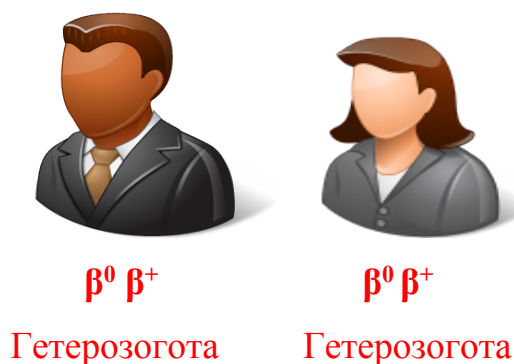
Гетерозигота



$\beta^0 \beta^+$

Гетерозигота

Ота-оналарнинг бири генетик соғлом, иккинчиси гетерозиготали бетта-талассемик бўлганда генетик тақсимотда болаларнинг 50% и соғлом ва 50% и мутациянинг гетерозигот шаклини мерос қилиб олади.



Ота - оналарнинг ҳар иккаласи ҳам генетик гетерозиготали бетта - талассемия ташувчиси бўлганда генетик тақсимотда болаларнинг 25% и соғлом, 50% и гетерозиготали β -талассемия ташувчиси ва 25% - ида β - талассемик гомозиготали мутацияларининг наслдан - наслга берилиши кузатилади [14, 29, 43, 49].

Турли популяцион гуруҳларда β - талассемия генининг гетеро - ва гомозигота ташувчанлик мутациларнинг тарқалиши: $\beta^0\beta^+$ - Шимолий Италия, Греция, Жазоир, Бирлашган Араб Амирлиги; $\beta^+\beta^+$ - Ўрта ер денгизи худуди, Шарқий Осиё, Яқин шарқ, Ҳиндистон ярим ороли, Ғарбий Африка [3,14,17].

β - талассемия касалликларнинг оғир шакли бўлиб, бир нечта органлар етишмовчилиги билан кечади, беморлар ҳаёт сифатини сезиларли даражада камайтиради ва унинг давомийлигини қисқартиради. Нормада 6 ойликдан кичик бўлган чақалоқларда организмнинг қонга бўлган эҳтиёжи фетал - гемоглобин ҳисобига қондирилади. Кейинги ойларда HbF физиологик гемолизга учрайди ва HbA, HbA2 ишлаб чиқарила бошлайди. Бу касалликда глобин синтезининг β - занжирлари тўлиқ шаклланмаганлиги сабабли, альфа-

ва гамма - занжирларининг синтези давом этади ва ортиқча миқдори эритроцитларда жойлашади ва бу патологик эритроцитларни рўёбга келтириб, уларнинг ҳаётини сезиларли даражада қисқартиради [14, 15, 16, 44, 37,].

Бемор болаларнинг 2 - 4 ёшга келиб ўсиши сусаяди, тери ва кўз шиллик каватларида сарғайиш, безовталаниш, камқонлик белгилари, спленомегалия, жисмоний ва жинсий ривожланишдан орқада қолиш ҳолатлари яққол намоён бўлади. Иккиламчи инфекциялар юзага келиш хавфи ортади ва қон қуйиш зарурияти пайдо бўлади [47].

Умумий қон таҳлилида гемоглобин кўрсаткичи 30 - 50 г/л гача, эритроцитлар сони $2.0 \cdot 10^{12}$ г/л гача, ранг кўрсаткичи 0.5 гача камаяди. Ретикулоцитлар миқдори 2.5 - 4% гача ортади. Қон суртмасида эритроцитлар морфологияси қуйидагича намоён бўлади: микроцитоз, гипохром, полихромазия, пойкилоцитоз ва нишонсимон шакл. Қон биокимёвий таҳлилида боғланмаган билирубин фракциясининг, зардобдаги темир миқдорининг ошиши гомозиготали β - талассемиянинг характерли хусусияти ҳисобланади. Беморларнинг умр давомийлиги 5 - 8ёшгача давом этади [16, 20, 44, 48].

Гемопозитик суяк илиги кескин гиперплазияси скелет суякларида ўзгаришга олиб келади. Рентгенограммада бош суягида гумбазсимон деярли квадратсимон бош, фронтал ва париетал суякларда ташқи пластинка бўйлаб қалинлашуви натижасида «сочли бош» ёки «нинали периостоз» симптоми кузатилади [16, 15, 28, 29].

Юз суякларида юқори ва пастки жағ тишларининг жойлашувидаги бузилиш, кўз бўшлиғининг торайиши, бурун юқори қисми яссиланиши, ёноқларнинг бўртиб чиқиши (талассемик юз) беморларга ўзига хос кўриниш беради [15, 16, 13].



1.2-расм Talassemic habitus

Сурункали камқонлик сабабли гемопозтик суяк илигида кескин гиперплазияланиш (гемопознинг 20 баробарга ортиши) ва экстрамедуляр кон ҳосил қилиш ўчоқларининг пайдо бўлишига олиб келади. Суяк илигида сидеробластлар таркиби ошади [16, 37, 43, 44].

Доимий равишда жуда кўп миқдордаги аномал эритроцитларнинг талок синусоидлари орқали ушланиб қолиши, яққол гемолизга учратилиши туфайли спленомегалия ва гиперспленизм (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) келиб чиқади. Аксарият бемор болаларда кўрсатма бўйича спленоэктомия амалиёти бажарилади. Талок қанчалик зарурий орган бўлмасин спленоэктомия бир қанча асоратларга олиб келмасин, гарчи камқонликнинг баъзи кўринишларини камайтиради [6, 15, 32, 16, 17].

Демак, β - талассемия пролифератив касаллик бўлиб, унда самарасиз эритропоз глобин занжирларининг синтезидаги мувозанат бузилишидан юзага келади. Шундай қилиб, талассемия глобин занжирларининг синтезида миқдорий ўзгаришлар билан кечадиган ирсий касалликларнинг гетероген гуруҳи бўлиб, суяк илигидаги самарасиз эритропоз ва периферик қондаги эритроцитларнинг гемолизи билан ажралиб турадиган касаллик сифатида тавсифланади [31, 34, 37]

Талассемик синдромларнинг жорий таснифи молекуляр-генетик маълумотларга асосланади. Ҳозирги вақтда талассемиянинг қуйидаги шакллари ажратилади:

I. α -талассемия.

1. Hb Bart's гемоглобинопатияси ёки α -талассемик ҳомила томчиси (генотип--/--).

2. Гемоглобинопатия Н (генотип--/- α ёки --/ α □ α).

3. Энг кичик белгилар билан α -талассемия (генотип--/ $\alpha\alpha$, ёки - α / α □ α , ёки α □ α / α □ α).

4. Номсиз ташувчи (генотип $\alpha\alpha$ / α □ α , ёки - α / $\alpha\alpha$).

II. β -талассемия.

1. Катта шакли.

2. Оралиқ шакли.

3. Кичик шакли.

III. Талассемиянинг кам учрайдиган шакллари.

1. $\delta\beta$ -талассемия.

2. Hb Lepore.

IV. Наслий персистирловчи фетал гемоглобин.

V. Аралаш шакли [37].

1.4. ТЕМИР АЛМАШИНУВИ ВА ГЕМОСИДЕРОЗ ТУШУНЧАСИ

Темир (Fe) – инсон организмидаги энг муҳим микроэлементлардан бири бўлиб, ер юзида Fe миқдори тахминан 4% ни ташкил қилади ва барча кислородга бой муҳитда яшовчи организмларнинг ҳаётида ажралмас рол ўйнайди. Тарқалиши бўйича кислород, кремний, алюминийдан кейинги 4 - ўринда туради ва унинг аҳамияти биринчи мартаба юнон мифологлари томонидан аниқланган [29].

Fe нинг асосий функциялари: кислородни ўзига бириктириш, узатиш ва захира ҳолда сақлаш, ҳужайра ДНК синтезида қатнашиш, бевосита ва билвосита оксидловчи энергия функциясини амалга ошириш ҳамда токсинларни инактивация қилишдан иборат. Танадаги нормал Fe алмашинуви камқонлик ва эрта кексаликнинг олдини олувчи табиий химоядир. Организмда темир миқдорининг камайиши ёки ортиши эса маълум патологик жараёнларнинг ривожланишига олиб келади [10, 14, 37, 40].

Ортиқча темир юкининг шаклланиши қуйидагиларга боғлиқ:

- Fe элементини ишлаб чиқариш ёки организмдан чиқариб ташлашни тартибга солувчи механизмларнинг дастлабки йўқлиги;
- Fe емирилишини бошқарувчи оксиллар популяциясида ген мутациясининг тўпланиши;
- трансфузион терапия яъни кўп миқдорда қон қуйиш;
- Fe моддаси мавжуд бўлган маҳсулотларни асоссиз ва бошқармасдан истеъмол қилиш;
- сурункали алкоголизм;
- гормонлар нисбатининг бузилиши [35].

Трансфузион терапия - 1мл «ювилган тоза» эритроцитлар (гематокрит 100%) трансфузияси натижасида инсон танасига 1.16мг темир моддаси киритилади. Шунингдек қўшимча эритмаларни ўз ичига олган ҳар 1мл эритроцит массасидан (гематокрит 60%) 0,7 мг темир қўшилади. Агар тўлиқ қон қуйилса (гематокрит 35%) 1мл донорлик қонида 0,41 мг темир моддаси бўлади. Организмдаги темир юкини ҳисоблашда қон қуйилиши билан тайёрланган эритроцитлар массасини ва унинг гематокрит ҳажмини билиш ёки маҳаллий қон банки томонидан тайёрланган қон маҳсулотлари (ўрта гематокрит) ҳақида барча маълумотларни билиш зарур. β - талассемияни даволаш учун тавсия этилган трансфузион схемадан фойдаланганда, 1кг тана вазнига 100 - 200мл қуйилади бу йилига 1кг тана вазнига 116 - 232мг темир ёки суткасига 0.32-0.34мг/кг ни ташкил этади. Мунтазам эритроцитлар

массасини киритиш ХТ бошланмагунга қадар организмда темир захирасини кўпайтириб боради, масалан: ҳар йили 6500мл «ювилган тоза» эритроцитларни олган беморлар танасида 7.5 гр темирни ушлаб қолади [44, 50, 14, 15, 16, 40, 41].

1.2 жадвал ХТ ўтказилмаган шароитда темир моддаларининг ўсиши [21, 44].

	Тана вазни		
	35кг	50кг	65кг
Трансфузион қоннинг умумий ҳажми (гематокрит 60%) мл	5830-11 700	8330-16 600	10 800-21 700
«Ювилган» эритроцитлар умумий ҳажми, мл	3500-7000	5000-10 000	6500-13 000
Трансфузия давомида темирнинг йиллик юки, гр	4.1-8.1	5.8-11.6	7.5-15.1

Темир юқори реактивликка эга бўлиб, унинг маълум метаболизми бузилиши билан боғлиқ клиник шароитларда кислотали (Fe^{+3}) шароитдан оксид (Fe^{+2}) ҳолатига осонгина ўтказилади. Одатда соғлом одамларда плазмадаги темир трансферрин каби транспорт оксиллари билан боғланган ва шунинг учун ҳавф туғдирмайди. Аммо, темир ҳаддан ташқари юкланганда, темирни боғлаш қобилияти функцияси ҳужайра ичида, ферритинда ва ҳатто плазма таркибида бузилади, ҳужайра ва плазмадаги темирни боғлаш учун молекулалар етарли бўлмайди. Натижада юзага келадиган эркин темир организм аъзо ва тўқималарига ўтиради, ҳужайра ўлимига ва фиброзиш ривожланишига олиб келадиган кўплаб молекулаларга, жумладан мембрана липидлари, органеллалари ва ДНК структураларига зарар келтиради. Натижада оксил билан боғланмаган эркин темир аъзо ва тўқималарга зарар етказди токи ХТ бошланмагунга қадар [37].

Талассемиянинг энг оғир асоратларидан бири организмда иккиламчи тарзда ортиқча темирнинг йиғилиши яъни гемосидероздир. Касалликда эритропоезнинг кучайиши туфайли ошқозон-ичак трактидан темирнинг сўрилиши ортади. Бундан ташқари ҳар бир киритилган эритроцитар масса орқали беморларга қўшимча 200мг темир моддаси қўшилади. АҚШда

талассемия беморларига ҳар 2 - 5 ҳафтада гемотрансфузия амалга оширилади, шунинг учун темирнинг ортиқча юкланиши кутилган complicationдир, бу эса тегишли мониторинг ва даволашни талаб қилади [14].

Ортиқча темир юки – мунтазам равишда эритроцитар масса қабул қиладиган ирсий ёки орттирилган камқонлиги бор бўлган беморлар учун катта муаммо ҳисобланади. Нормал физиологик ҳолатда организмга темир кириши ва чиқиши мувозанатлашган – 1 мг/кунига. Бир доза эритроцитар масса ўзида тахминан 200 – 250 мг темир моддаси сақлайди, бу нормадан 20 марта ортиқ бўлиб суткалик темир нормаси 1 - 2мг. Маълумки, талассемия касалларига 1ойда 2 - 4 марта эритроцитар масса қуйилади ва бу йил давомида 5000-10 000 мг, кунига 0,3 – 0,6 мг/кг темир тўпланишини тасдиқлайди. Трансфузия натижасида ҳар куни 0,3 – 0,6 мг/кг темир киради. Бундай вақтда сурункали ҳар ой олиб бориладиган гемотрансфузия катталарда 1,0 - 1,5 г, болаларда 0,5 - 1,0 г ортиқча темирни тўплаб боради [87, 40].

Fe молекула шаклида глобин оксилнинг таркибида бўлади ва бу оксил гемоглобиннинг ажралмас таркибий қисмидир. Оксил умумий синтезининг камайиши ва α - занжир билан ўрин алмашиши сабабли эритроид хужайраларда кўп миқдорда Fe йиғилади [29, 30].

Бошқа барча тирик организмлар каби инсон танасида ҳам ортиқча темирни чиқариб ташлаш учун механизмлар йўқ. Бундан ташқари, талассемия ва бошқа камқонликларда самарасиз эритропоэз эритробластлардаги GDF15, TWSGI оксиллар продукциясини оширади ва гепсидин синтезини ингибирлайди, натижада темир сўрилиши кучаяди [95,40].

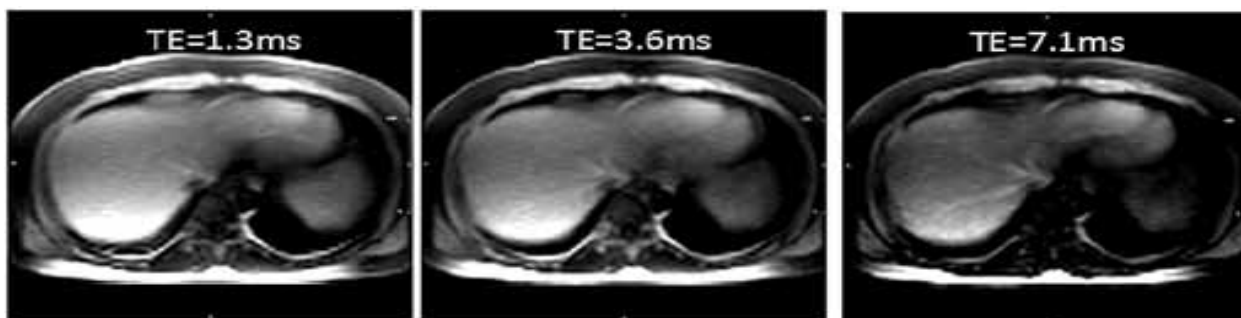
Ушбу элементнинг танадаги нормал қиймати чегараланган ва ҳаётийликни сақлаб қолиш учун қабул қилиш ва йўқотиш ўртасидаги мувозанат муҳимдир. Бу мувозанатнинг иккиламчи тарзда бузилиши яъни ортиқча тўпланиши гемосидероз деб аталади [37].

Гемосидероз - бу организм аъзо ва тўқималарида темир моддасининг иккиламчи тарзда ортиқча йиғилиши бўлиб, ҳаёт учун хавфли ҳолат ҳисобланади. Организмдаги қайси аъзода темирнинг кўп тўпланишига қараб ўша орган тўқима хужайралари нобут бўлади ва нормал иш фаолияти бузилади. Камқонлик бу ҳолатни янада оғирлаштиради. Беморларга қанча кўп миқдорда қон қўйилса шунча тез гемосидероз ривожланади. Беморларда эритроцит массанинг қўлланилиши ва ошқозон-ичак тизимидан темирнинг абсорбциясини ошиши организмда темирни ортиқча миқдорда ушланиб қолишини ва органларда темирнинг тўпланишини янада кучайтиради [47, 44, 86, 66].

Гемосидероз патофизиологиясида элементар темирнинг ортиқча қисми липид пероксидацияси учун катализатор сифатида ишлайди, бу эса темир йиғиладиган органларда коллаген ҳосил бўлиши ва фиброзланишга олиб келади. Хужайра ДНК сига тўғридан-тўғри зарар етказиши, карциногенез механизмларини ишга туширади. Ретикулоэндотелиал тизимнинг хужайраларида дастлабки чўкишдан кейин, темир тўпланиши жигарга бириктирилади. Коллаген шаклланиши ва портал жигар фибрози трансфузион гемосидероз ривожлангандан бошлаб 2 йил ичида пайдо бўлади. Жигарда темир концентрацияси 50 - 100 марта тезлашади, чунки темир ферритин ва гемосидерин шаклида гепатоцитларга чўқади. Дастлабки босқичларда темир бирикиши асосан перипортал хужайраларга, айниқса периканаликуляр ситоплазма лизосомаларида пайдо бўлади. Кейинчалик перилобуляр фиброз ривожланади ва темир ўт пуфагининг эпителиал хужайраларида ва Купффер хужайраларида йиғилади. Темирнинг босқичма-босқич тўпланиши функционал бузилишга, гепатомегалияга, фиброзланишга ва охир оқибатда цирроз ҳамда жигар етишмовчилигига олиб келади [37, 16, 22]. Маълум бўлишича, жигарда йиғилган темир моддасида пероксидланиш маҳсулотини юзлаб марта тезлаштиради ва гепатоцеллюлар саратон ривожланиш ҳавфини оширади [29].

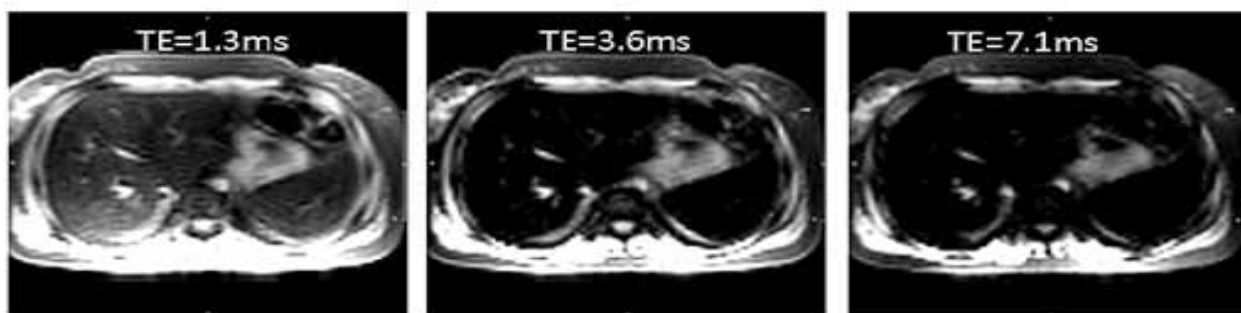
Жигарда темир концентрацияси (LIC-liver iron concentration) – одам организмидаги ортикча темир микдорини энг тўғри баҳолаш усули [54, 40]. Эритроцитар массани мунтазам равишда қабул қилган беморларда ҳар йили жигарда LIC бир мунча оптималдир.

А. Печень с нормальным содержанием железа



$T2^* = 15.7$ мсек или $R2^* = 63.7$ сек⁻¹ или LIC = 1.3 мг Fe/г сухого вещества

Б. Печень с тяжелой перегрузкой железом



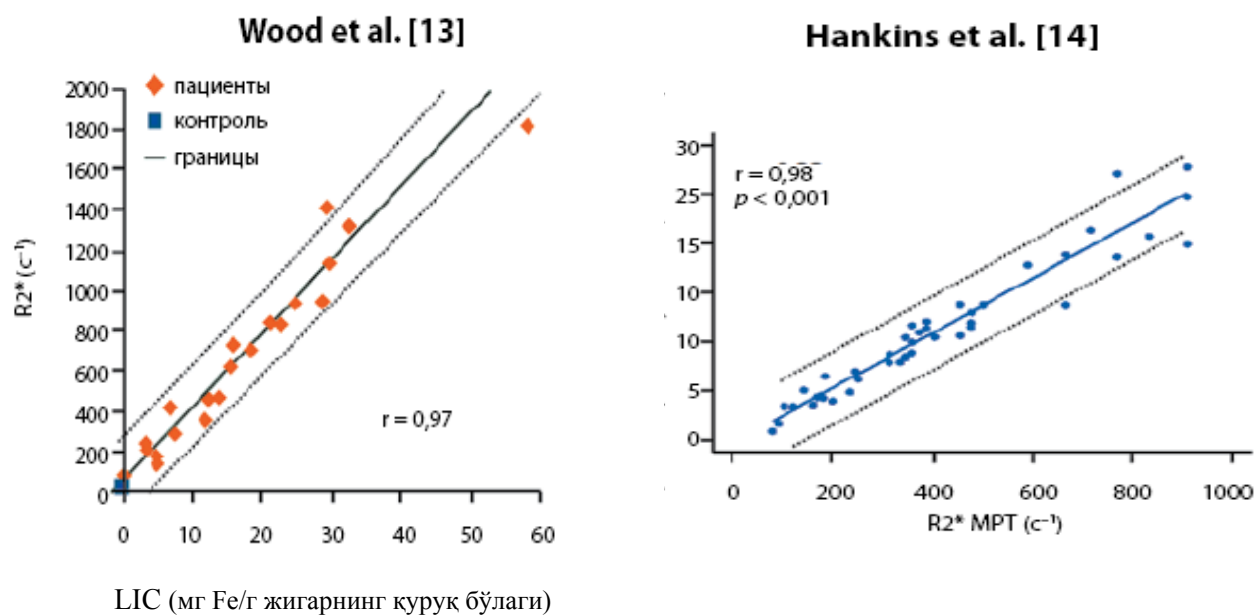
$T2^* = 1.1$ мсек или $R2^* = 909$ сек⁻¹ или LIC = 25.0 мг/г сухого вещества

1.3-расм. МРТ ёрдамида LIC ўлчами (Доктор Juliano de Lara Fernandes томонидан такдим этилган расм, Inst Ensino ва Pesquisa Xose Mishel Kalaf Campinas, Brazil) [40].

Одатда, LIC - жигарнинг 1г куруқ моддасида - Fe 1,8мг дан ошмайди, клиник кўринишсиз наслий гемохроматоз касаллигида жигарнинг 1г куруқ моддасида 7мг Fe бўлади. Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики жигар функцияси бузилишлари [71] ва жигар фиброзида [54] LIC (жигарнинг 1г куруқ моддасида >15мг Fe) юқори корреляцияси ёмон прогнозга олиб келади [96]. Жигардаги жуда юқори темир концентрацияси эса трансферрин билан боғланмаган темир (NTBI) ҳисобига бўлиб, NTBI барча орган ва тўқималарга ҳам зарар келтиради. Жигар биопсияси LIC ни – сифатли, сезгир ва аниқ ўлчаш имконини берувчи амалиётдир. Инвазивликка қарамасдан

тажрибали шифокор томонидан бажарилган жигар биопсиясида асоратлар кам бўлади [55]. Биоптат ўлчамининг етарли олинмаслиги (< 1 мг курук оғирлик, < 4 мг нам оғирлик ёки $< 2,5$ см узунлиги) ёки нотекис темир таксимотида, айниқса жигар циррози мавжудлигида тадқиқот натижалари етарли бўлмайди [97]. Бундай вақтда LIS ни магнит – резонанс - томография (МРТ) орқали ҳам текшириш мумкин.

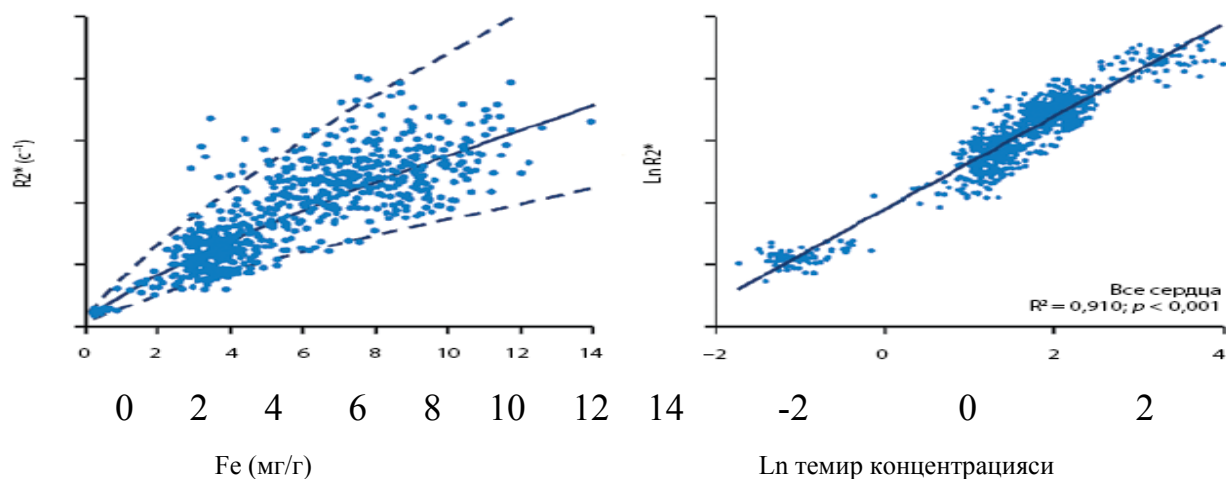
$T2^*$ - бу миллисонияларда ўлчанадиган сигналнинг учдан икки қисмини акс эттирадиган вақт (мс). Темир концентрациясининг ортиши билан $T2^*$ камаяди, унинг қайтиб келиш қиймати - $R2^*$ ($1000/T2^*$) - s^{-1} да ўлчанади. Биопсия намуналарида темирни тўғридан-тўғри аниқлаш орқали олинган LIS натижалари билан $T2^*$ жигари билан боғлиқ бир нечта натижалар чиқарилган (тадқиқотлар 1,5 Тл сканерларда ўтказилди) [100, 74, 40].



1.4-расм Тўғридан-тўғри LIS ўлчами билан ўзаро боғланиш $T2^*$ (1,5 Тл сканердан олинган маълумотлар)

Темирнинг юракда тўпланиши аритмияларни ривожлантиради ҳамда юракда - кардиомиопатия ва юрак етишмовчилигига олиб келади. Талассемия билан касалланган беморларда юрак-қон томир асоратлари беморларни бевақт ўлим ҳавфини 35 баробарга оширади [18, 43].

MPT (T2* миокард) - орқали миокарддаги темир таркибини баҳолаш қўшимча ўрганиш ва стандартлаштиришни талаб этади. Ушбу усулни тасдиқлаш бўйича нашр этилган тадқиқотлар T2* миокардни аутопсия материалида миокарддаги темирнинг кимёвий ҳолатини аниқлаш билан аниқ боғлиқ эканлигини кўрсатди. [58, 40].



1.5 - расм T2* миокардни темир билан боғлиқлиги [58].

T2* миокардни < 20 мс га қисқариши (бу миокарда темирнинг тўпланиши меъёрдан юқори эканлигини акс эттиради) юрак чап қоринчаси қисқариш фракциясининг (ЧҚҚФ) камайишига ассоцирланган. T2* миокардли беморларда 10 – 20 мс - 10% эҳтимоллик; 8 – 10 мс - 18% эҳтимоллик; 6 мс - 38% эҳтимоллик ва 4мс - 70% гача ЧҚҚФ нинг камайиши кузатилади [53, 99]. Шундай қилиб, T2* миокард ЧҚҚФ ни камайтириш ҳавфи юқори бўлган беморларни аниқлаб беради ва улар билан ХТ ни интенсифиция қилади [84, 66]. 2 - жадвалда T2* миокардининг турли даражадаги миокард темирдан юқори бўлган қийматлари кўрсатилган [52, 99]. Оптимал даражада T2* режимида бажарилган MPT бир вақтнинг ўзида жигар ва миокарддаги гемосидерозни баҳолаш имконини беради. [69]. Миокарддаги темир миқдори зардобдаги ферритин ва жигардаги темир концентрациясига боғлиқ эмас [83, 53]. Шунинг учун, гемосидероз ташхиси кўйилган

беморларда T2* миокардни ўрганиш ҳар йили зардобдаги ферритин ва LIC концентрациясига қарамасдан амалга оширилиши керак.

1.3-жадвал. T2* миокард ва миокарддаги темир юки даражаси [40].

T2* миокард, Mc	R2* миокард, с-1	MIC, мг Fe/г қуруқ маҳсулот	Темир юки даражаси
≥ 20	≤ 50	≤ 1,16	темир юки йўқ
10–19	51–100	1,17-2,71	ўртача оғир даражадаги темир юкки
< 10	> 100	> 2,71	оғир даражадаги темир юкки

Эслатма. MIC (myocardial iron concentration) –миокарддаги темир концентрацияси

Бундан ташқари ошқозон ости беши, қалқонсимон без, гипофиз ва бошқа эндокрин безларда темирнинг тўпланиши гипофиз функцияси бузилиши беморларнинг ўсишдан орқада қолишига, балоғатга етишнинг кечикишига ва жинсий етишмовчиликка, буйракда - буйрак етишмовчилиги; суяк системасида - остеопороз, остеомаляциялар, экстремедуляр қон ишлаб чиқариш ўчоқлари пайдо қилади [33, 44, 15]. Талассемия касаллигини ҳамда унинг асоратларини замонавий ва адекват даволамаслик беморнинг аҳволини оғирлаштириб нобут бўлиш ҳолатигача олиб келади [43, 44, 37].

Кўпгина талассемия беморлари ва наслий камқонлик (Даймонда – Блэкфан, Фанкони, сидеробласт камқонлиги, парциал аплазия) ларда донор эритроцитлари трансфузиясини мунтазам равишда қўллаш терапиянинг асосий қисмидир [44, 16, 19].

Гемосидероз яъни темир юки синдроми организмдаги элементар темирнинг миқдорий ўсишига, орган ва тўқимларга зарар етказилишига олиб келадиган патологик ҳолат. Бугунги кунда гемосидероз турли касалликларга ва шароитларга олиб келадиган кенг тарқалган ҳодиса. Гемосидероз оғир темир юки бўлган касалликларнинг классик намунаси ҳисобланади. Гемосидерознинг клиник кўриниши биринчи марта 1865 - йилда Trousseau

томонидан таърифланган ва бу касалликка «бронза диабет» деб ном берилган. Бу генетик жиҳатдан аниқланган касаллик бўлиб, у 1000 нафар европаликнинг 8 нафарида рўйхатга олинган. Кўриб чиқиш натижалари HFE - гени мутацияларини Шимолий Европада 10-17% тарқалганлигини кўрсатади [40, 37, 44, 22].

Беларусия Миллий Фанлар Академиясининг Цитология ва Генетика Институтлари мутахассислари томонидан олиб борилган изланишлар натижасида Республиканинг маҳаллий аҳолисида HFE-гени мутациясининг тарқалиши маълум бўлди. Хавфли генотипларни ташувчиларнинг жамми частотаси 4,5% ни ташкил этади. Ҳар 22 Беларусиялик мутант HFE-гени ташувчиси бўлиб, бу темирнинг ҳаддан ташқари кўп тўпланишини келтириб чиқаради [37].

Ҳозирги кунда гемосидероз ташхиси темир моддаси алмашинуви ҳолатини тўлиқ биокимёвий, морфологик ва молекуляр генетик текширувларга асосланган, темир метаболизмининг клиник амалиётда серологик параметрлари тўлиқ аниқлашдан бошланади: трансферрин, ферритин ва зардобдаги темир миқдори асосий диагностик параметрлардир [28, 37, 38].

Ферритин - эритропоз учун зарур бўлган осон эрувчан, темир мобилизациясида самарали темир ташувчи фермент. Ферритин кўрсаткичи натижаси организмда гемосидерознинг даражасини акс эттиради ва даво ҳамда прогноз мониторингини асосий тести бўлиб ҳисобланади. Соғлом одамларда қон таҳлилида нормадаги ферритин кўрсаткичи 10-120 нг/мл. Мониторинг усули сифатида ҳозирги кунга келиб энг оддий ва энг қулай усул-танадаги ортиқча темир билан боғлиқ бўлган ҳамда даволаниш ва касалликнинг давомийлиги жиҳатидан прогностик аҳамиятга эга бўлган ферритин кўрсаткичи аниқланади. Ферритин миқдорини 1000 нг/л даражасида сақлаш кардиоваскуляр туғруқ ва ўлим ҳавфини 2/3 қисмга камайтиради. Ферритинни 2500 нг/л миқдорида сақлаш қўшимча фойда келтиради [14, 30, 44].

Болтаева ва Абдуллаевнинг фикрига кўра, β - талассемия касаллигида темир билан тананинг ортиқча юкланиши ва ферментлар синтез қилиниши учун етарли даражада ишлатилмаслиги билан боғлиқ [29].

1.5. ТАЛАССЕМИЯ КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШДА ХЕЛАТОР ТЕРАПИЯНИНГ ЗАМОНАВИЙ ИМКОНИАТЛАРИ.

β - талассемия билан касалланган беморларни даволашда маълум прогрессларга қарамасдан, прогноз ёмонлигича сақланиб қолмоқда. Беморларнинг ўртача умр кўриш давомийлиги 8 - 10 йилни ташкил этади [29].

Шифокор Nuabers томонидан (1983 - й) талассемия: камқонлик билан кечувчи касаллик эканлигини ва доимий қон қуйиб туриш бирдан - бир даво чораси эканлигини айтиб ўтган [16, 29].

β - талассемияни даволаш асослари узок йиллар давомида гемотрансфузия яъни ювилган ёки музлатилган қон ва қон препаратларини қуйишдан иборат бўлган [15, 22, 37, 44].

Гемотрансфузион даволаш. XX асрнинг 60 - йилларида Т.У. Wolman доимий гемотрансфузияга мухтож талассемия беморлари учун гипертрансфузион назоратни таклиф қилди ва гемоглобиннинг миқдорини мунтазам равишда 100 г/л дан баланд ҳолатда ушлаб туриш керак эканлигини эътироф этди [29].

Дунёдаги айрим мамлакатларда қабул қилинган интенсив трансфузия дастури ёки гипертрансфузия тартиби қон қуйишнинг «зарбаси» ни қўллашни ўз ичига олади. Биринчидан, улар гемоглобин миқдорини қисқа муддатда (2 - 3 ҳафта ичида 8 - 10та гемотрансфузия курси) 120 - 140 г/л га оширишга ҳаракат қиладилар, сўнгра қон қуйиш жараёни ҳар 4 ҳафтада 20 мл/кг бемор оғирлиги билан такрорланади. Бу гемоглобинни 100 г/л дан кам бўлмаган даражада сақлаб туришга имкон беради. Агар бундай дастур эрта

ёшда бошланган бўлса, боланинг ўсиши ва ривожланиши нормага яқин бўлади. Спленомегалия нисбатан кечроқ юзага келади ва юракдаги асоратлар кам учрайди. Аммо бу терапиянинг ноҳўя таъсири ҳар бир доза қон билан организмга ортиқча темир киришидир. ХТ билан ортиқча темирни олиб ташлаш муҳимдир, чунки йилига гематрансфузия орқали 3 - 4гр ортиқча миқдорда темир йиғилади [37, 22].

R. D. Propper ва бошқ. (1977) β - талассемияли беморларни даволаш учун «супертрансфузия» режимини таклиф қилган ва гемоглобин концентрациясини 120г/л дан юқори даражада сақлаш муҳимлигини эътироф этган. Бироқ бир қанча муаллифлар беморнинг гемоглобин концентрацияси 120 г/л дан юқори бўлса ва натижада бундай даволаниш учун асос сифатида темирнинг ошқозон-ичак тизимидан сўрилишининг пасайиши эритропознинг бостирилишини ҳисоблайди. «Супертрансфузия» режимида 3 - 4 ҳафта ичида ҳар бир килограмм тана вазнига 10 - 20 мл эритроцитар масса қуйилди. Натижада темирнинг сезиларли даражада тўпланиши қайд этилди [29].

Кўпгина муаллифлар организмда темирнинг ҳаддан ортиқ даражада юкланишига олиб келмайдиган ва одатдаги ривожланиш даражасини тўлиқ таъминлайдиган энг яхши оптимал гипертрансфузион режимни ҳисоблаб чиқишган [73].

Талассемия касаллигини даволаш одатда посттрансфузия даражасини сақлаб туриш учун умр давомида, одатда ҳар 2 - 5 ҳафта давомида мунтазам қон қуйишни ўз ичига олади. Қонни беморлар соғлигини ҳимоя қилиш учун эҳтиёткорлик билан танланган, соғлом, мунтазам, ихтиёрий, ундирилмаган (бепул) донорлар билан таъминлаш ва маҳсулот сифатини кафолатлайдиган текширувлардан ўтказилган, ихтисослаштирилган, қайта ишланган ва махсус сақланган миллий қон қуйиш марказларидан олиниши керак [22, 36, 44, 37].

Шундай қилиб, β - талассемия бўлган беморларга ҳаёт давомида кўп марта қон қуйиш терапиянинг асоси бўлган, аммо гемотрансфузия билан етарли даволанган беморларда асосий муаммо бу - миокардга темир

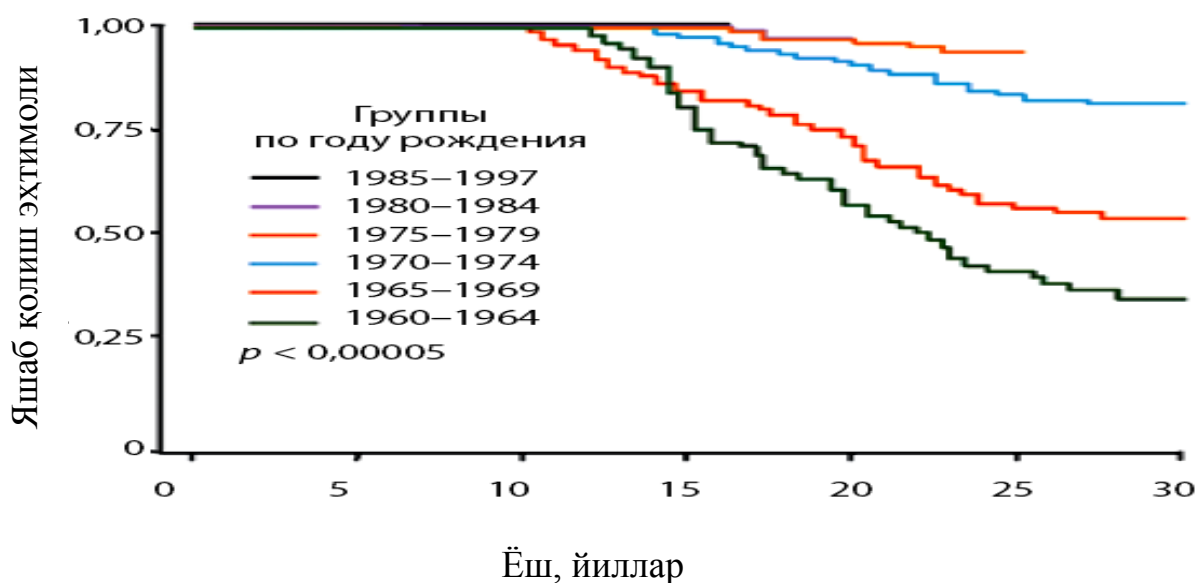
бирикиши натижасида юрак етишмовчилиги, жигар етишмовчилиги ва эндокрин касалликлари бўлган [44, 22, 68, 63].

Органлар ва тўқималарда темир йиғилишининг асосий сабаблари самарасиз эритропоэз, ошқозон ичак тизимидан темир сўрилишининг сусайиши ва мунтазам равишда қон қуйишнинг мавжудлигидир, шунинг учун оптимал даволаш нафақат камқонлик билан курашиш, балки ички аъзолардаги ортиқча темирни чиқаришдан ҳам иборат [14, 22, 27, 16, 44, 72].

β - талассемияни даволашда органлардаги гемосидерозни назорат қилиш мақсадида беморларга хелатор терапия (ХТ) тавсия этилди.

XX асрнинг 70 - йилларида беморларда гемосидерозни камайтириш мақсадида тиббиёт амалиётида ХТ тушунчасининг киритилиши ва Дефероксамин (ДФО), Деферазирокс (ДФХ ёки Эксиджат) ва Деферипрон (ДПО) препаратлари билан мунтазам даволаш ўлим даражаси кескин пасайтирди [40, 37, 44, 38].

Хелаторлар - бу дори препаратлари ортиқча эркин темирни ўзига бириктириб олади ва организмдан чиқариб ташлайди. Замонавий концепцияга мувофиқ, регуляр эритроцитар масса қабул қиладиган беморларда хужайра ичи ва хужайра ташқарисидаги (NTBI) токсик темирни, организмдаги темир захирасини камайтириш ва орган тўқималарга қайта тикланадиган зарарни олдини олиш мақсадида ХТ ишлаб чиқилган. ХТ бошлашдан ёки ўзгартиришдан олдин жигар ва миокарддаги темирнинг ортиқча юкини баҳолаш керак. 1960-1990 йилларда туғилган беморларда асосан темир кардиотоксиклигини пасайтириш туфайли омон қолишнинг изчил ўсишини таъминладилар. Самарали натижани оптималлаштириш учун ҳафтасига 5 мартадан кам бўлмаган тарзда ДФО дан қабул қилишни назорат остида амалга оширган [37].



1.6-расм β -талассемия беморларнинг умр кўриш давомийлиги [56, 40]

Шунингдек, ички аъзоларнинг (жигар, миокард, эндокрин безлар, буйрақлар) функцияларини ўрганиш [70, 75, 40], касалликнинг прогнозини баҳолаш (масалан: МДС юқори ҳавфида ХТ бошлаш самарасиз), бола ўсиши, ривожланиши ва ҳомиладорлик даврида ХТ нинг таъсир ҳавфини аниқлаш зарур [90].

1.4-жадвал Темир юки даражасини баҳолаш [40].

Оғирлик даражаси	ЗФ, мкг / л	ЛС, мг Fe / г жигарнинг қуруқ моддаси	T2* миокард, мс
Темир юки йўқ	< 250–350	< 1,8	≥ 20
Енгил	< 1000	2–7	14–20
Ўрта оғир	1000–2500	7–15	8–14
Оғир	> 2500	> 15	< 8

Организмдаги темирнинг муайян миқдорини маълум даражада сақлаганда ўлимга олиб келадиган асоратларнинг ҳавфи ҳам камаяди. Гарчи гемосидероз асоратларининг ўсиши камайсада, айрим оптимал терапия олиб борилаётган беморларда ҳали ҳам оғир асоратлар учрайди. Ҳозирги кунда бундай беморларда фарзанд дунёга келтириш ёки жинсий ривожланиш билан боғлиқ бўлган асосий ва иккинчи даражали муаммолар етакчидир. Бундан

ташқари, беморларнинг жуда катта қисмини гипогонадизм ва остеопароз муаммолари безовта қилади. Бу токсикликни кучайтирмасдан замонавий ХТ режимини янада такомиллаштириш зарурдир [85, 37].

Кўрсатма:

А. Абсолют:

1) темирнинг оғир юки:

- ЗФ > 2500мкг/л;
- LIC > 15 мг Fe/г жигарнинг куруқ моддаси;

2) юракнинг жиддий зарарланишида:

- юрак ритм бузилишининг ўсиб бориши;
- юрак етишмовчилиги (ЧҚҚФ ни камайтириш).

Б. Қўшимча:

- ДФО мунтазам тери ости инфузиялари ёки доимий равишда ёмон мувофиқлиги билан боғлиқ қийинчиликлар;
- ҳомиладорликни режалаштираётган беморлар;
- гемопозетик хужайра трансплантациясини режалаштираётган беморлар;
- вирусли гепатит С нинг фаол давридаги беморлар [40].

Бундай даволанишнинг асосий мақсади - организм учун темирнинг нормал кўрсаткичига эришиш, аммо терапия жуда секин боради чунки темирнинг фақат кичик қисмини олиб ташлаш мумкин. Шунинг учун агар беморда темирни ҳаддан зиёд кўпайтирилса, унда ҳатто энг интенсив даволаниш билан бирга, унинг танасида темир даражасини пасайтириш учун ойлар ҳатто йиллар талаб этилади [40].

Трансфузияга боғлиқ бўлмаган беморларда ЗФ > 600мкг/л бўлганда, трансфузияга боғлиқ беморларда эса ЗФ > 1000мкг/л бўлганда (анамнезида 10-20 та эритроцитар масса қабул қилган) ХТ бошлаш тавсия этилади. ДФО фониди ЗФ концентрацияси 500мкг/л гача (ДФО ёки ДПО да - 1000мкг/л гача) пасайганда ХТ тўхтатилади [21, 37].

Дефероксамин (ДФО) – энг кўп ишлатиладиган ва синовдан ўтган ХТ препарати. Тегишли дозаларда мунтазам қўлланилганда гемосидероз ва унинг асоратлари камайиши тасдиқланган [22, 37].

ДФО парентерал (тери остига ёки томир ичига) юбориш учун мўлжалланган ва жуда қисқа ярим умрга эга препарат. Шунга кўра, терапевтик самарага эришиш учун ДФО ҳафтада 5 - 7 кун давомида узок муддатли (8-12 соат) қўлланилади, бу эса беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада бузади ва кўпинча даволанишни рад этишга сабаб бўлади. Болалар учун стандарт доза 20 - 40 мг/кг/кун ва катталар учун 40 - 50 мг/кг/кун, препарат тери остига ҳафтасига 5 - 7 кун 8 - 12 соат инфузия шаклида киритилади (1.5 - жадвал).

1.5 - жадвал ДФО дозасини танлаш [87, 69, 57, 40, 27].

Ҳолати	Таъсири
ЗФ \geq 1000 мкг/л, ёки ЛИС $>$ 3,2мг Fe/г жигарнинг қуруқ массаси ёки ёши \geq 3 ёш (6-12 ойлигидан регуля р трансфузия)	ДФО ни 25–30 мг/кг, 5 марта ҳафта давомида
ЗФ камайса $<$ 1000 мкг/л ёки ЛИС 3,2–7 мг Fe/г жигарнинг қуруқ массаси	терапевтик индекс* ни назорат қилиш
ЛИС камайса $<$ 3,2 мг Fe/г жигарнинг қуруқ массаси	Хелатор терапияни 6 ойга тўхтатиш
ЗФ ортса $>$ 2000 мкг/г ёки ЛИС 7–15 мг Fe/г жигарнинг қуруқ массаси	Дозани ошириш ёки инъекция тезлиги ДФО • терапевтический индексни $<$ 0,025сақлаш; • 5ёшгача доза ДФО – 35 мг/кг/кун гача; • бўй ўсиши тўхташига қадар доза ДФО – 40 мг/кг/кун гача; • катталар учун доза ДФО – 50 мг/кг/кун гача
ЗФ $>$ 2500 мкг/л, ёки ЛИС $>$ 15 мг Fe/г жигарнинг қуруқ массаси ёки юрак-қон томир асоратлари	ДФО 24-соат давомида томир ичига инфузия Препаратнинг максимал дозаси– 60 мг/кг/кун

*- терапевтик индекс:

$$\frac{\text{ўртача кунлик доза (мг/кг)}}{\text{ЗФ (нг/мл)}} = < 0,025$$

Адекват ХТ қабул қилувчи беморлар учун битта препаратни бошқасига ўзгартириш керак эмас [40].

ХТ нинг мақсади ДФО дан фойдаланган ҳолда терапевтик индексни доимий ушлаб туриш. (1.7-жадвалга қаранг) < 0.025 . Терапевтик индексни ушлаб туриш ХТ дан ортиқча фойдаланиш натижасида келиб чиққан токсикликни камайтиради, лекин клиник мониторинг ўрнини босмайди [40].

Болалардаги ХТ тамойиллари катталарникига ўхшашдир [57, 76, 61, 40]. Болаларда ДФО нинг бошланғич дозаси 20-30 мг/кг/кун; препаратнинг бола ўсишига таъсири ҳисобга олинган ҳолда, ДФО билан 3 ёшдан катта болаларда даволаш бошланади, бўй ўсишини назорати остида. Бўй ўсишининг секинлашиши шароитида ДФО дозасини камайтириш ёки бошқа хелатор препаратига ўтиш керак [81, 73, 40].

ДФО ҳомиладорлик даврида ишлатилиши мумкин бўлган ягона препаратдир [57]. ХТ ҳомиладорликнинг дастлабки уч ойлигида тўхтатилади, кейинги уч ойлигида янгиланади ва охириги уч ойлигида давом эттирилади. Туғруқга яқин камида 24 соат давомида 50мг/кг дозада ДФО нинг доимий томир ичига инфузияланиши, лактация даврида эса фақат стандарт дозада ДФО ишлатилиши давом эттирилади. ДФХ препарати ҳомиладорлик ва лактация даври давомида тўхтатилиши керак [40].

ДФО нинг асосий камчиликлари - бу препаратнинг нархи юқори эканлиги ва парентерал киритиш зарурияти бўлиб, препарат ўлчамининг катталиги сабабли ичаклар орқали ёмон сўрилади, шунинг учун асосий киритиш йўли тери ости ва вена ичига. ДФО эркин темир билан ферритин ёки гемосидерин эркин темирга боғланган каби боғланади ва трансферрин, гемоглобин ва бошқа темир сақловчи бирикмалардан темирни ажратмайди. ДФО бир молекуласи темир атомининг бир донасига боғланиб, физиологик рН да юқори даражада барқарор комплекс бирикма ҳосил қилади, шунда 1гр ДФО 93мг темир билан боғланади. Бироқ стандарт клиник фойдаланиш билан препаратнинг фақат кичик бир қисми (тахминан 10%) танадан ажралмасдан олдин темир билан боғланади. ДФО билан боғланган темир

деярли тенг равишда сийдик ва нажас билан чиқарилади, дори миқдорининг ортиши нажас орқали чиқарилиш фоизини оширади. Сийдикдаги темир моддаси макрофаклар томонидан физиологик ва патологик тарзда гемолизга учратилган эритроцитлардан ажралган бўлиб, жигар пуласидаги темир эса нажас билан ажратилади. (Hershko C., Rachnilewitz E., 1979; Pippard M. ва бошқ., 1982). [37, 77, 22].

ДФО плазмада қисқа муддат туради (бошланғич қиймати 0.3 соат), сийдик ва сафрога тезлик билан ажралади. Инфузияни тўхтатиб бўлгандан сўнг ДФО темир хелация жараёнини тўхтатади, ХТ инфузияси қанча узок давом этса, хелация жараёни ҳам самарали бўлади. Айниқса оғир гемосидерозли беморларда бу муҳимдир [80, 63].

ДФО киритгандандан сўнг чиқган темир миқдори қуйидагиларга боғлиқ: - киритилган доза: дори эритмаси ортиб борган сари темир экскрецияси ҳам ортади бироқ бу муносабатлар бир текис кечмайди, чунки боғланган темир препаратнинг нисбати ортиб бораётган дозада камаяди [22, 65, 80].

β-талассемия билан касалланган беморларни ХТ билан даволашда трансфузия миқдори темир моддасига етарли даражада бириктирилади. Ҳозирги вақтда ХТ дастлабки 10 - 20 та трансфузиядан сўнг ёки зардобдаги ферритин кўрсаткичи - 1000мкг/л ва ундан ошганда бошланади. ДФО ни 2 ёшга қадар белгилаш унинг токсиклигини оширади ва ўсишнинг кечикишига олиб келади. ХТ 3 ёшдан олдин бошланганда боланинг ўсиш ва суякнинг шаклланишини диққат билан кузатиш, агар зарурият туғилса ДФО дозасини камайтириш тавсия этилади [59, 50].

Стандарт тавсия этилган усул - инфузион насос ёрдамида 10% ли ДФО эритмаси билан 10 - 12 соат давомида тери остига секинлик билан киритилади. У организмдаги темир юкига ва беморнинг ёшига қараб ўрнатилиши керак. Болалар учун стандарт доза 20 - 40 мг/кг, катталар учун эса 50 мг/кг ҳафта давомида камида 5 кун 8 - 12 соатлик инфузия шаклида. Одатда, ўртача доза 40 мг/кг дан ошмаслиги керак [37, 40].

Ортиқча темирдан зарарланиш ҳолатларида ДФО нинг доимий инфузия кўринишида фойдаланиш тавсия этилади [1, 23, 29]. Кундалик томир инфузияси учун тавсия этилган доза 60 мг/кг дан кам ва кунига 100 мг/кг дан ортиқ эмас, давомийлиги камида 7 кун, лекин кўпи билан 14 кун (юрак дисфункциясининг мавжудлиги – максимал давомийлиги).

Узоқ муддатли томир инфузиялари жуда катта миқдордаги темир миқдорини камайтириш мумкин. Шунингдек, улар юрак вазифасини самарали тарзда оширадилар. Ушбу терапия сабабли иккиламчи инфекциялар ва тромбозлар пайдо бўлиши ва бир неча марказларда антикоагулянтлар тарқалади [102, 51, 94].

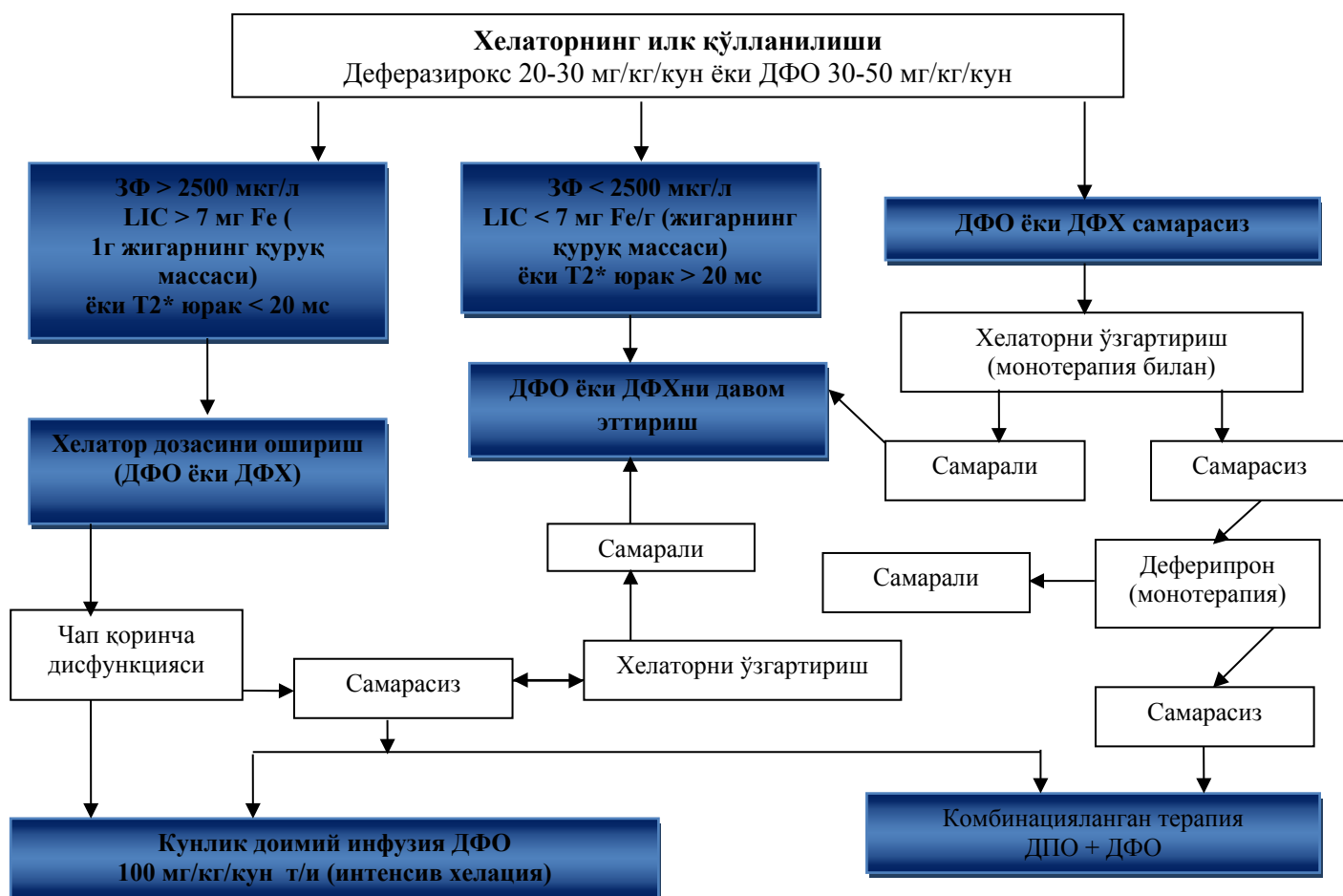
Дефезазинокс (ДФХ, Эксиджад) - перорал қабул қилинадиган хелатор препарат, унинг ярим умри 8-16 соат бўлиб, бу эса препаратни кунига бир марта қабул қилиш имконини беради. ДФХ кунига 20 - 30 мг/кг тана вазнига ДФО самарадорлиги билан ҳафтасига 5 кун давомида доимий инфузия шаклида 40 – 60 мг/кг дозада таққосланади. Клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ДФХ плазмадаги лабил темир токсиклигини назорат қилади ва жигар ҳамда юрак тўқималаридан ортиқча темирни олиб ташлайди [88, 101, 95].

Кўпгина мамлакатларда (Россия, АҚШ., Австралия, Буюк Британия, Туркия, Италия, Греция, Кипр ва бошқ.) гемосидерозни даволаш бўйича миллий тавсияларга мувофиқ биринчи даражали дори ДФХ дир [40].

ДФХ - препаратнинг дозаси терапевтик мақсадга асосланиб тайинланади: темирнинг нейтрал мувозанатини сақлаб қолиш ёки темир балансининг манфий мувозанатига эришиш, яъни темирни танадан фаол равишда чиқаришни таъминлаш [79].

ДФХ преперат III валентли Fe билан барқарор бирикма ҳосил қилади. Гемоглобин ва темир сақловчи ферментлар-ферритин, гемосидеринлардаги темир моддасини чиқариб ташлашга асосланган. Препарат темир билан ферриоксамин шаклида боғланади ва буйрақлар орқали чиқарилади шу сабабли сийдик қизил ёки қўнғир рангга киради [67, 62].

1.6-расм ХТ алгоритми [40].



Препаратнинг ярим давомийлиги 5 - 10 дақиқа бўлганлиги сабабли, мушак ичига ва томир ичига томчилатиб қисқартирилган дозаларда берилиши керак [60, 40]. Препаратнинг дозасини махсус шприцдан фойдаланиб узок муддатли кунига 10 - 12 соат тери остига юборилганда ушбу дори самарадорлиги ошади. Шу билан бирга, темирнинг сўрилиши кунига 15 - 60мг гача сусаяди [40, 56].

Темирнинг нейтрал балансини сақлаб қолиш учун ЗФ 800 - 1000 мкг/л га етгунга қадар препаратнинг дозасини 5 - 10мг/кг/кунга камайтириш тавсия этилади, ЗФ 500мкг/л камайиши билан, DFX ни тўхтатиш, ЗФ мониторингини давом эттириш ва препарат дозасини қайтадан янгилаш керак. Трансфузияга боғлиқ беморларда, қон қуйишни давом эттириш ёки гемосидероз клиникаси сақланиб қолар экан ХТ зарурияти давом этади.

Аллоген гемопозитик хужайра трансплантациясини кутаётган беморларда ХТ трансплантацияга қадар буюрилади. Трансплантациядан кейинги даврда ДФХ тайинланмайди, чунки иммуносупрессив терапия билан биргаликда ишлатилганда буйраклар учун токсиклилик даражаси ошиб кетади [93, 64].

ДФХ 2 ёшдан ошган болаларда қўлланилиши мумкин, чунки у ўсишга таъсир қилмайди. Болалар учун ДФХ нинг бошланғич дозаси - кунига 20 мг/кг/кун, агар керак бўлса, дозани кунига 5 мг/кг/кунгача кўпайтириш мумкин, максимал 40 мг/кг/кунга. ХТ нинг самарадорлиги ва хавфсизлиги катта ёшдагилар каби бир хил принципларга мувофиқ амалга оширилади [60].

Комбинацион терапия - организмдаги ортиқча темирни бартараф этишни жадаллаштириш учун икки хил темир хелаторларнинг бир вақтнинг ўзида ёки кетма - кет ишлатилиши. Комбинацияланган ХТ да препаратлар синергизми туфайли жигар ва миокарддаги темир миқдори, ЗФ кўрсаткичи пасаяди ҳамда эндокрин асоратлар ривожланишига тўсқинлик қилади [60,85].

1.6.жадвал. Комбинацияланган хелатор терапия. [69, 62, 73].

Йиғилган темир		Хелатор терапия режими
Юрак	Жигар	
T2* ≥ 20 мс	LIC ≥ 15 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40 мг/кг/кун тери остига 10–12 с, ҳафтада 2 кун +ДПО 75 мг/кг/кун ҳар кун ичишга
		ДФО 40 мг/кг/кун тери остига 10–12 с ҳафтада 2 кун + ДФХ 30 мг/кг/кун ҳар кун ичишга
	LIC 7–15 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40 мг/кг/кун тери остига 10–12 с ҳафтада 1 кун + ДПО 75 мг/кг/сут ҳар кун ичишга
		ДФО 40 мг/кг/кун тери остига 10–12 с ҳафтада 1 кун + ДФХ 30 мг/кг/сут ҳар кун ичишга
T2* 10–20 мс	LIC ≥ 15 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40мг/кг/кун тери остига 10–12 с ҳафтада 7 кун +ДПО 75-100мг/кг/сут ҳар кун ичишга
		ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 7 кун +ДФХ 30–40мг/кг/сут ҳар кун ичишга
	LIC 7–15 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 5 кун+ДПО 75-100мг/кг/сут ҳар кун ичишга
		ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 5 кун+ДФХ 30–40мг/кг/сут ҳар кун ичишга
	LIC 3–7 мг Fe/ г	ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12с ҳафтада 3 кун+ДПО 75-100мг/кг/сут ҳар кун ичишга

	куруқ масса	ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 3 кун +ДФХ 30–40мг/кг/сут ҳар кун ичишга
	ЛІС < 3 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12с ҳафтада 2 кун+ДПО 75–100мг/кг/сут ҳар кун ичишга ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 2 кун +ДФХ 30–40мг/кг/сут ҳар кун ичишга
T2* < 10 мс	ЛІС ≥ 15 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12с ҳафтада 7 кун+ДПО 75- 100 мг/кг/сут ҳар кун ичишга
		ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 7 кун+ДФХ 30–40мг/кг/сут ҳар кун ичишга
	ЛІС 7–15 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12с ҳафтада 7 кун+ДПО 75–100мг/кг/сут ҳар кун ичишга
		ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 7 кун+ДФХ 30–40мг/кг/сут ҳар кун ичишга ь
	ЛІС 3–7 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 5 кун+ДПО75-100мг/кг/сут ҳар кун ичишга
		ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 5 кун+ДФХ 30–40мг/кг/сут ҳар кун ичишга
	ЛІС < 3 мг Fe/ г куруқ масса	ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 3 кун+ДПО75–100мг/кг/сут ҳар кун ичишга
		ДФО 40мг/кг/ кун тери остига 10–12 с ҳафтада 3 кун + ДФХ30-40мг/кг/сут ҳар кун ичишга

ХТ нинг самарадорлигини назорат қилиш учун темирнинг ҳаддан зиёд миқдорини акс эттирувчи кўрсаткичлар кузатилиши керак [57, 61]. Гемосидероз ўрта оғир ва оғир даражаларида беморларнинг жигар ва миокарддаги темир таркибини T2* режимида йилига бир марта аниқлаш керак. Кўрсатмаларга кўра, жигар биопсияси, кейинчалик морфологик ва гистокимёвий тадқиқотлар, шунингдек жигар тўқимасида темир миқдорини аниқлаш (оғир гемосидероз учун - ҳар йили) амалга оширилади [82, 40].

Даволашнинг ноҳўя таъсири ошқозон - ичак системасидаги ноҳуш ҳолатлар, терида вақтинчалик тошмалар чиқиши ва зардобда креатинин кўрсаткичининг енгил ўсиши билан намоён бўлади. Камдан-кам ҳолларда ДФХ нинг юқори дозалари буюрилганда, креатининнинг ошиб бориши хелатор дозасини камайтиришни талаб этади [91, 61].

ХТ хавфсизлигини назорат қилиш учун зардобдаги креатинин – терапия бошлангунга қадар 2 марта ва кейин ҳар ойда бир марта; сийдик таркибидаги оқсил миқдори (умумий сийдик таҳлили) – ойда бир марта; АЛТ ва АСТ фаоллиги – ойда бир марта; ХТ бошланишидан олдин кўриш ва эшитишни назорат этиш - йилда бир марта; бўй узунлиги ва тана оғирлиги – ҳар йили 18 ёшгача бўлган беморларда текширилиши керак [89, 40, 67].

II-БОБ

ТЕКШИРИШ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ.

2.1. БЕМОРЛАРНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ ВА ТУЗИЛИШИ.

Ушбу тадқиқот учун ЎзРССВ Г ва ҚҚИТИ нинг «Камқонлик маркази» да 2016 - 2019 йиллар давомида рўйхатда турган талассемия беморларини ретроспектив ва проспектив таҳлил этиш натижасида 50 нафари ажратиб олинди. Беморларнинг жинси бўйича демографик тавсифи 2.1 - жадвалда берилган.

2.1 - жадвал

Жинси	Сони	Улиши
Ўғил	35	70%
Қиз	15	30 %
Жами	50	100%

Юқоридаги жадвал орқали талассемия билан касалланган беморларнинг 35 (70%) нафари ўғил болалар, 15 (30%) нафарини қиз болалар ташкил этди.

2.2 - жадвал

Талассемия беморларини ёши бўйича тақсимлаш.

Ёши	Беморлар сони		% (фоизда)	
	Ўғил	Қиз	Ўғил	Қиз
0-5 ёш	19	9	38%	18%
6-10 ёш	10	2	20%	4%
11-15 ёш	5	1	10%	2%
16 ёш ва юқори	1	3	2%	6%
Жами:	35	15	70%	30%
	50		100%	

Бунга кўра 0 - 5 ёшгача бўлган беморлар сони – 28 (56%) та бўлиб, 19 (38%) нафари ўғил болалар, 9 (18%) нафари қиз болалар. 6-10 ёш оралиғида беморлар сони 12 (24%) та – 10 (20%) нафари ўғил болалар, 2 (4%) қиз болалар. 11 - 15 ёш чегарасидаги беморлар сони 6 (12%) та – 5 (10%) нафари ўғил болалар, 1(2%) нафари қиз болалар. 16 ёшдан юқори беморлар эса 4 (8%) та – 1 (2%) нафари ўғил болалар, 3 (6%) нафари қиз болалар ташкил этди.

ХТ давомида беморларнинг физикал маълумотлари: бўй, вазн, жигар, талок, жисмоний ҳамда жинсий ривожланиш кўрсаткичлари ва лаборатор маълумотлар: нормал гемоглобин (HbA_1) ва эритроцит миқдори, эритроцитларнинг морфологияси, ретикулоцитлар, билирубин ва унинг фракциялари, ферритин ва фетал гемоглобин (HbF) мониторинг қилиб борилди.

2.2. УМУМИЙ КЛИНИК ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ.

2.2.1. НОРМАЛ ГЕМОГЛОБИН, ЭРИТРОЦИТ ВА УЛАРНИНГ МОРФОЛОГИЯСИНИ АНИҚЛАШ.

Беморларни текширганда, уларнинг ҳаёт ва касаллик тарихига алоҳида эътибор берилди. Касалликнинг биринчи клиник белгилари юзага чиқишидан бошлаб, ташхис олдида шифокорга биринчи ташрифи давомийлиги ҳисобга олинган. Яқин қариндошлар ўртасидаги никоҳ мавжудлигига, генетик «стигма» («гумбазсимон бош», «чуқур танглай» ва бошқа) лар мавжудлигига, объектив ва лаборатор усуллар маълумотларига, β - талассемия ташхисини ўз вақтида қўйилганлигига эътибор қаратилди. 50 нафар беморларни текшириш жараёнида умумий қабул қилинган тадқиқот усуллари қўлланилди. Энг аввало биз умумий гемоглобин, эритроцитлар сони, ретикулоцитлар, эритроцитларнинг морфологик хусусиятлари, шунингдек уларнинг ўлчамлари ва шакллари алоҳида эътибор берадиган умумий қон таҳлилини

ўтказдик. Анизопойкилоцитознинг оғирлик даражасини, микроцитозни, эритроцитларнинг нишонсимон ва овал шакллари қайд этилди ҳамда нормобластларнинг мавжудлигига эътибор қаратилди. Одатда, бошқа ўзгаришлар билан бир қаторда нишонсимон эритроцитлар (оғир гипохромия, пойкилоцитоз, нормобластоз, ретикулоцитоз) шифокорларни биринчи навбатда талассемия беморларини қабул қилишга мажбур этади.

Периферик қондан намуна тайёрлаш (Гемограмма): учун қондан суртма тайёрлаш классик усулда Г ва ҚҚ ИТИ нинг клиник лабораториясида ўтказилди.

Умумий қон таҳлили: Бунинг учун эрталаб, оч қоринга беморларнинг IV - бармоғидан 2,0 мл қон олинди. Олинган қон 3 та пробиркага: НвА₁, эритроцитлар, ретикулоцитлар миқдорини аниқлаш учун ҳамда шиша ойначага қондан суртма олиш учун (ойнача қуруқ ва тоза бўлиши керак) ишлатилди. Қон суртмаси аралашмасидан силлиқлайдиган ойнача ёрдамида юпқа суртма (2 - 3 та ойначага чизилди) тайёрланди. Эритроцитлар миқдорини ҳисоблаш учун Бюргер камераси, Горяев тўри, бемор қони, 3,5% ли NaCl эритмаси, 40 объектив ва 7 окулярли микроскоп ҳамда стерил пробирка талаб этилади. Шиша олд қопқоқни камерага маҳкам суртиб кўйилади. Синовдан олдин қон 200:1 нисбатда NaCl нинг махсус эритмасида суюлтирилади. Капиллярлик қонунига кўра, қон микроскоп шишачасига томизилади. Ҳисоблаш хонаси икки таянчли панжарали қалин шиша бўлиб, Бюргер камерасидаги Горяев ҳисоблаш тармоғи катта ва кичик квадратлар билан ифодаланади. Квадратлар 25 та катта квадратларга, ҳар бир йирик квадрат 16 та кичик квадратчаларга бўлинади. Эритроцитлар кичик квадратчалар ва квадратлар орасида жойлашган бўлади. Қайд этиш учун, эритроцитлар квадрат ичида ва иккита чегара бўйлаб (масалан: юқори ва ўнг, пастки ва чап) танланади.

Эритроцитлар кичикроқ бўлинадиган бешта катта квадрат ичида саналади. Суртма қуригандан кейин беморнинг исми - фамилияси, олинган

сана ва бошқа маълумотлари ёзиб қўйилди. Эритроцитларнинг нормал таркиби аёлларда $3,9 - 4,7 \cdot 10^{12}/л$ ва эркекларда $4,0-5,0 \cdot 10^{12}/л$.

Гемоглобин (HbA) даражасини аниқлаш. Одатда гемоглобин миқдори эркекларда $130,0 - 160,0$ г/л, аёлларда $120 - 140$ г/л. Қон таркибидаги гемоглобин миқдорини камайиши камқонлик деб аталади. Қондаги гемоглобинни аниқлашда амалиёт кетма-кетлиги:

1. ўлчов мосламасини калибрлаш ва калибрлаш графигини куриш;
2. ички сифатни назорат қилиш;
3. таҳлил қилиш.

Ўлчов қурилмасини калибрлаш ва калибрлаш графигини куриш учун лабораторияда гемоглобинни аниқлашда ишлатилган барча воситалар калибрланиши керак. Калибрлаш жадвалларини яратиш учун битта эмас, тўртта концентрацияли гемоглобинцианид ёки гемихром (ишлатиладиган усулга боғлиқ равишда) ишлатилиши мақсадга мувофиқ. Калибрлаш ечимларини ўлчашдан олдин хужайралар яхшилаб ювилади, уларнинг софлиги дистилланган сувнинг оптик зичлигини ўлчаш орқали текширилади. $X = 540$ нм (оптик йўл узунлиги 10 мм бўлган хужайра) да худди шундай назорат камерага нисбатан дистилланган сув билан ўлчаш хужайранинг нол оптик зичлигига эришиш керак. Ўлчов хужайраларининг тозаллиги эритмаларнинг оптик зичлигини ўлчаш даражасини сезиларли даражада таъсир қилади: масалан, ўлчов хатоси $0,004$ бирлик, гемоглобинни ўлчашдаги хатоликни $\pm 2\%$ ни беради.

Ҳар бир ампуланинг таркиби фотометрнинг кюветкада (10 мм оптик йўл узунлиги билан), тест эритмаси билан ювилгандан сўнг киритилади. Эритмаларнинг оптик зичлиги $X = 540$ ($520 - 560$) нм ва $18-25$ ° С ҳароратда ўлчанади. Фотометрия кўрсаткичларининг барқарорлигига алоҳида эътибор қаратиш лозим. Оптик зичликнинг ўзгарувчанлиги уни ўлчаш вақтида $0,001$ дан ошмаслиги керак: калибрлаш ечимларининг синов намунасига. Акс ҳолда, натижалар сезиларли даражада аниқланмайди. Оптик зичликдаги гемоглобин концентрациясига боғлиқликнинг калибрлаш графиги

гемоглобиннинг ўзига хос концентрациясига тўғри келадиган ўлчанган оптик зичликнинг 4 нуктасида ўрнатилади. Графика келиб чиқишидан бошлаб тўғри чизик бўлиши керак. Агар унинг қурилишида чизик координатдан чиқса - бу қурилманинг нотўғри эканлигини кўрсатади. Олинган тўғри чизик кон намуналарида гемоглобин концентрациясини ҳисоблашда ишлатилади. Калибрлаш жадвали ҳафтада камида 1 марта қурилиши керак.

Юқорида келтирилган тайёрлаш ва таҳлил қилиш учун берилган барча шартлар бажарилганда, қондаги гемоглобинни аниқлашда хатолик $\pm 2\%$ дан ошмаслиги керак.

Эритроцитларнинг морфологик текшируви. Эритроцитларнинг морфологиясини ўрганиш микроскоп тизими ёрдамида амалга оширилади. Реактивлар: 1) иммерсион ёғ; 2) диэтил эфир.

Тадқиқот усули. Микроскоп шиша столига бўялган ва қурилган суртма иммерсион ёғ томизилиб жойлаштирилади ва кичкина катталаштиргич (окуляр $7\times$, объектив $8\times$) ишлатилиб, суртманинг қирраси топилади. Шиша ҳолатини ўзгартирмасдан, окуляр бир томчи иммерсион ёғга чўктирилади. Макровинт ёрдамида эҳтиёткорлик билан микроскопда кўриниш пайдо қилинади. Кейин микровинт ёрдамида аниқ тасвир пайдо қилинади. Ҳар бир кўз учун тўғри танланган фокал узунлик мезонлари аниқ чегаралар ва ҳужайра ичидаги тузилишга эга бўлган аниқ тасвир пайдо бўлади. Шундан сўнг, эритроцитлар шакли, ўлчами, ранг интенсивлиги ва ҳужайра ичидаги киритмаларнинг анормал шакллари мавжудлигига эътибор берилиб морфологияси ўрганилади. Ҳужайралар муайян ҳажмга эга бўлганлиги сабабли уларни сифатли кўриш учун доимий равишда микровинтда марказлаштирилган тасвирни пайдо қилинади. Ҳужайраларнинг морфологияси ҳақидаги тўлиқ маълумотни олиш учун бир нечта майдонлар кўздан кечирилади. Эритроцитларнинг морфологиясини суртманинг нозик ва юпқа жойларида, суртманинг «танга устунлари» ни яратмасдан ўрганиш керак. Суртмани тўлиқ кўриб бўлгач макровинт

ёрдамида иммерсион ёғ сатҳидан окуляр кўтарилади, суртма ойначаси ювилади ва нам латта билан артилади.

Соғлом одамларда эритроцитлар икки томонлама дисксимон шаклда бўлиб, уларнинг ўлчами бир хил. Бўялган эритроцитлар юмалоқ шаклда, пушти рангда, марказида енгил нурли бўлади. Оксифилия гемоглобиндан келиб чиқади, шунинг учун эритроцитларнинг гемоглобин билан тўйинганлигини аниқлаш учун рангнинг қизғишлигига эътибор берилади.

Бўялган суртмадаги окуляр-микрометр ёрдамида эритроцитларнинг диаметрини ўлчаш ягона микроскопик усулдир.

Махсус ускуналар: 1) микроскоп; 2) окуляр-микрометр – микроскоп найчасига ўрнатилган, 50 та майда қисмдан иборат, юмалоқ шиша пластинка ва унга киритилган ўлчов; 3) объект-микрометр – ҳар бири 10 микрондан иборат бўлган, 200 та бўлинишга эга узунлиги 2 мм бўлган шиша слайддир.

Тадқиқот усули. Ишга тушишдан олдин, микроскоп найчасининг узунлигига ва объект катталигига боғлиқ бўлган окуляр-микрометр ўлчови белгиланади. Белгилаш объект-микрометр ёрдамида амалга оширилади. Микроскоп окуляр-микрометр ўлчагичлари сони ҳисобланади ва у объект-микрометр ўлчови бўлинмаларининг бир ёки бир нечта сонига тўғри келади. Мисол учун, окуляр-микрометр ўлчамининг 40 та бўлинмаси объект-микрометрнинг 6 та бўлинмасига тўғри келади, бу 60 микронга яъни окуляр-микрометрнинг битта бўлинмасига тенг келади: $60:40 = 1.5$ мм. Бу аниқлик эритроцитометрияни аниқлаш учун маълум бир микроскопда бир марта амалга оширилади.

Юпқа суртма тақсимланганда, камида 100 та эритроцитлар диаметри максимал ёритилган кўринишга эга иммерсион микроскоп тизими ёрдамида ўлчанади. Ҳар бир эритроцитнинг ўлчами фоизларда баҳоланади.

Масалан: эритроцит диаметри 4,5 мкм бўлса - 5 %; 6,0 мкм бўлса - 10 %; 7,5 мкм бўлса - 70 %; 9,0 мкм - 11%; 10,5 мкм - 4 %.

Натижалар эгри эритроцитометрик (Прайс – Джонс эгри чизиғи) усулда ифодаланади, эритроцитлар абсисса устига ётқизилган ва ординат

бўйлаб берилган ўлчамдаги эритроцитлар сонида ифодаланиши мумкин. Мунтазам амалиётда Прайс – Джонс эгри чизиғи усулини амалга оширишнинг ўта мураккаблиги туфайли камдан-кам қўлланилади. Замонавий гематология анализаторлари Прайс – Джонс эгри чизиғини автоматик равишда тузадилар. Агар керак бўлса, натижалар эритроцитларнинг ўртача катталиги сифатида ифодаланади.

Эритроцитлар морфологиясини ўрганишнинг клиник аҳамияти:

Ўлчами. Эритроцитларнинг 4,7 - 9,5 микрон оралиғида ўлчамлари мавжуд. Нормал ўлчами (нормоцитлар) нинг диаметри 7,0 - 8,0 мм, асосан 7,2 – 7,5 мм. Микроцитлар ўлчами 6,7 микрон ёки ундан камроқ, макроцитлар - 7,7 микрондан ортиқ, мегалоцитлар эса 9,5 микрондан кўп (М. Абрамов, 1985).

Анизоцитоз. Суртмада турли катталиқдаги эритроцитларнинг мавжудлиги анизоцитоз деб аталади. Анизоцитоз 3 та даражага ажратилади:

1-даража: бир кўриш майдонида 50% турли ўлчамдаги (микро ёки макроцит) эритроцитларнинг учраши;

2-даража: бир кўриш майдонида 75% гача турли ўлчамдаги эритроцитларнинг учраши;

3-даража: бир кўриш майдонида 75% дан ортиқ турли ўлчамдаги эритроцитларнинг учрашидир. Қон таҳлилида эритроцитларнинг ўлчамини баҳолашда микро ёки макроцитознинг устунлигини кўрсатиш тавсия этилади.

Пойкилоцитоз. Турли шаклларда эритроцитларнинг мавжудлиги пойкилоцитоз деб аталади. 4 даражадаги пойкилоцитоз фарқланади:

0-даража: турли кўринишдаги эритроцитларнинг 10% дан кам бўлиши;

1-даража: турли кўринишдаги эритроцитларнинг 10-25% гача бўлиши;

2-даража: турли кўринишдаги эритроцитларнинг 50% гача бўлиши;

3-даража: турли кўринишдаги эритроцитларнинг 50% дан кўп бўлишидир.

Анизо-пойкилоцитоз муайян генезли камқонликка хос бўлмаган белгилардир. Камқонликнинг оғирлик даражаси ортиб борган сари турли шакл ва ўлчамдаги эритроцитлар сони ҳам ошиб боради.

Бўялиши. Эритроцитлар пушти-қизил рангли кислотали бўёқлар билан бўялади. Хужайра оксифиллигининг даражаси гемоглобин ва унинг миқдorigа боғлиқ. Соғлом одамларнинг эритроцитлари бир хил рангда ва марказида (нормохромия) кичик бир нурланишга эга бўлади. Гипохромия – кенг марказий қисмга эга бўлган оқимтир эритроцитлар. Эритроцитларнинг гипохромияси гемоглобин миқдори камлигидан келиб чиқади ва темир танқислиги учун хос бўлиб, аммо кўрғошиндан захарланишда ҳам, талассемияда ҳам келиб чиқади. Гипохромия одатда микроцитоз билан бирга учрайди. Уч даражадаги гипохромия мавжуд:

- 1-даража: марказда рангланиш нормага бироз яқинроқ;
- 2-даража: бўялган қисм тор лента шаклида;
- 3-даража: рангли қисм жуда тор доира кўринишда бўлади.

Эритроцитлар рангининг кўпайиши гиперхромия деб аталади, бу эритроцитлар ҳажмининг ортиши ва макро - ҳамда мегалоцитоз билан кўшилиб келади. Гиперхром микросфероцитоз бўлиши ҳам мумкин. Макроцитлар – марказда ёруғлик сақлаган катта қизил қон таначалари бўлиб, мегалоцитлар - ёруғликсиз гигант қизил қон таначаларидир. Эритроцитлардаги бу ўзгаришлар витамин В₁₂, фолий кислота етишмовчилиги билан боғлиқ патологик гематопоезни кўрсатади.

Эритроцитлар ва эритроцитлар таркибидаги гемоглобин миқдори ҳақидаги энг аниқ маълумотни эритроцитларнинг ўртача ҳажми, эритроцитлардаги ўртача гемоглобин миқдори ва эритроцитларнинг ўртача диаметри ўлчаб олинади.

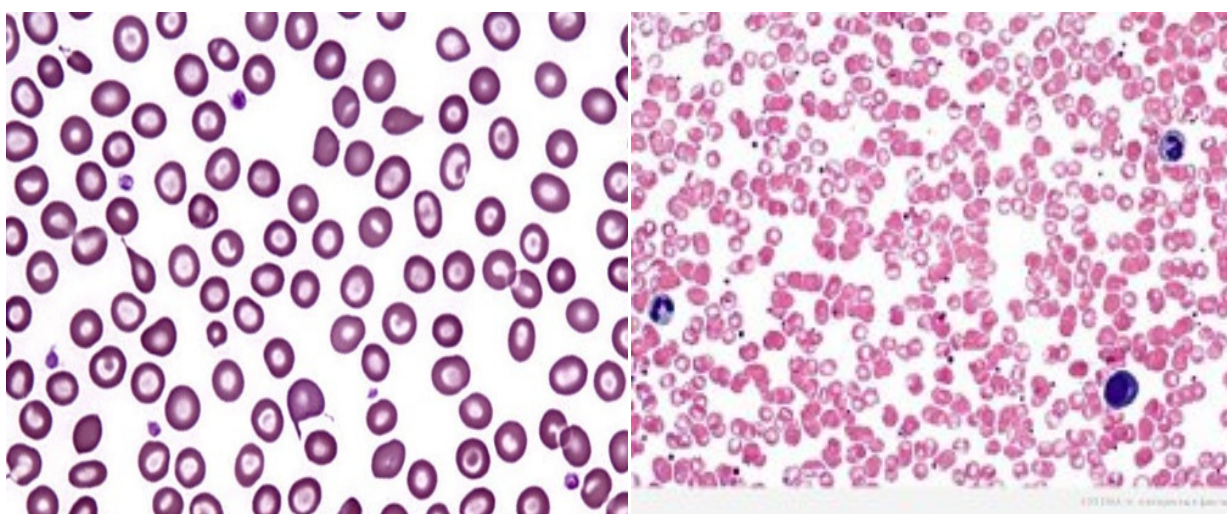
Эритроцитнинг ўртача ҳажми (ЭЎХ) қуйидаги формула билан белгиланади: $A*(10/B)$, бу ерда А-гематокрит қиймати, В-1мкл даги эритроцитлар сони. Талассемиянинг турли шаклларида бу рақам сезиларли камаяди. ЭЎХ баъзан 50мкм³ гача камайиши мумкин.

Бир эритроцитдаги ўртача гемоглобин миқдори гемоглобин концентрациясини пикограммларда (пг) ўлчанадиган бир хил қон ҳажмида эритроцитлар сонига бўлиш орқали ҳисоблаб чиқилади.

Эритроцитлар диаметри бўялган қон суртмасида иммерсион микроскопда окуляр-микрометрда ўлчанади. Нормоцитоз шароитда фақат битта эритроцит ўлчанади, мегалоцитоз ёки эллиптоцитоз шароитда эса узунлик ва латерал диаметрлар ортидан арифметик ўртача ҳисоблаш билан ўлчанади. Нормада эритроцитлар диаметри 6-8мкм бўлади, катта диаметдаги эритроцитлар макроцитлар ва аксинча кичик диаметдаги эритроцитлар микроцитлар деб аталади.

Шундай қилиб, морфологик ва морфометрик баҳолашга кўра, талассемия белгиларини фарқлаш мумкин:

- 1.-нишонсимон;
- 2.-базофил аралашмали;
- 3.-гипохромия, пойкилоцитоз, микроцитоз;
- 4.- нормобластоз, ретикулоцитоз;
- 5.-эритроцитлар ўртача ҳажми камайиши;
- 6.- эритроцитлардаги ўртача гемоглобин миқдори камайиши.



2.2-расм. Эритроцитларнинг морфологик кўриниши.

Ретикулоцитларни ҳисоблаш. Тадқиқот усули: ретикулоцитлар азур II эритмаси билан шиша устида бўялди. Шиша устида ретикулоцитлар

бўялганда, яхши ювилган ва скиммед шиша слайдни ёндиргич олови устида иситилади. Шиша панжарадан фойдаланиб, юқорида санаб ўтилган бўёқлардан бирининг томчиси шиша устига қўйилади ва шиша ойналар билан бўёқлар қоришмаси тайёрланади. Бўёқланган ойнанинг томони белгиланади, қуруқ ва қоронғи жойда сақланади. Таҳлил қилишдан олдин нам хона тайёрланади. Петри идиши пахта ёстиғи ёки филт қоғозидан фойдаланилади. Бўёқ суртмасига бир томчи қон қўйилади, ундан юпка ва нозик суртма тайёрланади. Дарҳол нам хонада 3-10 дақиқа қолдирилади. Кейин қоришма ҳавода қуритилади.

Юқоридаги амаллардан кейин тайёр суртмага эммирсин ёғ томизилади ва микроскопда кўрилади. Ретикулоцитлар ва эритроцитлар сарғиш яшил рангда, ретикулоцит гранулали моддалар эса кўк рангда бўялади. Эритроцитлар алоҳида жойлашган жойда кўриш майдонини топилади. Ушбу майдонда камида 1000 та эритроцитлар сонини ҳисоблаш ва улар орасида грануляцион моддаларни ўз ичига олган эритроцитлар сонини қайд этиш зарур. Катта аниқлик 2000 дан 3000 та эритроцитлар орасида ҳисобга олинади. Ретикулоцитлар сони 100 (фоизда) ёки 1000 (промилли) да эритроцитлар билан ифодаланади.

Мисол: 1000 та эритроцит хужайраларининг қоришмасини ҳисоблашда, 1000 та эритроцитларнинг 15 таси турли градусли, яъни ретикулоцитлар тармоғига эга эканлиги аниқланди. Бу ҳолда, ретикулоцитлар сони 1,5% ёки 15 % ни ташкил қилади. Нормада умумий қонда ретикулоцитлар 2-10 % ни ташкил этади.

Эритроцитлар осмотик қаршилигини аниқлаш. Ушбу тест талассемия ташхисини тасдиқловчи тестлардан биридир. Айниқса патогномик гемолизнинг бошланиши ва охири ўртасидаги чегараларнинг кенгайиши: 0,5% - 0,6% NaCl эритмада гемолиз бошланади, NaCl нинг 0,2% ва ундан паст концентрациясида гемолиз тугайди.

Оммавий текширувларда бир вақтда NaCl нинг 0,35% ли концентрацияси ёрдамида эритроцитлар осмотик чидамлилиги аниқланади.

Одатда, 0,35% ли NaCl эритмасида эритроцитларнинг 90-95%и гемолизга учрайди ва эритма шаффоф рангда бўлади. Талассемия билан оғриган беморларнинг эритроцитлари осмотик чидамли бўлиб, уларнинг кўпчилиги 0,35% ли эритмага гемолизланмайди ва шу сабабли эритма булутли бўлади.

Реактивлар: 1. Асосий эритма:

NaCl=9,0гр

Na₂HPO₄ =13,6гр

NaH₂PO₄ =0,24гр

100,0 мл гача дистилланган сув;

2. Қўшимча эритма 0,35% ли NaCl;

асосий эритма =3,5мл

100,0 мл гача дистилланган сув;

Бажарилиши: бармоқдан қон олинадиган ва меланжерда эритроцитлар ҳамда 0,35% ли NaCl эритмасидан 1:101 нисбатда олинадиган. Меланжер эҳтиёткорлик билан 20 дақиқа силкитилади.

Интерпретация:

«-» - нормал осмотик қаршиликдаги эритроцитлар эритмаси ўта шаффоф бўлади ва реакция манфий ҳисобланади.

«+» - 20-30% гемолизланмаган эритроцитлар ҳисобига эритма лойқаланади ва реакция мусбат ҳисобланади.

«++» - 30% дан кўп осмотик чидамли эритроцитлар ҳисобига эритма лойқа ва қуюқ бўлади, реакция кескин мусбат ҳисобланади.

Юқорида келтирилган гематологик тадқиқотлар талассемия ташхисини аниқлашга имкон беради, аммо талассемия турини ва аномал гемоглобин концентрациясини аниқловчи энг ишончли синама HbF ни аниқлашдир.

2.2.2. ФЕТАЛ ГЕМОГЛОБИН КОНЦЕНТРАЦИЯСИНИ АНИҚЛАШ.

Фетал гемоглобин (HbF - $\alpha_2\gamma_2$) аниқлаш методикаси. HbF ҳомиланинг ҳаёти давомида доминант бўлган гемоглобин шакли бўлиб, туғилишдан кейин бир неча ҳафта давомида концентрацияси баланд сақланади ва маълум муддат ўтгач қондаги концентрацияси 0,5% га тушади. 1866 - йилда Корбер томонидан гемоглобиннинг бу тури аниқланган. HbF бошқа турдаги гемоглобинлардан кўп миқдордаги кислородни бириктириб олиш хусусияти билан ажралиб туради. Ўпкадан жуда паст кислород кучланишига эга бўлган плацентар томирлардаги кислородни ушлаб, бачадон ичидаги ҳомиланинг қон – томирларига ўтказилишини амалга оширади.

Талассемия касаллигида HbF нинг юқори концентрацияси ҳимоя механизмига асосланган бўлиб организмнинг яшовчанлигини сақлаб қолишга қаратилган. β - талассемия, миелоид лейкозия, ўроксимон хужайрали камқонлик ва бошқа бир қатор касалликларда HbF миқдори нормадан баланд бўлади.

1 ёшдан ошган соғлом болалар ва катталарда HbF умумий гемоглобиннинг 1 - 2% ни ташкил этади. HbF кўрсаткичининг ошиши β - талассемиянинг бир қанча формалари учун хос. Катта яъни гомозиготали талассемия формасида HbF 30 - 60% га, кичик яъни гетерозиготали формасида 10% га ошиб кетади. HbA₂ эса соғлом инсонларда 1 - 3%ни ташкил этади. HbA₂ нинг юқори чегараси умумий гемоглобиннинг 2,4 - 3,5% ни ташкил этади. β - талассемияда эса HbA₂ умумий гемоглобиннинг 3,5 дан 7 - 8% гача кўпаяди.

HbF аниқлаш усулининг моҳияти: HbF нинг миқдорий белгилари иммунологик жиҳатдан ўзига хос антигенлари билан амалга оширилади. Усул 20 мл Глюс билан 0,5 мл антицерага нисбатан ракет электрофарез ёрдамида амалга оширилади, ўрганилаётган антигеннинг намуналари тенг ҳажмли улушда 0,2% сувли эритма натрий сульфат эритмаси билан олдиндан аралаштирилади ва олинган қон электрофарез изотоплари 0,1% ли MnCl₂,

0,1% ли H_2O_2 , 0,1% ли ацетат тампон, 3% ли люгол эритмаси билан стандарт калибрлаш чизиқлари билан аниқланади. Ушбу усулни қўллаш HbF нинг аниқланиши ва унинг самарадорлигини ошириш имконини беради.

Биокимёвий амалиётда фетал гемоглобинни аниқлашнинг яна бир усули унинг денатурация таъсирига чидамлилиги асосида олиб борилади ва ўрганилаётган намуналарни NaOH эритмаси билан қайта ишлов берилади. NaOH стабил бўлмаган оксилларни аммоний сульфат билан ёғдириши ва спектрофотометрда супернатантда қолган гемоглобин концентрациясини аниқлаш.

Биокимёвий қон таҳлилидан ферритин, боғланмаган билирубин параметрлари текширилди (биокимёвий қон таҳлилари Г ва ҚҚ ИТИнинг клиник - биокимёвий лабораториясида ўтказилди).

2.2.3. ҚОН ЗАРДОБИДАГИ ФЕРРИТИН КОНЦЕНТРАЦИЯСИНИ АНИҚЛАШ.

Ферритин аниқлаш методикаси: Ферритин - эритропоз учун зарур бўлган осон эрувчан, темир мобилизациясида самарали темир ташувчи фермент ҳамда одам ва ҳайвонларда асосий хужайра ичидаги темир захираси вазифасини бажарадиган мураккаб протеин мажмуасидир (темир оксили). Фосфат гидроксид таркибида структуравий равишда апоферритин оксили ва темир атомдан ташкил топган. Ферритин молекуласида 4000 тагача темир атомлари бўлиб барча орган ва тўқималарда бўлади. 2001 - йилда митохондриал ферритин гени (FTMT) аниқланди. Ферритин - 24 та субстанциядан иборат глобулинли оксил комплекси. Ферритин гетерогендир, шунинг учун 20 та изоферритин тузилиши Н - ва L - субединица ёки HL - субединицани ўз ичига олиши мумкин. Қон зардобидида асосан HL - ферритин, жигар ва талоқда L - ферритин бўлади.

Чиқариш усулига кўра, пигментнинг икки тури фарқланади: «анаболик» - ичакдан сўрилган темирдан ва «катаболик» - гемолизланган

эритроцитларнинг темирдан ажралган ферритин. Ферритин кислород иштирокида II валентли темир оксидидан синтезланади ва жуда кўп SS - гуруҳларини ўз ичига олади. Гипоксияда SH - ферритин ҳосил бўлади, бу вазопаралитик таъсирга эга.

Ферритин танадаги темир захиралари индикатори, шунингдек, сурункали касалликларда ва камқонликларда дифференциал диагностикаси учун ишлатилади. Ферритин кўрсаткичи натижаси организмда гемосидерознинг даражасини ақс эттиради ва даво ҳамда прогноз мониторингини асосий тести бўлиб ҳисобланади. Соғлом одамларда қон таҳлилида зардобдаги ферритиннинг нормал кўрсаткичи эркекларда 20 - 350нг/мл., аёлларда 10 -150нг/мл., хомиладорларда I уч ойликда 60 - 90нг/мл., II уч ойликда 25 - 70нг/мл., III уч ойликда 15 - 25нг/мл ва ёш болаларда 10 - 150 нг/мл., бизнинг талассемия беморларимизда бу кўрсаткич 30000 - 40000 нг/мл га қадар ошиб кетади.

Ферритин темир метаболизмидаги асосий иштирокчи бўлиб, эркин темир атомларининг организмга токсик таъсири маълум. Ферритин туфайли темирнинг ситосолик захиралари эрувчан ва токсик бўлмаган шаклда сақланади. Ферритин шаклида темир (30% гача, фақатгина 0,1% истемол қилинган бўлсада) бартараф қилинади ва керакли вақтда тананинг эҳтиёжларига сарфланади.

Лаборатория ташхиси Клочков методига кўра кадмий сульфат ёрдамида ва махсус антисера ёрдамида иммуногистокимёвий усуллар ёрдамида амалга оширилади. Амалда гистокимёвий усул нисбатан кўпроқ ишлатилади - Берлин азури (ферро - синергетик темир) нинг шаклланиши ёки темир (III) тузларини калий ферро-сироп феррит ва хлорид кислотаси билан аниқлашда Перлс реакцияси ишлатилади. Г ва ҚҚИТИ “Камқонлик маркази” да ферритин аниқлаш жараёни иммуногистокимёвий усулда олиб борилади. Бунинг учун муолажа хонасида беморларнинг билак венасига 70⁰ тиббий спирт билан ишлов берилади ва стерил шприц билан 5.0 мл қон олинади. Олинган қон махсус пробиркаларга солинади ва + 18.0... + 25.0⁰С хона

хароратида 30 дақиқадан кам бўлмаган вақт ичида “IFA - ferritin” тўплами “Biosan” ва “HumaReader HS” аппаратларига қўйилади. Аппаратлар 10 дақиқага 400 - 800 т/м тезликка + 37.0°C га мослаштирилган бўлиб ишлаш механизми ферритинни ўзига бириктириб оладиган антитела пластинкасида иборат. Ферритинни ўзига бириктириб олган пластинка миқдорига кўра натижалар аппарат мониторинг экранида намоён бўлади ва улар қайд этиб борилади.

Қон зардобидаги темир концентрациясини аниқлаш. Қон зардобидаги темир концентрацияси Био - Ла - Тест «Железо» (Чехия) аппарати ёрдамида қон зардобидаги 1мл ҳажмда чўкинди оксилларни (тиогликолик ва учхлоруксус кислота аралашмасини) 5дақиқа давомида интенсив аралаштириш ва 10 дақиқа 3000 об/мин да центрифуга қилиш орқали аниқланади. Шаффоф 1 мл ҳажмдаги намуна тоза шиша пробиркага олинади ва 1 мл реагент қўшилади сўнгра 5 - 60 дақиқа мобайнида стандарт оптик зичлиги 26 - 535 нм бўлган спектрофотометрда кварте кружетасида (1см ёруғлик йўлининг узунлиги) ўлчанади. Йўналтирувчи эритма оксилларини чўктириш учун 17,9мкмоль/л темир ва 0,5 мл аралашмани ўз ичига олган 0,5 мл математик эритма аралашмасидир.

Таққослама эритма 0,5 дистилланган сув ва 0,5 оксил чўкиндиларидан иборат аралашмадир. Йиғилган темир - (С) мкмоль/л, намунанинг оптик таркиби - (А) ва ёзувлар эритмаси - (Б) қуйидаги формула бўйича ҳисобланади: $C=(A/B) * 17,9$.

2.2.4. ҚОН БИОКИМЁВИЙ ТАҲЛИЛИДА УМУМИЙ БИЛИРУБИН ВА УНИНГ ФРАКЦИЯЛАРИНИ АНИҚЛАШ.

Умумий билирубин ва унинг фракцияларини аниқлаш методикаси: Умумий билирубин миқдори нормада 0,2-1,0 мг/дл дан кам, ёки 3,4-17-17,1 ммоль/л дан кам ва боғланмаган билирубин миқдори нормада 0,00-0,2 мг/дл ёки 0,00-3,4ммол /л ни ташкил этади. Тадқиқот сариқликнинг

шакллари дифференциал ташхислаш учун олиб борилади. Индрашика усули билирубинни қон зардобда аниқлаш учун ягона усул бўлиб, бу умумий билирубин ва унинг фракцияларини концентрациясини аниқлаш имконини беради. Бунинг учун сульфаний кислотани натрий нитрат билан ўзаро таъсири натижасида диазофенил кислота (диазореактив) шаклланади, бу конюгирланган яъни боғланган билирубинга пушти-бинафша ранг беради. Рангнинг тўқлиги боғланган билирубин концентрацияси бўйича баҳоланади. Ксерофин реагентини зардобдаги қонга қўшгандан сўнг билирубин диазореактив билан аралашади ва пушти-бинафша рангга киради. Ушбу рангларнинг интенсивлиги билан умумий билирубиннинг (боғланган ва боғланмаган) таркибини аниқлайди. Жаъми билирубин миқдори билан боғланган билирубин концентрацияси ўртасидаги фарқдан боғланмаган билирубин миқдори аниқланади. Натижалар мониторинг қилиб борилади.

2.3. УМУМИЙ ФИЗИКАЛ ТЕКШИРУВ УСУЛЛАРИ.

2.3.1. АНТРОПОМЕТРИК ЎЛЧОВЛАРНИ ЎТКАЗИШ УСУЛЛАРИ.

Жисмоний ривожланиш деганда организмнинг комплекс морфологик ва функционал хусусиятлар тушунилади. Жисмоний ривожланишни белгиловчи кўрсаткичлар орасида антропометрик кўрсаткичлар катта аҳамиятга эга. Ушбу ишда антропометрик ўлчовлардан соматометрия усули қўлланилади. Антропометрик ўлчовларни аниқлиги ва ишончилигини таъминлаш учун эрталаб ўтказиш тавсия этилади (куннинг охирида тана вазнининг ошиши ҳамда бўй узунлигининг 1,5 смга пасайиши кузатилиши мумкин).

Бўйнинг баландлигини ўлчаш. Бўй узунлиги организмнинг пластик жараёнини ифодаловчи кўрсаткичдир. Бўй узунлиги ростометр ёрдамида аниқланади. Бунинг учун бола ростометрга орқа томони билан тик туради. Бунда қоидага мувофиқ бола танасининг учта нуқтаси яъни кураги, думбаси,

товони ростометрга тегиб туриши керак. Бошини шундай тутиши керакки, бунда буруннинг уч қисми билан қулоқнинг устки қисми бош суягида горизонтал ҳолатда махсус бўй ўлчагичларда ўлчанади. 1 ёшдан кичик болалар орқаси билан ётганда – оёқлари тўғирланади, товони тўғри бурчак ҳосил қилгунча букланади, боши ўлчагичнинг тана қисмига тегиб туриши керак. Шунга мувофиқ ушбу талабга риоя қилинди. Ростометрни планшесткаси болани бош қисмига теккизиб қўйилди ва белгиланган рақам ёзиб олинди ва дафтарга қайд этилди. Ушбу ўлчовларни ўтказишда бола кийимсиз бўлиши лозим.

Тана вазнини аниқлаш. Бунинг учун тиббий амалиётда ишлатиладиган тарозилардан фойдаланилди. Кичик ёшдаги болалар махсус тарозиларда тортилади. Тарози билан ишлашдан олдин унинг қанчалик тўғри эканлигини аниқлаш мақсадида махсус ўлчов тошлари билан текшириб, текислаб олиш тавсия этилади. Тарози тортишдан олдин беморлар уст кийимлари ва оёқ кийимлари ечилиб, тарозига чиқарилди ва ўлчанди. Тарози кўрсаткичлари махсус дафтарда қайд этиб борилди.

2.3.2. ЖИГАР ВА ТАЛОҚ КЎРСАТКИЧЛАРИ.

Жигар (hepar) – қорин бўшлиғининг юқори ўнг қисмида диафрагма остида жойлашиб, у бир вақтнинг ўзида ҳазм қилиш, қон айланиш ва модда алмашилиш аъзоси бўлиб ҳисобланади.

Жигар палпацияси – шу органни текширишнинг асосий физиологик усулидир. Жигарни пайпаслаш Образсов-Стражеско бўйича чуқур сирғалувчи палпация қоидаларига кўра бажарилади. Шифокор бемор томондан ўнгда туриб, бемор эса қўллари олдинга чўзилган, оёқлари эса тизза соҳасидан букилган ҳолатда ётади. Чуқур нафасда қорин девори мускулларининг максимал даражада бўшашган ҳолатда бўлиши асосий шартдир. Жигар экскурсиясини кучайтириш мақсадида чап қўли билан ўнг қовурға равоғи ушлаб олинади. (I ва III бармоқлар IX ва X қовурға орқа

юзасида IV-V бармоқлар бел соҳасига I бош бармоқ эса ўнг қовурға равоғини олди томон устига жойлаштиради)

- ўнг қўлнинг букилган бармоқлари ўнг қовурға равоғи соҳаси қориннинг тўғри мушаклари ташқи қирраси жигарнинг пастки чегараси соҳасига қўйилади.

- нафас олган вақтда терини пастга силжитиб тери бурмасини ҳосил қилинади.

- нафас чиқарилганда қўлни қовурға остига, қорин бўшлиғида чўнтак ҳосил қилган ҳолда чуқур ботирилади.

- беморни чуқур нафас олиши сўралади, шунда ўнг қўл тепага сурилади ва бармоқлар учи жигарга тегади.

Палпация ёрдамида жигар пастки чегараси, шакли, бутунлиги, консистенцияси, юза нотекислиги ва сезувчанлиги аниқланади. Нормада жигар чегараси пайпасланганда ўнг қовурға равоғидан чиқмаган, юмшоқ, текис ва оғриқсиз бўлади.

Талоқ (splen) - одам қорин бўшлиғидаги тоқ паренхиматоз орган бўлиб, чап қовурға равоғи остида жойлашади. Асосий қон резервуарларидан бири (қон «депо» си) қон яратилиши, моддалар алмашинуви, иммунобиологик ва химоя функциясини бажаради – антителалар ишлаб чиқаради, бактерия ҳамда токсинларни тутиб қолиб зарарсизлантиради, ўз фаолиятини ўтаб бўлган эритроцит ва тромбоцитларни емиради. Қоннинг ҳосил бўлиши, бузилиши, қайта тақсимланишида ва организмнинг химоя реакциясида қатнашади.

Талоқ палпацияси – бемор чалқанча ёки ўнг ёнбошда ётади. Шифокор эса беморнинг ўнг томонида ўтиради ва чап қўли билан беморнинг кўкрак қафасини тутиб туради (VII-X қовурғалар соҳасини).

-ўнг қўлини бирлаштирган ва биров эгилган бармоқларини чап қовурға тагига қўяди.

-терини пастга силжитган ҳолда тери бурмасини ҳосил қилади.

-бемор секин – аста нафас чиқарганда ўнг қўлини ичкарига, қовурға ёйи тагига ботириб боради.

-беморга чуқур нафас олиш таъйинланади, шу вақтда агар талок катталашган бўлса, пастга ҳаракатланади ва қўлга урилиб, унинг устидан сирпаниб ўтади.

Палпация ёрдамида талок пастки чегараси, шакли, бутунлиги, консистенцияси, юза нотекислиги ва сезувчанлиги аниқланади. Нормада талок чегараси пайпасланганда чап қовурға равоғидан чиқмаган, юмшоқ, текис ва оғриқсиз бўлади.

2.4. КЛИНИК МАТЕРИАЛЛАРНИНГ ТАҲЛИЛ МОНИТОРИНГИ ВА СТАТИСТИК ҚАЙТА ИШЛАНМАСИ.

Ташхислашни асослашда ва терапиянинг таъсирини баҳолашда қўлланилган текширув усуллари:

1.Талассемия беморларини даволаш мобайнида физикал, клиник, лаборатор ва инструментал текширувлар динамикада мониторинг қилинди.

2.Терапияни бошлашдан аввал албатта қуйидаги текширувлар ўтказилди:

- физикал текширувлар;
- лаборатор текширувлар;
- инструментал текширув- УТТ, МРТ;

1. Даволаш мобайнида динамикада физикал текширувлар (бўй узунлиги, вазни, жисмоний ва жинсий ривожланиши) ўтказилди.

2. Лаборатор текширувлар умумий қон таҳлили (нормал гемоглобин, эритроцитлар миқдори ва морфологияси, ретикулоцитлар, эритроцитлар осмотик қаршилигини аниқлаш, ЭЎХ, ЭЎГМ, фетал гемоглобин), биокимёвий қон таҳлили (ферритин, боғланмаган билирубин, зардобдаги темир) беморларда даволашнинг дастлабки биринчи ойида текширилди ва кўрсаткичлар 2 йилдан сўнг қайта амалга оширилди.

3. Инструментал текширулар (УТТ, МРТ, КТ) хусусий диагностик марказларда ўтказилиб, даво курси давомида натижалар таҳлил қилиб борилди.

Олинган натижалар статистик ишланмаси.

Маълумотларнинг статистик ишланмаси учун Microsoft Excel программаси ҳамда Windows-Vista операцион системасидан фойдаланилади. Маълумотларни вариацион қиймати ўртача арифметик қиймат (M), ўртача стандарт силжиш (σ), стандарт ўртача хатолик (m) қиймалари % ларда баҳоланди. Ишончлилик даражаси Стьюдент критерияси (t) билан баҳоланади. Маълумотларнинг ишончлилик даражаси P билан ифодаланди. Маълумотларнинг ишончлилик даражаси 4 та даражада баҳоланди: юқори ишончлилик – *** $p < 0,001$; ўртача ишончлилик – ** $p < 0,01$; паст ишончлилик – * $p < 0,05$; ва ишончсизлик (ноаниқ) - $p > 0,05$; Олинган натижаларнинг асосий верификацияси Фишернинг аниқ критерияларига асосланиб баҳоланади.

III БОБ

ШАХСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ.

3.1. ТАЛАССЕМИЯ БЕМОРЛАРИНИНГ КЛИНИК-ГЕМАТОЛОГИК ТАҲЛИЛИ.

Тадқиқот учун Г ва ҚҚИТИ нинг «Камқонлик маркази» да назоратда турган 2016 йилдан 2019 йилгача талассемия ташҳиси билан стационар ва поликлиника шароитида даволанаётган 50 та беморларда олиб борилди. Маълумотлар кузатувга олинган 50 та беморнинг шикоятлари, ҳаёт ва касаллик анамнези, физикал, клиник - лаборатор кўрсаткичлари, қабул қилган даво усули, амбулатор картаси ва касаллик тарихи маълумотларидан фойдаланиб йиғилди.

Тадқиқот учун танланган беморларнинг анамнези, келган вақтидаги клиник белгилари, лаборатор ва физикал текширув натижалари талассемия ташҳисини тасдиқлайди.

Дунё миқёсида бу даво усули кенг ўрганилган, илмий изланишлар амалга оширилиб ХТ самарадорлиги баҳоланган. Ўзбекистонда бор адабиётларга кўра ХТ кам ёритилган ва охиригача ўрганилмаган. Хелатор терапия ўтказиб бошлангандан буён унинг самарадорлиги илмий асосланмаган. Шу сабабли муаммо долзарб ҳисобланади ва шу бўйича изланувлар керакли ҳамда ўринлидир. Ўзбекистонда диагностик имкониятлар етарли даражада бўлмаганлиги сабабли текшириш ва даволаш усуллари тўлиқ ўрганилмаган. Талассемия касаллигига ташҳис қўйиш, лаборатор - инструментал текширишлар соҳасида ва даволашда хали-хануз камчиликлар кўзга ташланмоқда. Шу билан биргаликда тиббиёт ходимлари олдига ҳам бундай касалликларни эрта аниқлаш, даволаш, асоратларини ва ўлим хавфини камайтириш бўйича катта вазифалар қўйилган. Ўзбекистонда ушбу йўналиш бўйича олиб борилган илмий изланишлар натижаларини

амалий тиббиётда қўлланилиши яъни ХТ ни талассемия беморлари орасида соғликни сақлаш тизимининг бирламчи звеносида кенг тадбиқ этиш, гемосидерозни олдини олиш ва эрта даволаш, янги олинган маълумотларни илмий - оммабоп журналлар ҳамда ўқув дастурларида чоп этилиши, ХТ ни нафақат талассемия беморларида балки бошқа трансфузияга доимий муҳтож бўлган беморларда ҳам қўлланилишини тадбиқ этиш асосий аҳамиятни касб этади.

Г ва ҚҚИТИ Ўзбекистон Республикасида гемолитик камқонликларга ташхис қўйиш учун бирламчи диагностика маркази ҳисобланади, талассемия ташхиси қўйилгандан сўнг беморлар «Камқонлик маркази» га диспансер («Д») назоратига олинади ва ўз яшаш ҳудудидаги гематологик бўлимларда даволанишади. Шу вақтга қадар бизнинг Республикамизда талассемия касаллигини даволаш ва беморлар ҳаётини узайтиришнинг ягона йўли ювилган ёки музлатилган эритроцитар массани беморга қўллаш ва инфекция асоратларга қарши курашишдан иборат бўлган. Охирги ўн йилликда тиббиётдаги илмий изланишлар натижасида гемосидерозни олдини олиш мақсадида ХТ ишлаб чиқилди. Бу терапиянинг таъсир механизми организмга керакли темир моддасини сақлаб қолган ҳолда, ортиқча темир моддасини чиқариб юборади (44, 105, 106, 107, 109).

Шу мақсадда 2015 - йилда «Соғлом бола йили» давлат дастури асосида талассемия беморларига ХТ учун «Эксиджад» препаратини сотиб олиш режалаштирилди. 2015 - йил давлат дастури доирасида 2016 - 2020 йиллар учун талассемия беморларига «Эксиджад» сотиб олишнинг зарурати ва фармако-иктисодий асослари ўрганиб чиқилди. 2016 - йилда «Соғлом она - соғлом бола тўғрисида» ги давлат дастури асосида «Эксиджад» препарати киритилиши йўлга қўйилди. Айти шу вақтда Г ва ҚҚИТИ поликлиника маълумотларига кўра «Д» назоратида беморлар сони 201 та бўлган ва ушбу маълумотларга асосланиб ЎзРССВ томонидан «Эксиджад» препарати сотиб олинган. ХТ назорати ҳамда мониторинги эса Г ва ҚҚИТИ «Камқонлик маркази» га топширилди. 2016-йилнинг январь ойидан бошлаб «Камқонлик маркази» томонидан даво

мақсадида 165 та талассемия беморларига «Эксиджад» препаратлари бепул тарзда берилди бошланди. Аммо Ўзбекистон шароитида бу янги терапиянинг қандай самара бериши ўрганилмаган эди (44, 105, 106, 107).

Текширувлар 2015 - 2017 йиллар давомида ЎзРССВ Г ва ҚҚИТИ рўйхатда турган 204 нафар β - талассемия беморларининг 165 тасида (ўртача ёши $5,8 \pm 2,4$) ўтказилди [44, 106].

Ўзбекистон Республикаси бўйича беморлар тақсимооти

3.1.1.- жадвал

<i>№</i>	<i>Шаҳар ва вилоятлар</i>	<i>Талассемия таъхиси билан рўйхатда турган беморлар сони</i>	<i>Хелатор терапия билан даволанаётган беморлар сони</i>
<i>1</i>	Тошкент шаҳар	<i>15</i>	<i>15</i>
<i>2</i>	Тошкент вилояти	<i>10</i>	<i>9</i>
<i>3</i>	Андижон вилояти	<i>4</i>	<i>2</i>
<i>4</i>	Фарғона вилояти	<i>5</i>	<i>5</i>
<i>5</i>	Наманган вилояти	<i>6</i>	<i>4</i>
<i>6</i>	Сирдарё вилояти	<i>4</i>	<i>2</i>
<i>7</i>	Жиззах вилояти	<i>9</i>	<i>8</i>
<i>8</i>	Хоразм вилояти	<i>8</i>	<i>7</i>
<i>9</i>	ҚҚ Республикаси	<i>8</i>	<i>7</i>
<i>10</i>	Навоий вилояти	<i>13</i>	<i>8</i>
<i>11</i>	Бухоро вилояти	<i>21</i>	<i>21</i>
<i>12</i>	Самарқанд вилояти	<i>18</i>	<i>18</i>
<i>13</i>	Қашқадарё вилояти	<i>27</i>	<i>27</i>
<i>14</i>	Сурхандарё вилояти	<i>56</i>	<i>32</i>
	Жами	<i>204</i>	<i>165</i>

Қолган 39 та беморларнинг 27 тасини 2 ёшга тўлмаган, 8 тасини дорига нисбатан организмнинг юқори сезувчанлиги туфайли қабул қила олмаган ва 4 таси препаратни инкор этган беморлар ташкил этади ва биз бундан

тасодифий танлаш йўли орқали ХТ қабул қилаётган 50 нафар талассемия беморларини ажратиб олди ва дори препаратининг таъсир механизмини ўрганиш мақсадида тадқиқотлар ўтказдик.

Вилоятларда тарқалишига кўра препарат қабул қилаётган беморлар: Тошкент шаҳрида 15 та, Тошкент вилоятида 9 та, Андижон вилоятида 2 та, Фарғона вилоятида 5 та, Наманган вилоятида 4 та, Сирдарё вилоятида 2, Жиззах вилоятида 8 та, Хоразм вилоятида 7 та, Қорақалпоқ Республикасида 7 та, Навоий вилоятида 8 та, Бухоро вилоятида 21 та, Самарқанд вилоятида 18 та, Қашқадарё вилоятида 27 та, Сурхандарё вилоятида 32 та. Демак, умумий касаллар сони ва препаратни қабул қилаётган беморлар сони энг кўп Сурхандарё, Қашқадарё, Бухоро, Тошкент вилоятларида ва Тошкент шаҳрида учради.

Беморларда ўтказилган тадқиқотлар β -талассемия беморларини вилоятларимизда тарқалишини, ёши ва жинси бўйича тақсимотини аниқлаш имконини берди (105, 108, 109).

3.1.2- жадвал

№	Кўрсаткич-лар	3-5 ёш		6-10 ёш		11-15 ёш		16 ёш <		Жами
		n/%		n/%		n/%		n/%		
		ўғил	қиз	ўғил	қиз	ўғил	қиз	ўғил	қиз	
1.	Тошкент вилояти ва Тошкент шаҳар	3	-	1	3	2	1	-	2	12
		6%		2%	6%	4%	2%		4%	24%
2.	Фарғона вилояти	-	-	1	-	-	-	-	1	2
				2%					2%	4%
3.	Наманган вилояти	1	-	1	-	-	-	-	-	2
		2%		2%						4%
4.	Андижон вилояти	-	-	1	-	-	-	-	-	1
				2%						2%
5.	Жиззах вилояти	-	-	-	-	-	-	1	-	1
								2%		2%
6.	Самарқанд	-	-	1	2	1	-	1	-	5

вилояти			2%	4%	2%		2%		10%
7. Сурхандарё вилояти	2	1	4	1	1	-	1	-	10
	4%	2%	8%	2%	2%		2%		20%
8. Қашқадарё вилояти	-	-	2	1	2	-	-	-	5
			4%	2%	4%				10%
9. Бухоро вилояти	1	-	-	2	1	-	1	-	5
	2%			4%	2%		2%		10%
10. Навоий вилояти	-	-	3	1	-	-	-	-	4
			6%	2%					8%
11. Хоразм вилояти	1	-	1	-	-	-	1	-	3
	2%		2%				2%		6%
Жами	8	1	15	10	7	1	5	3	50
	16%	2%	30%	20%	14%	2%	10%	6%	
	9		25		8		8		100%
	18%		50%		16%		16%		

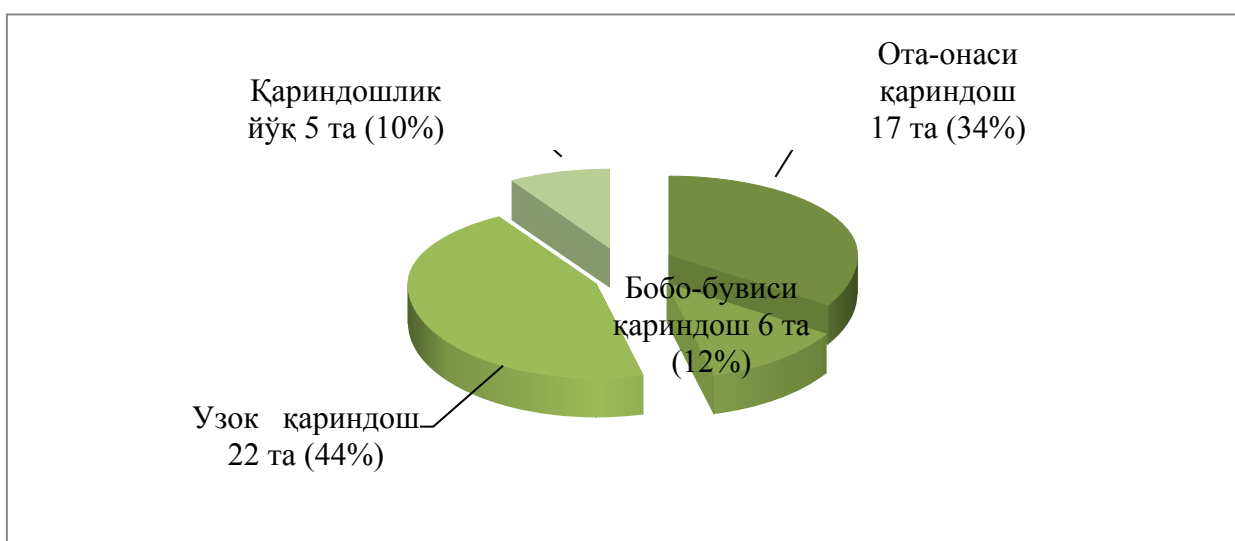
Юқоридаги жадвал орқали талассемия билан касалланган беморларнинг 35 (70%) нафари ўғил болалар ва 15 (30%) нафарини қиз болалар яъни 2,33:1 нисбатни ташкил қилди.

Бунга кўра 3-5 ёшгача бўлган беморлар сони - 9 (18%) та бўлиб, 8 (16%) нафари ўғил болалар, 1 (2%) нафари қиз болалар. 6 - 10 ёш оралиғида беморлар сони 25 (50%) та - 15 (30%) нафари ўғил болалар, 10 (20%) та қиз болалар. 11 – 15 ёш чегарасидаги беморлар сони 8 (16%) та - 7 (14%) нафари ўғил болалар, 1 (2%) нафари қиз болалар. 16 ёшдан катта беморлар эса 8 (16%) та - 5 (10%) нафари ўғил болалар, 3 (6%) нафари қиз болалар ташкил этди. Ёш кўрсаткичи 3 ёшдан 33 ёшгача (медиана - $10,58 \pm 1,85$ ёш) бўлган беморлар ташкил этди. Ўзбек популяциясида талассемия билан касалланган 6 - 10 ёшгача бўлган беморлар юқори кўрсаткични 25 (50%) тани ташкил қилди. Ёш кўрсаткичлари бўйича беморлар 1,125:3,125:1:1 нисбатни ташкил этди.

Вилоятларда тарқалишига кўра: Тошкент вилоятида 12 та (24%), Сурхандарё вилоятида 10 та (20%), Самарқанд вилоятида 5 та (10%), Қашқадарё вилоятида 5 та (10%), Бухоро вилоятида 5 та (10%), Навоий

вилоятида 4 та (8%), Хоразм вилоятида 3 та (6%), Фарғона вилоятида 2 та (4%), Андижон вилоятида 1 та (2%), Наманган вилоятида 2 та (4%), Жиззах вилоятида 1 та (2%). Демак касаллар сони энг кўп Тошкент вилоятида (24%) ва Сурхандарё вилоятларида (20%) учради.

Бизнинг кузатишларимизда ўтказилган оилавий генетик тадқиқотлар β -талассемия ташувчиларининг қариндошлик билан боғлиқ никоҳларни аниқлаш имконини берди (105, 106, 107, 109).



1.1.1. Диаграмма. Қариндошлик никоҳи кўрсаткичлари

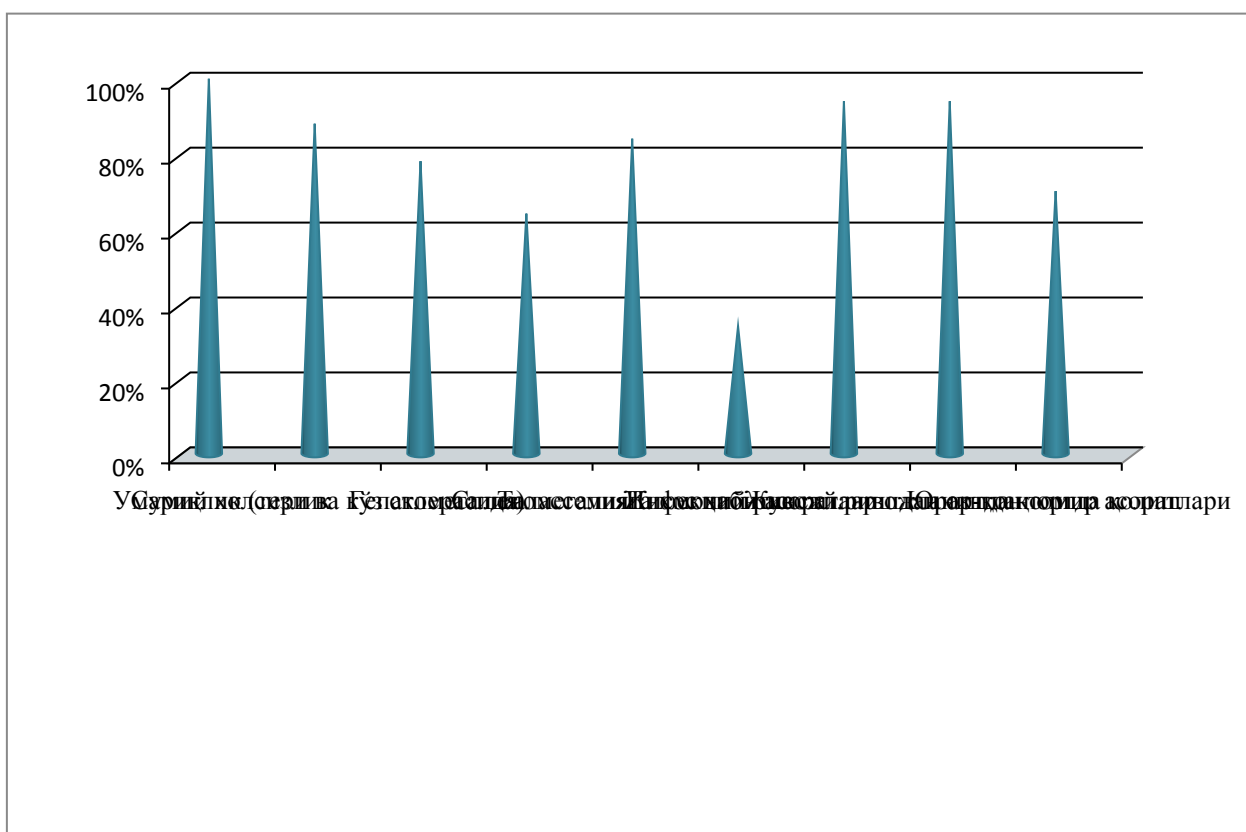
Қариндошлик ўртасидаги никоҳдан туғилган болалар: ота-онаси қариндош – 17 та (34%), бобо-бувиси қариндош – 6 та (12%), узок қариндошлигига кўра – 22 та (44%), қариндошлиги йўқ – 5 та (10%). Қариндошлик ўртасидаги никоҳдан туғилганлик кўрсаткичларини ўрганиш мобайнида узок қариндошлик (44%) ва ота-онаси қариндош (34%) никоҳидан туғилган болалар ўртасида талассемия бир мунча кўп учради.

β -талассемия билан оғриган беморларнинг клиник кузатувлари гомозиготали β -талассемияни катта талассемия (*thalassamia major*) ёки Кули камқонлиги сифатида маълум бўлган касалликнинг оғир шакли сифатида намоён бўлишини кўрсатди (54, 34, 29, 112, 113).

Гомозиготали талассемиянинг клиник кўринишлари бола ҳаётининг биринчи йилидаёқ қайд этилади (34, 16, 44, 107, 108). Тана вазнининг етишмаслиги, тери ва шиллик қаватларининг оқариши, ҳар қандай юқумли касалликлар билан боғлиқ бўлмаган тана ҳароратининг кўтарилиши қайд этилган. Бола ҳаётининг иккинчи йилида эса спленомегалия, тери ранги ва шиллик қаватларнинг сарғайиши, барча беморларда кучайиб боровчи тана вазни етишмовчилиги, қорин бўшлиғининг катталашishi, ўзига хос ташқи кўриниш - монголоид юз (яссиланган бурун, дўппайиб чиққан ёнок, кўз бўшлиғининг торайиши) яққол намоён бўлади (29, 14, 15, 18). Бош суяги деформацияланган: бош суягининг тепа ва энса соҳаси чакка ва пешона соҳасига нисбатан бир мунча катта (гумбазсимон бош). Юз суякларидаги ўзгаришлар юқори танглайнинг чуқурлашиши тишларнинг нотекис жойлашишига олиб келади. Кўзларининг атрофида, сочларнинг илдизларида, тирноқларнинг тубида ва бошқа жойларда терининг ўзига хос жигарранг пигментация юзага келади. Бошида тери ости веналар тўри кўриниб туради. Рентгенологик маълумотларга кўра, бемор болаларда бош суяги ўзгариши ёки қирпи симптоми - «нинали бош», узун найсимон суякларда кортикал қатламнинг гиперплазияси кузатилади (20, 29, 32, 34,).

Беморларни текширувида тери рангининг ўзига хослиги диққатни тортади: оқимтир, кулранг-сарикликдан яшил-жигаррангга қадар жуда кўп кўринишларга эга бўлади. Кўзларининг атрофида, қўлининг орқа томонида-тирсак терисида, бармоқларида жигарранг жойлар яққол кўринади. Бармоқ фалангалари ингичка, тирноқлари барабан таёқчаси кўринишида, ўғил ва қиз болаларда ҳам билак-тирсак суяклари ўта нозик, кучсиз ҳамда яшил-жигарранг тусда бўлади. Бош териси устида кенгайган веноз тўрни кўриш мумкин. Бош суягининг деформацияси тепа ва чакка соҳалари кескин катталашishi, квадратсимон шаклни эгаллаши деярли барча беморларда намоён бўлади. Қорин соҳасининг спленомегалия ва гепатомегалия ҳисобидан катталашishi, ўнг ва чап қовурға равоқларида оғирлик ҳисси, гиперспленизм (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) талассемия

беморларига характерли симптомлардир. Беморлардаги объектив кўриниш, клиник белгилар яъни: умумий ҳолсизлик, сариқлик, талассемияга хос ҳабитус, гепатомегалия, спленомегалия, жисмоний ҳамда жинсий ривожланишдан ортда қолиш, инфекцион асоратлар ва юрак-қон томир асоратлари ўрганиб чиқилди.



3.1.2. Диаграмма. Талассемия беморларида ХТ ўтказилишидан олдин клиник белгилар ва касаллик асоратларининг учраш частотаси (2016й).

Умумий ҳолсизлик назорат остидаги барча беморларда яъни 50 нафаридан (100%) учради, сариқлик - 44 та (88%), талассемияга хос ҳабитус - 42 та (84%), гепатомегалия - 39 та (78%), спленомегалия (беморларнинг 18 нафаридан спленоектомия амалиёти бажарилган, қолган барча беморларда бу симптом мусбат) - 32 та (64%), жисмоний - 47 та (94%) ҳамда жинсий - 47 та (94%) ривожланишдан ортда қолиш, инфекцион асоратлар - 17 та (34%) ва юрак-қон томир асоратлари - 35 та (70%) ўрганиб чиқилди.

Гомозиготали β - талассемия клиникасида муҳим патогенетик элемент - тананинг темир билан ҳаддан ортиқ юкланишидир. Гемосидероз зардобдаги

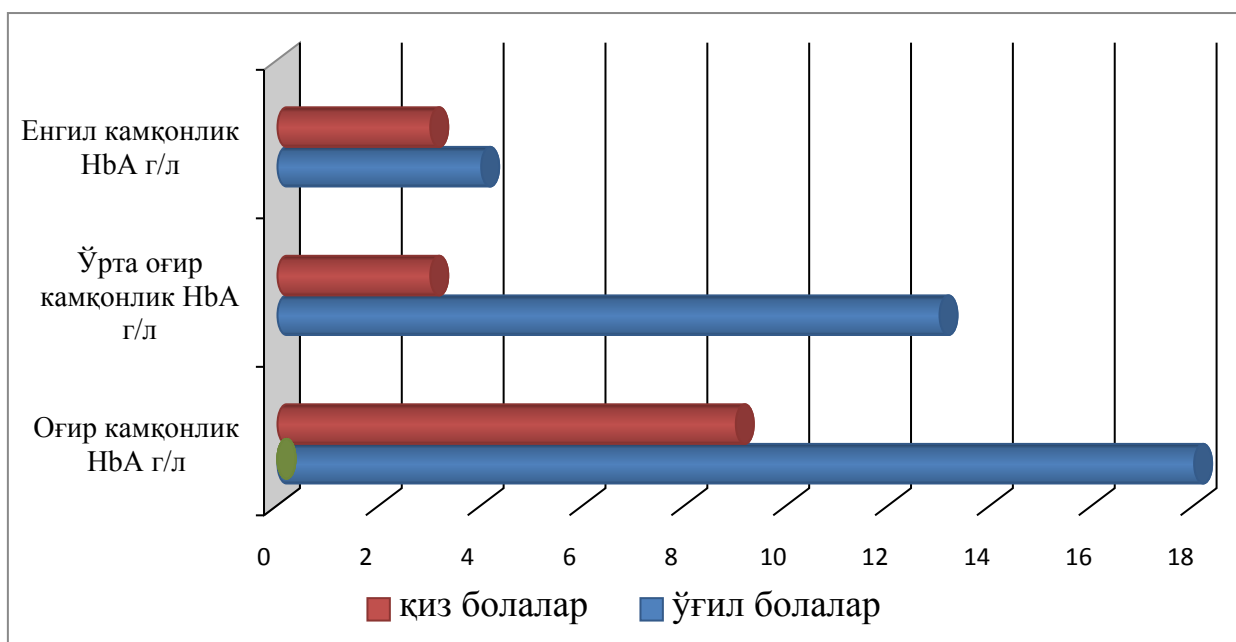
темир ва ферритин миқдорини, шунингдек органларда (жигар, талоқ, юрак) темир йиғилишининг доимий ўсиши билан ифодаланади. Касалликнинг клиник кўринишида талоқ ва жигар катталашиши етакчи ва доимий симптом ҳисобланади. Талоқ кичик чаноқ соҳасигача тушиб қориннинг чап ярмини эгаллайди. Жигар катталашиши бир мунча суст кечади ва кўпинча сурункали гепатит аниқланади. Юрак чегаралари кенгаяди, анемик систолик шовқин эшитилади, аксарият ҳолларда тахикардия қайд этилади, миокард фаолияти бузилади ва юрак чап қоринчаси етишмовчилиги юзага келади. Камқонликнинг ривожланиши ва кўп сонли қон қуйиш юрак мушаги таркибида темир ва ферритиннинг катта миқдори йиғади, бу беморлар ўлимининг асосий сабаби ҳисобланади.

3.2 ТАЛАССЕМИЯ БЕМОРЛАРИНИНГ ХЕЛАТОР ТЕРАПИЯ ЎТКАЗИЛИШИДАН ОЛДИНГИ ЛАБОРАТОР - ФИЗИКАЛ КЎРСАТКИЧЛАРИ.

Гемоглобин (HbA) кўрсаткичи. Беморларда камқонлик даражалари ўрганиб чиқилганда енгил даража камқонлик яъни гемоглобин миқдори 120 г/л - 90 г/л гача бўлган беморлар сони - 7 та (14%), шундан ўғил болалар сони – 4 та (8%), қиз болалар сони – 3 та (6%). Ўрта оғир даража камқонлик яъни гемоглобин миқдори 90 г/л – 71 г/л гача бўлган беморлар сони – 16 та (32%), шундан ўғил болалар – 13 та (26%), қиз болалар - 3та (6%). Оғир даража камқонлик яъни гемоглобин миқдори 70 г/л ва ундан кам бўлган беморлар сони – 27 та (54%), шундан ўғил болалар – 18 та (36%), қиз болалар – 9 та (18%). Демак, энг кўп сонни оғир даража камқонлик яъни гемоглобин миқдори 70 г/л ва ундан кам бўлган беморлар – 27 та (54%) ни ташкил этди (3.2.1-диаграмма) (110).

Эритроцит кўрсаткичи. Эритроцит миқдори 4,5 - $3,5 \cdot 10^{12}$ г/л гача бўлган беморлар сони – 17 та (34%), шундан ўғил болалар – 13 та (26%), қиз болалар – 4 та (8%). Эритроцит миқдори 3,5 - $2,51 \cdot 10^{12}$ г/л гача бўлган

беморлар сони – 11 та (22%), шундан ўғил болалар – 5 та (10%), қиз болалар – 6 та (12%). Эритроцит миқдори $2,5 \cdot 10^{12}$ г/л ва ундан кам бўлган беморлар сони – 22 та (44%), шундан ўғил болалар – 17 та (34%), қиз болалар – 5 та (10%). Демак, эритроцит миқдори $2,5 \cdot 10^{12}$ г/л ва ундан кам бўлган беморлар кўпроқ аниқланди – 22 та (44%), шулардан ўғил болалар – 17 та (34%), қиз болалар – 5 та (10%) (110).

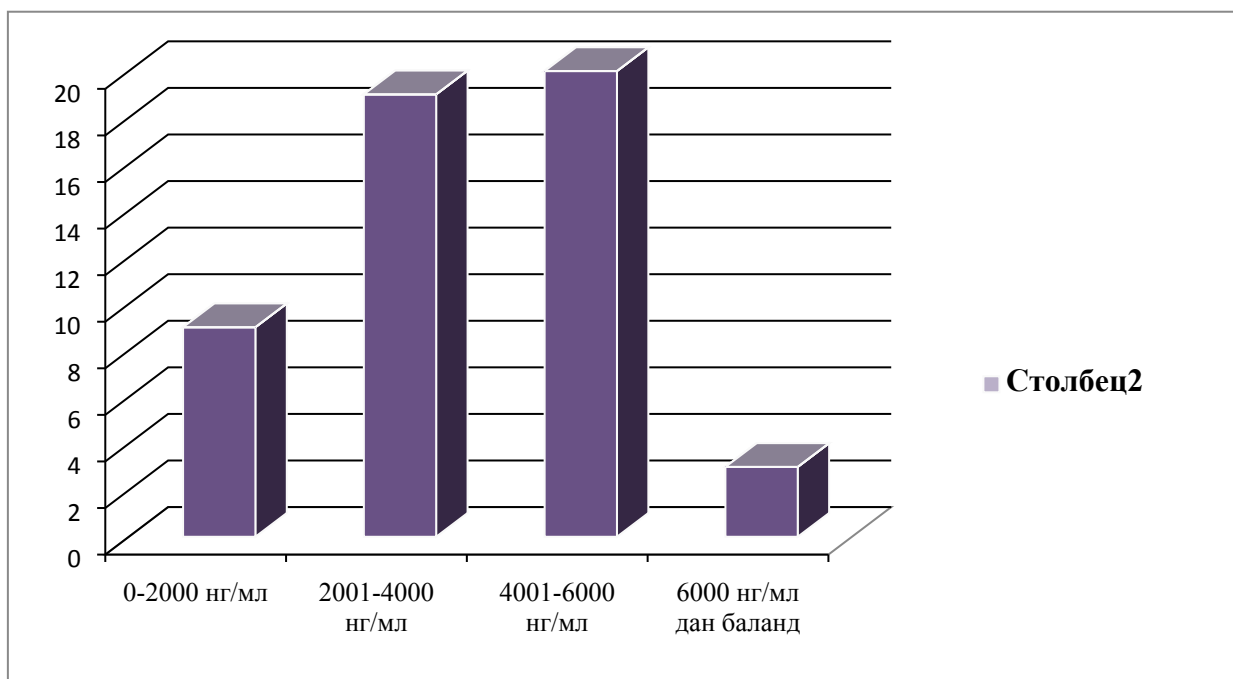


3.2.1. Диаграмма. Талассемия беморларида ХТ ўтказилишидан олдин камқонлик ($HbA \cdot 10^{12}$ г/л) кўрсаткичи (2016й).

Ретикулоцит кўрсаткичлари. Ретикулоцитлар миқдори 1 – 5 %о гача бўлган беморлар сони – 10 та (20%), шундан ўғил болалар сони – 6 та (12%), қиз болалар сони – 4 та (8%). Ретикулоцитлар миқдори 6 – 10 %о гача бўлган беморлар сони - 15 та (30%), шундан ўғил болалар сони – 11 та (22%), қиз болалар сони – 4 та (8%). Ретикулоцитлар 11 %о дан баланд бўлган беморлар сони – 25 та (50%), шундан ўғил болалар сони – 18 та (36%), қиз болалар сони – 7 та (14%). Демак, ретикулоцитлар миқдори 11%о дан юқори бўлган беморлар сони – 25 та (50%) энг кўп беморлар сонини ташкил этди.

Фетал гемоглобин кўрсаткичлари. Фетал гемоглобин миқдори 1 – 5 % гача бўлган беморлар сони – 22 та (44%), шундан ўғил болалар сони – 17 та (34%), қиз болалар сони – 5 та (10%). Фетал гемоглобин миқдори 6 – 10 % гача бўлган беморлар сони - 23 та (46%), шундан ўғил болалар сони – 15 та (30%), қиз болалар сони – 8 та (6%). Фетал гемоглобин миқдори 11 % дан баланд бўлган беморлар сони – 5 та (10%), шундан ўғил болалар сони – 3 та (6%), қиз болалар сони – 2 та (4%). Демак, Фетал гемоглобин миқдори 6 – 10 % гача бўлган беморлар сони – 23 та (46%) энг кўп беморлар сонини ташкил этди (112).

Ферритин кўрсаткичи.

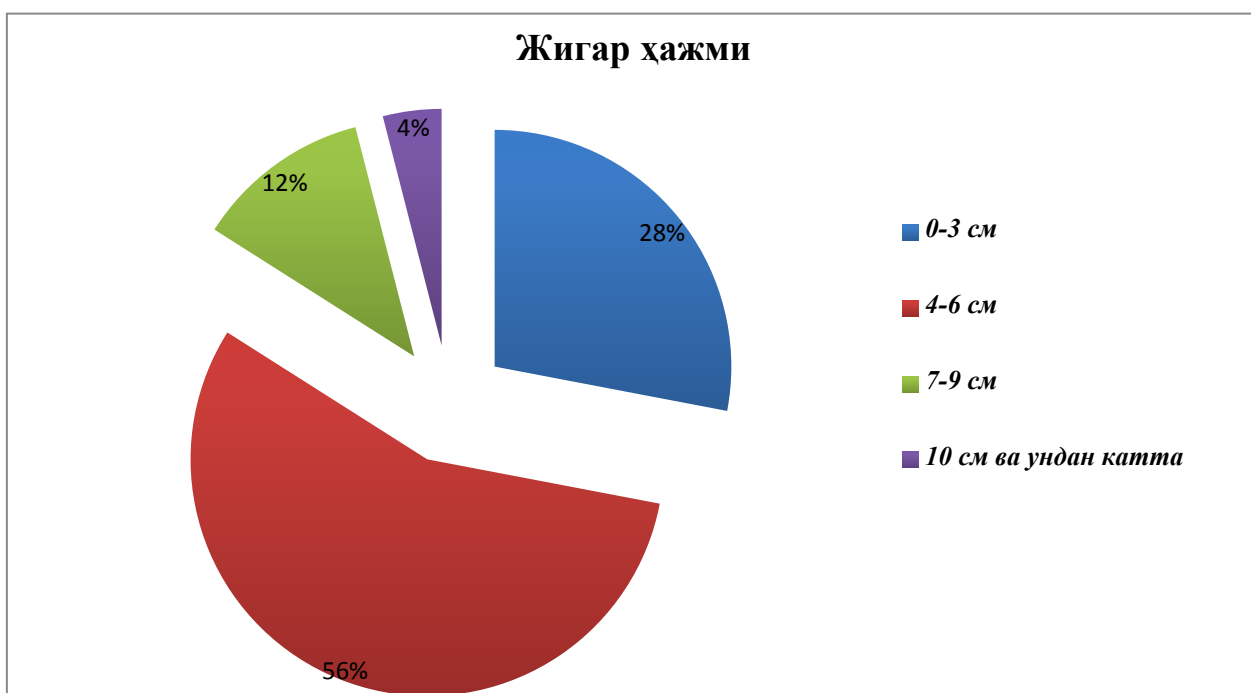


3.2.2. Диаграмма. Талассемия беморларида ХТ ўтказилишидан олдин қон зардобидаги ферритин (нг/мл) кўрсаткичи (2016й).

Қон зардобидаги ферритин миқдори 0 – 2000 нг/мл гача бўлган беморлар сони – 9 та (18%), шундан ўғил болалар – 8 та (16%), қиз болалар – 1 та (2%). Ферритин миқдори 2001 – 4000 нг/мл гача бўлган беморлар сони – 18 та (36%), шундан ўғил болалар – 12 та (24%), қиз болалар – 6 та (12%). Ферритин миқдори 4001 – 6000 нг/мл гача бўлган беморлар сони – 20 та

(40%), шундан ўғил болалар – 14 та (28%), қиз болалар – 6 та (12%). Ферритин миқдори 6000 нг/мл дан баланд бўлган беморлар сони – 3 та (6%), шундан ўғил болалар – 2 та (4%), қиз болалар – 1 та (2%). Демак, кон зардобадаги ферритин миқдори 4001-6000 нг/мл гача бўлган беморлар сони - 20 та (40%) беморларнинг энг кўп қисмини ташкил этди.

Жигар кўрсаткичи.

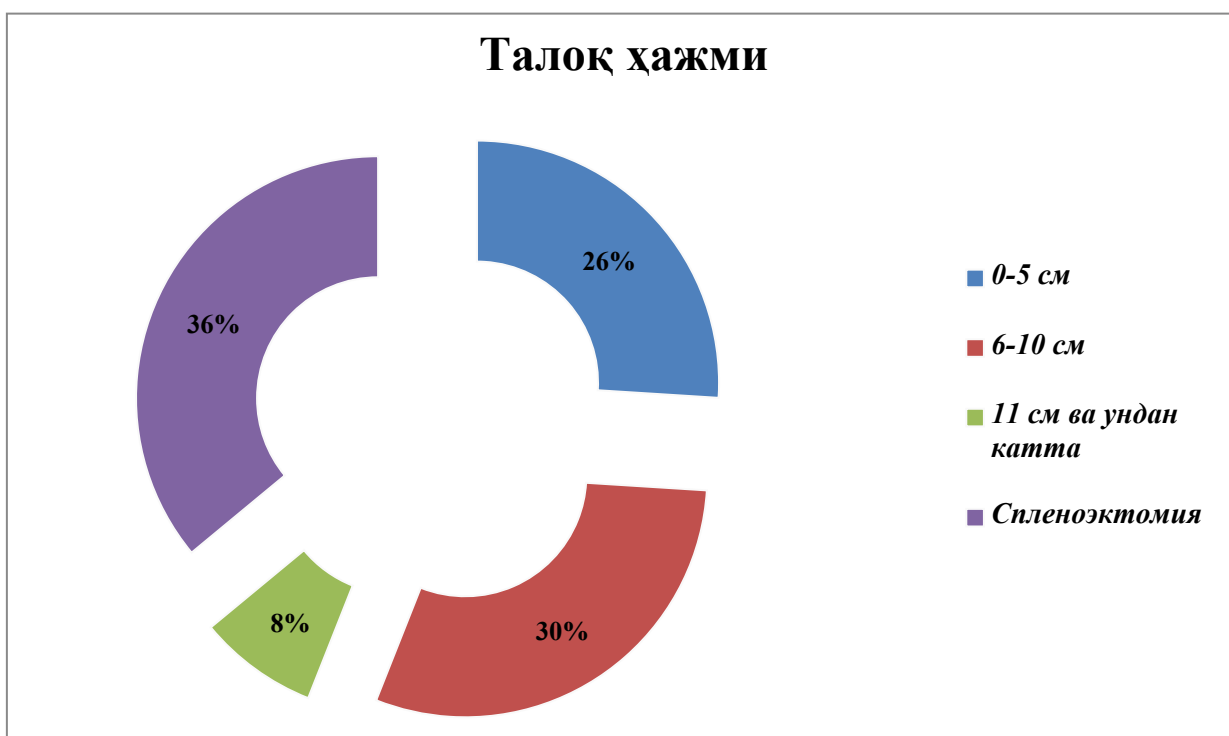


3.2.3. Диаграмма. Талассемия беморларида ХТ ўтказилишидан олдин гепатомегалия кўрсаткичлари (2016й).

Жигар ҳажми нормадан 0 – 3 см гача катта бўлган беморлар сони - 14 та (28%), шундан ўғил болалар сони – 11 та (22%), қиз болалар сони – 3 та (6%). Жигар ҳажми нормадан 4 – 6 см дан катта бўлган беморлар сони – 28 та (56%), шундан ўғил болалар – 11 та (22%), қиз болалар – 17 та (34%). Жигар ҳажми нормадан 7 – 9 см дан катта бўлган беморлар сони – 6 та (12%), шундан ўғил болалар – 5 та (10%), қиз болалар – 1 та (2%). Жигар ҳажми нормадан 10 см ва ундан катта бўлган беморлар сони – 2 та (4%), шундан ўғил болалар – 2 та (4%). Демак, энг кўп сонни жигар ҳажми нормадан 4 – 6 см дан катта бўлган беморлар сони – 28 та (56%) ташкил этди.

Жигарнинг нормага нисбатан катталари талассемия беморларида жигардаги гемосидерозга, кўп марталаб қон қуйишлар натижасида орттирилган гепатитларга, гепатоцитларнинг зўриқиши ҳамда жигар функцияларининг бузилиши сабабли келиб чиқадиган жигар фиброзига ва жигар циррозига боғлиқ (32, 84, 97).

Талоқ кўрсаткичлари.



3.2.4. Диаграмма. Талассемия беморларида хелатор терапия ўтказилишидан олдин спленомегалия кўрсаткичлари (2016й).

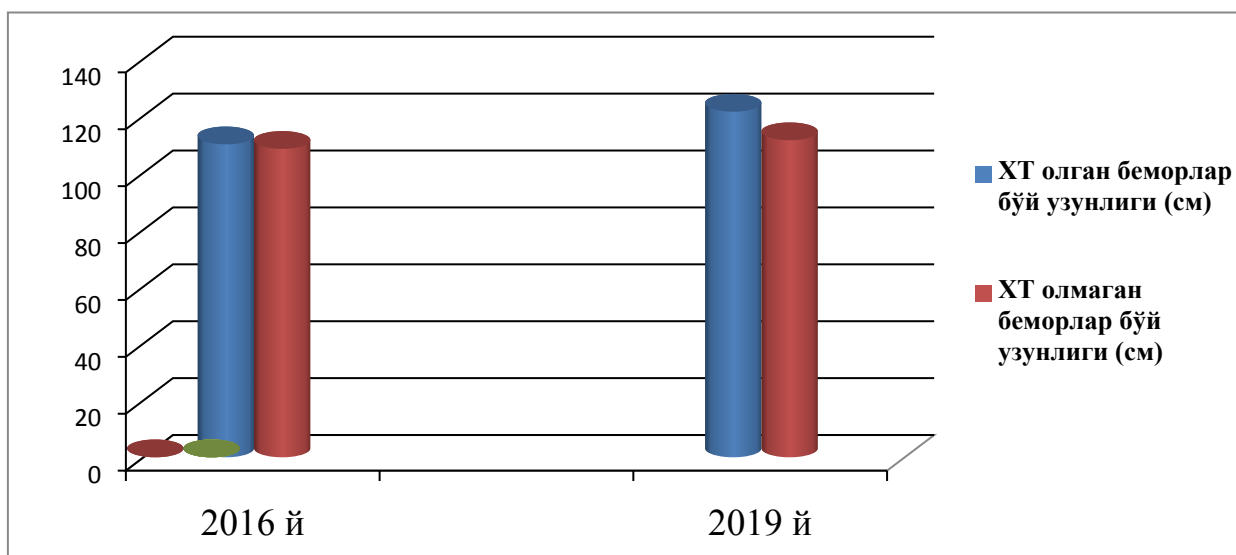
Талоқ ҳажми нормадан 0 – 5 см гача катта бўлган беморлар сони – 13 та (26%), шундан ўғил болалар сони – 11 та (22%), қиз болалар сони - 2та (4%). Талоқ ҳажми нормадан 6 – 10 см дан катта бўлган беморлар сони – 15 та (30%), шундан ўғил болалар – 11 та (22%), қиз болалар – 4 та (8%). Талоқ ҳажми нормадан 11см ва ундан катта бўлган беморлар сони – 4 та (8%), шундан ўғил болалар – 2 та (4%), қиз болалар – 2 та (4%). Спленоектомия амалиёти бажарилган беморлар сони – 18 та (36%), шундан ўғил болалар – 12 та (24%), қиз болалар – 6 та (12%). Демак, талоқ ҳажми нормадан 6 – 10 см

дан катта бўлган беморлар сони – 15 та (30%) энг юқори кўрсаткични намоён этди.

Талоқ ҳажмининг нормага нисбатан катталашиси талоқ хужайраларининг гипертрофияси ҳисобидан юзага келади ва бола учун бир канча ноқулайликлар туғдиради. Маълум кўрсатмалар асосида спленоектомияга рухсат берилади.

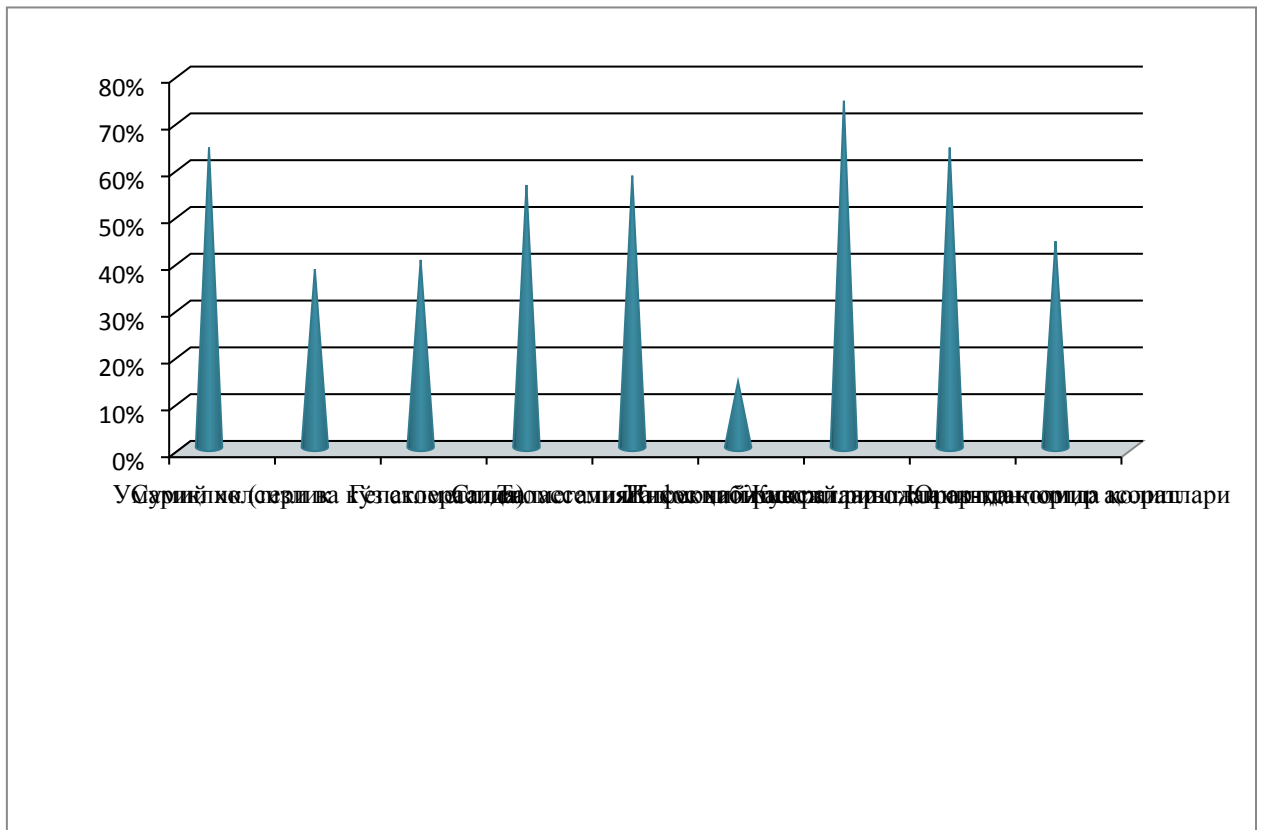
3.3. ТАЛАССЕМИЯ БЕМОРЛАРИНИНГ ХЕЛАТОР ТЕРАПИЯ ЎТКАЗИЛИШИДАН КЕЙИНГИ КЛИНИК - ЛАБОРАТОР САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ.

Тадқиқот давомида 50 нафар беморда олиб борилган даво муолажалари натижасини таҳлил қилган ҳолда қуйидаги статистик маълумотларга эга бўлдик. Клиник кузатишлар β -талассемиянинг физикал ва лаборатор кўрсаткичларини ХТ га қадар ва ХТ дан кейин таққослама ташхисот ўтказиш имконини берди.



3.3.1. Диаграмма. Бўй узунлиги ХТ қабул қилган ва ХТ қабул қилмаган беморларда таққослама кўрсаткичи.

Беморларнинг антропометрик натижалари даво муолажалари жараёнида (2016-2019йй) дори препаратини истеъмол этмаётган беморларга нисбатан бир мунча ўсди. Бўй узунлиги ўртача $110 \text{ см} \pm 5,71$ дан $121,46 \text{ см} \pm 5,38$ га ошди. Тана вазни $21,98 \text{ кг} \pm 2,97$ дан $25,75 \text{ кг} \pm 2,75$ га ортди. Бу кўрсаткичлар ХТ қабул қилмаётган беморлар билан солиштирилганда бир мунча юқори натижаларни берди. Бўй узунлиги ўртача $105,4 \text{ см} \pm 3,72$ дан $111,43 \text{ см} \pm 3,48$ га ошди. Тана вазни $18,73 \text{ кг} \pm 2,96$ дан $21,75 \text{ кг} \pm 2,21$ га ортди.



3.3.2. Диаграмма. Талассемия беморларида ХТ ўтказилганидан кейин клиник белгилар ва касаллик асоратларининг учраш частотаси (2019й).

Умумий ҳолсизлик – 27 та (54%), сариклик - 19 та (38%), талассемияга хос ҳабитус – 29 та (58%), гепатомегалия – 20 та (40%), спленомегалия – 28 та (56%), жисмоний – 37 та (74%) ҳамда жинсий - 32 та (64%) ривожланишдан ортда қолиш, инфекцион асоратлар – 7 та (14%) ва юрак-қон томир асоратлари - 22 та (44%) ўрганиб чиқилди. Беморларда ХТ олдинги ва ХТ кейинги клиник белгилар ҳамда асоратларнинг учраш частотаси солиштирилганда умумий ҳолсизлик - 1,85; сариклик - 2,3; талассемияга хос

хабитус - 1,45; гепатомегалия – 1,95; спленомегалия – 1,14; жисмоний ривожланишдан ортда қолиш – 1,27; жинсий ривожланишдан ортда қолиш – 1,47; инфекцион асоратлар – 2,43 ва юрак-қон томир асоратлари 1,59 мартага камайди. Бу эса беморларни безовта қиладиган клиник белгиларнинг ХТ таъсирида сезиларли камайганини тасдиқлайди.

Теридаги гемосидероз белгиси (тери рангининг тўқ жигарранг ранга кириши) даражаси хелациядан олдин 34 беморда юқори даража бўлган - хелациядан кейин эса юқори даража 8 беморда кузатилди. Қолган беморларда Эксиджад дори воситасини қабул қилгандан кейин теридаги гемасидероз даражаси юқори даражадан камайиши кузатилди. Терида гемосидероз белгиси юқори даражада бўлган бемор 2008 йилда туғилган 9 ёшли беморларда ва ундан катталарда кузатилди. Бу беморлар анамнезидан туғулгандан кейин биринчи ёки иккинчи ярим йилликдан бошлаб ҳар ойда гемотрансфузия 3 марта ювилган эритроцитар масса олиб туришган.

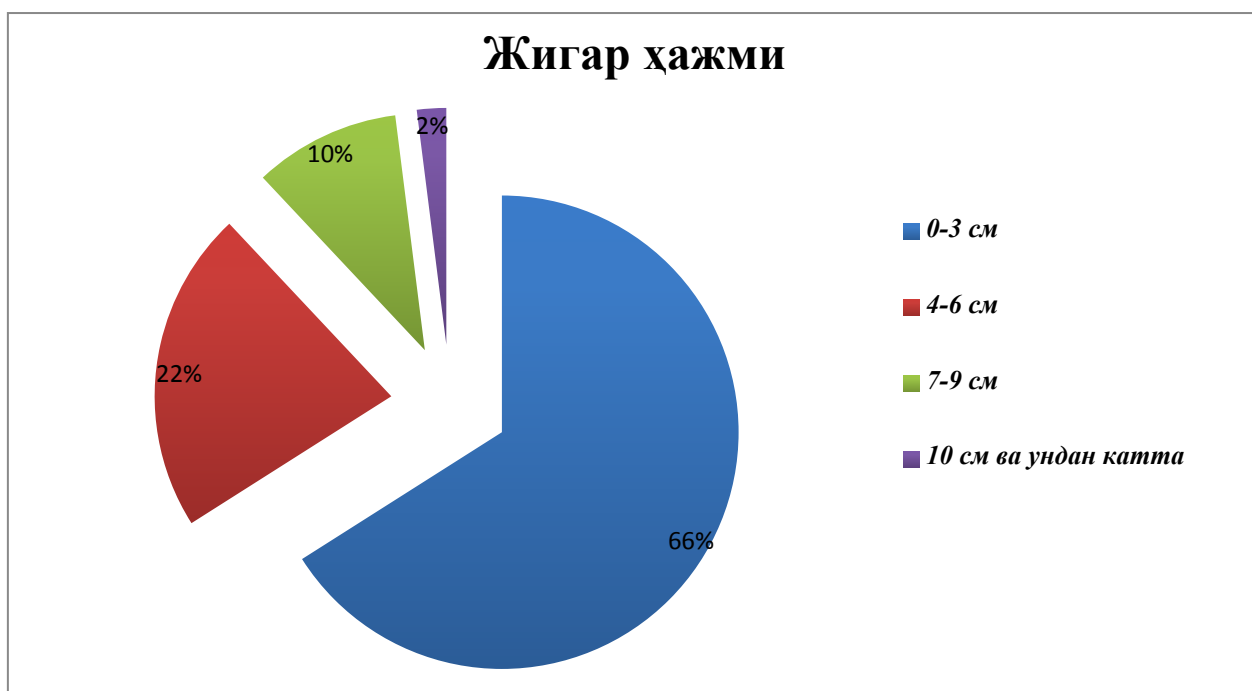
Теридаги гемосидероз белгиси ўрта даражада булган беморлар асосан 8 ёшдан катталарда кузатилди ва бу беморлар анамнезидан 2-3 ойда бир гемотрансфузия 3 марта ювилган эритроцитар масса олиб юришган. Хулоса қилиб айтиш мумкинки эритроцитар масса олишни тез - тез қайталаниши терида пайдо бўладиган гемосидероз белгисини кучайтиради. Чет эл адабиётлари талассемияни даволаш стандартларидан маълумки гемоглобин кўрсаткичи 90 гр/л паст булганда беморга эритроцитар масса қуйилиши лозим ва хелацияни ферритин назоратида доимий амалга ошириш кераклиги кўрсатилган (107).

3.3.1-жадвал

Белги даражаси	хелациядан олдин	хелациядан кейин
Юқори	34	8
Ўрта	53	24
Камайган		27
Йўқ	76	104

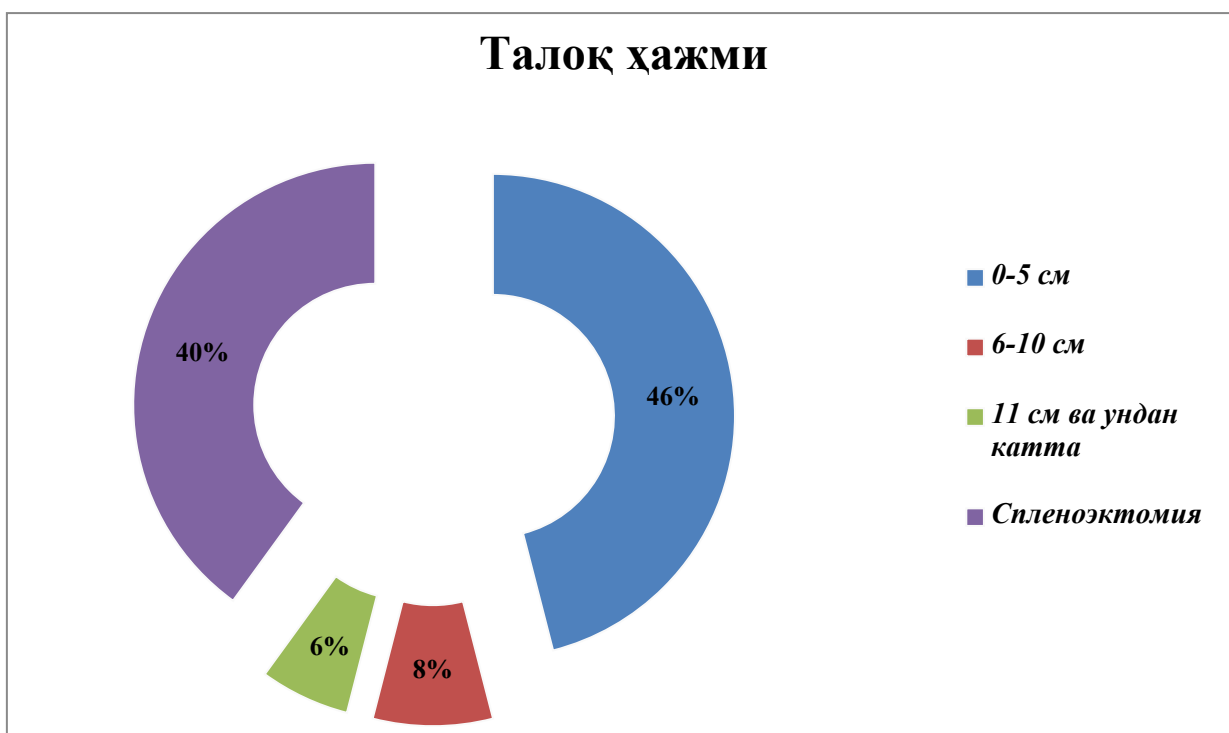
Теридаги гемосидероз белгиси даражаси хелациядан олдин ва кейин

Эксиджад дори воситасини қабул қилган ўсмир ёшдаги беморлар 22 нафарни (2004-1998й туғилганлар) ташкил қилди, шулардан ҳамма ўсмир беморлар жинсий ривожланишдан орқада қолган. Эксиджад дори воситасини қабул қилгандан кейин 3 нафар ўсмир беморда иккиламчи жинсий ривожланиш белгилари пайдо бўлиши кузатилди (107).



3.3.3. Диаграмма. Талассемия беморларида ХТ ўтказилганидан кейин гепатомегалия кўрсаткичлари (2019й).

Жигар ҳажми нормадан 0 – 3 см гача катта бўлган беморлар сони - 33 та (66%), 4 – 6 см дан катта бўлган беморлар сони – 11 та (22%), 7 – 9 см дан катта бўлган беморлар сони – 5 та (10%), 10 см ва ундан катта бўлган беморлар сони – 1 та (2%). Демак, ХТ дан олдин жигар ҳажми ўртача катталиги $4,8 \text{ см} \pm 0,82$ дан, ХТ дан кейин $3,22 \text{ см} \pm 0,76$ га қисқарди (111).



3.3.4. Диаграмма. Талассемия беморларида ХТ ўтказилганидан кейинги спленомегалия кўрсаткичлари (2019й).

Талоқ ҳажми нормадан 0 – 5 см гача катта бўлган беморлар сони – 23 та (46%), 6 – 10 см дан катта бўлган беморлар сони – 4 та (8%), 11 см ва ундан катта бўлган беморлар сони – 3 та (6%). Спленоектомия амалиёти бажарилган беморлар сони – 20 та (40%). Демак, ХТ дан олдин талоқ ҳажми ўртача катталиги 6,6 см ± 2,1 дан, ХТ дан кейин 3,45 см ± 1,59 га қисқарди. Бу вақт ичида спленоектомия амалиёти яна 2 та талассемия беморларида амалга оширилди (111).

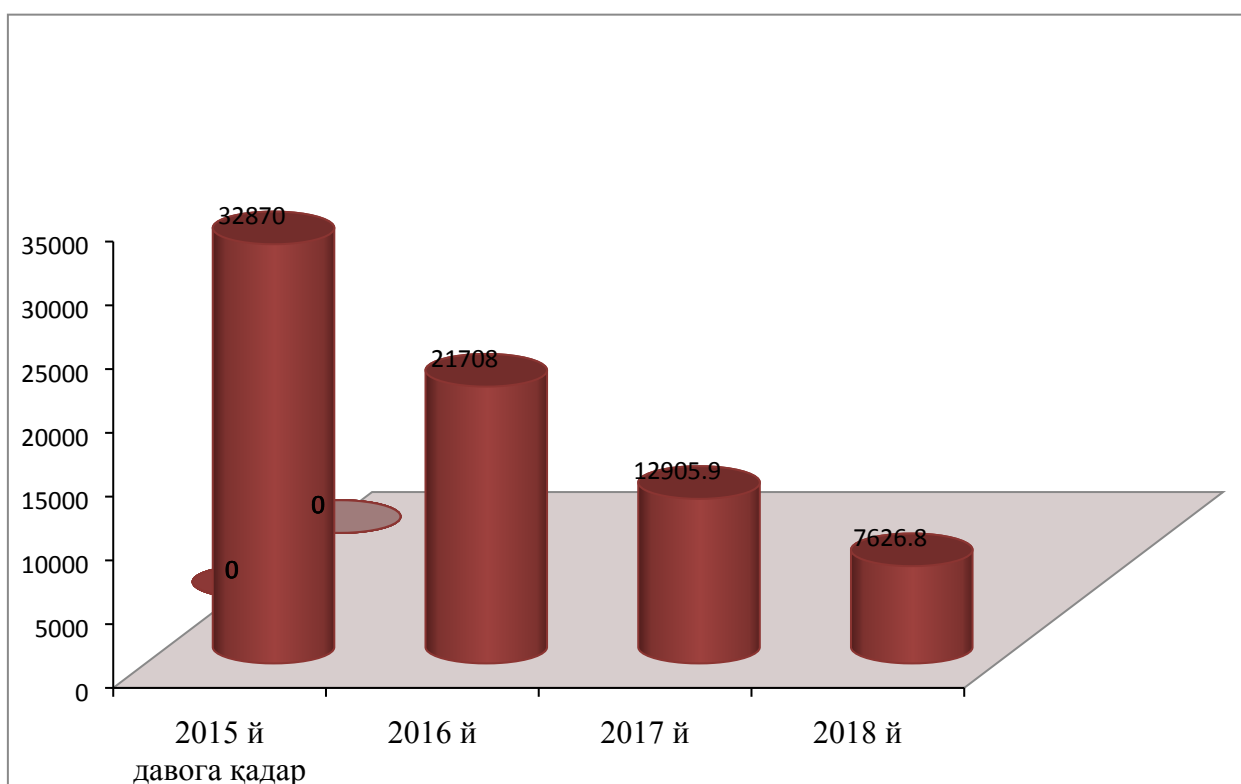
**β-талассемиянинг давога қадар ва даводан кейин клиник-гематологик
ва биохимик кўрсаткичлари**

3.3.1.-жадвал

№	Текширилган параметрлар	Давога қадар	Даводан Кейин	P
1.	Гемоглобин (г/л)	70,84 ± 3,61	85,28 ± 2,7	p < 0,001
2.	Эритроцитлар *10 ¹² /л	2,77 ± 3,45	3,46 ± 2,24	p < 0,001
3.	Ретикулоцитлар (‰)	11,58 ± 2,5	6,48 ± 1,6	p < 0,001
4.	ЭОР (эритроцитларнинг осмотик резистентлиги)	+++	- (+)	p > 0,001
5.	ЭЎҲ (эритроцитлар ўртача ҳажми) (мкм ³)	79,6 ± 1,82	86,22±1,059	
6.	Эритроцитларнинг морфологик тавсифи:			
	-анизоцитоз	++++	+++	
	-пойкилоцитоз	++++	+++	
	-анизохромия	+++	++	
	-гипохромия	+++	++	
	-нишонсимон	++	+	
	-овалсимон	+	-	
	-базофил пунктация	+	-	
	-нормобласт	10-475	2-250	
7.	ЗФ(зардобдаги ферритин) нг/мл	3475,95±6,8	1468,24±5,06	p < 0,001
8.	HbF (фетал гемоглобин) %	15,6% ± 1,8	6,4% ± 1,2	p < 0,01
9.	Боғланмаган билирубин	8,21± 1,06	3,85 ± 1,013	p < 0,01

Умумий қон таҳлилидаги нормал гемоглобин (г/л) ўртача миқдори ХТ ўтказилишидан олдин 70,84 ± 3,61 ва ХТ ўтказилганидан кейин 85,28 ± 2,7 (p

< 0,001); эритроцитлар ўртача миқдори ХТ ўтказилишидан олдин $2,77 \cdot 10^{12}/л \pm 3,45$ ва ХТ ўтказилганидан кейин $3,46 \pm 10^{12}/л \pm 2,24$ ($p < 0,001$); ретикулоцитлар (%) ўртача миқдори ХТ ўтказилишидан олдин $11,58 \pm 2,5$ ва ХТ ўтказилганидан кейин $6,48 \pm 1,6$ ($p < 0,001$); ЗФ (зардобдаги ферритин) нг/мл ўртача миқдори ХТ ўтказилишидан олдин $3475,95 \pm 6,8$ ва ХТ ўтказилганидан кейин $1468,24 \pm 5,06$ ($p < 0,001$); HbF (фетал гемоглобин) % ўртача миқдори ХТ ўтказилишидан олдин $15,6\% \pm 1,8$ ва ХТ ўтказилганидан кейин $6,4\% \pm 1,2$ ($p < 0,01$); Боғланмаган билирубин ўртача миқдори ХТ ўтказилишидан олдин $8,21 \pm 1,06$ ва ХТ ўтказилганидан кейин $3,85 \pm 1,0$ ($p < 0,01$).



3.3.3. Диаграмма. Қондаги ферритиннинг энг юқори қийматлари хелатор терапиядан олдин ва кейин динамикада 3 йилда 4,3 мартага камайди.

(32870 нг/мл ва 7626,8 нг/мл).

«Камқонлик маркази» да рўйхатда турган талассемия билан касалланган беморларнинг 2015 - йил декабрь ойига қадар қон зардобдаги ферритин миқдори (нг/мл) таҳлил қилинган ва қайд этилган. 2016 - йилнинг май ойидан бошлаб, 2017-йил, 2018-йил декабрь ойига қадар ХТ қабул қилган беморларнинг қон зардобдаги ферритин (нг/мл) миқдори ҳар олти

ойда мунтазам текшириб борилди ва қайд этилди. 2015-йил давога қадар кон зардобидаги ферритин миқдорининг энг юқори кўрсаткичи 32870 нг/мл ± 53,44 бўлган бўлса, 2016-йилнинг май ойида 21780 нг/мл ± 13,6; 2017-йилда 12905 нг/мл ± 12,2; 2018-йилнинг декабрь ойига келиб бу кўрсаткич 7626,8 ± 8,65 ($p < 0,001$) га қадар яъни динамикада 3 йилда 4,3 мартага камайди. Бу эса ХТ организмдаги ортикча темирни чиқариб ташлаганлигининг яққол тасдиғидир (44, 29, 106, 107, 112).

3.4. ТАЛАССЕМИЯ БЕМОРЛАРИНИ ХЕЛАТОР ТЕРАПИЯ БИЛАН ДАВОЛАШ ВАҚТИДАГИ АСОРАТЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ.

Талассемия беморларда гемосидерозни даволашда асосий даво усули – ХТ қўлланилиши натижасида ўтказилган профилактик ва патогенетик давога қарамадан ногематологик асоратлар юзага келиб, даво курси мобайнида бир қанча ноқулайликлар туғдирди. ХТ олган беморларнинг даво курси давомида 13 (26%) нафариди дори препаратига нисбатан асоратлар кузатилди. Беморларнинг шикоятлари натижасида қуйидаги ўзгаришларни аниқладик.

ХТ терапия натижасида юзага келган асоратлар (n=23)

3.4.1. жадвал

№	Клиник белгилар	Сони	Улиши, %
1.	Бош оғриғи	4	8%
2.	Бош айланиши	3	6%
3.	Кўнгил айланиши	1	2%
4.	Қайт қилиш	1	2%
5.	Диарея	1	2%
6.	Ичнинг қотиши	1	2%

7.	Тери қичиши, дерматитлар	1	2%
8.	Стоматит, глоссит	1	2%

Кузатишлар натижасида бош оғриши 4 та (8%), бош айланиши 3 та (6%), кўнгил айнаши 1 та (2%), қайд қилиш 1 та (2%), диарея 1 та (2%), ич қотиши 1 та (2%), тери қичиши, дерматитлар 1 та (2%), стоматит ва глоссит 1 та (2%) каби шикоятлар ХТ истеъмолидан кейин бошлангани ва бир муддат ичиш тўхтатилганида шикоятлар йўқолгани маълум бўлди. Шу сабабли, ХТ таъсирига боғлиқ шикоятлар деб олинди.

Бундан ташқари ХТ билан даволаш фонида инфекцион асоратлар ҳам учради (107).

ХТ билан даволаш фонида юзага келган инфекцион асоратларнинг кўриниши ва учраш частотаси

3.4.2. жадвал

Инфекцион асоратлар (бактериал, замбуруғли, вирусли)	Учраш частотаси (n=21)	
	Сони	Улуши
Ярали стоматит	1	2%
Ларинготрахеит	2	4%
ЎРВИ	11	22%
Ўткир бронхит	2	4%
Пневмония	1	2%

Инфекцион асоратларнинг кўриниши ярали стоматит 1 та (2%), ларинготрахеит 2 та (4%), ЎРВИ 11 та (22%), ўткир бронхит 2 та (4%) ва пневмония 1 та (2%) ХТ давомида кузатилди. Инфекцион асоратлар юзага келган беморларнинг барчасига антибактериал ва симптоматик терапия қўлланилди. Антибактериал терапия микроорганизм сезувчанлигини инобатга олган ҳолда (бак.пассив текшируви натижаларига асосан) олиб борилди:

-ципрофлоксацин 250 мг дан 2 маҳал;

-меропенем, имопенем 0,5г дан вена ичига;

-амикацин 0,5г вена ичига.

Замбуруғга қарши дори воситалари:

-дифлюкан 200 мг таблетка кунига 1 маҳал ичишга;

-флуказанол 200 мг/кунига,

-амфотерацин-В 50000 ТБ,

-вариканозол – 200 мг/кунига.

Вирусга қарши препаратлар:

-ацикловир 1200 мг/кун. (таблетка, мазь),

- вальцикловир 600мг/кун, цимивен дори воситалари қўлланилди.

Шунингдек, талассемия давосида нервлар трофикаси ва функциясини яхшилайдиган симптоматик даво чоралари қўлланилди: тиоцетам (луцетам) 10.0 в/и секин 1 марта/кунига, эуфиллин 2,4 % - 10 мл в/и, 2 маҳал кунига ичишга тавсия қилинди (112).

Хулоса қилиб айтганда, ХТ қабул қилган беморларда даво эффективлиги ва яшовчанлик оқибати ижобий эканлигини кузатдик. Илмий изланишлар шуни кўрсатдики, бу терапиянинг қўлланилиши беморларнинг умр давомийлигини узайтирди, ҳаёт сифатини яхшилади, болани ёшига мос равишда жисмоний ва жинсий ривожланишини таъминлади. Бу терапия беморларга турмуш тарзини яхшилаш-билим олиш, меҳнат қилиш, оила қуриш ва фарзанд кўриш имконини беради. ХТ беморларнинг нафақат умр давомийлигини узайтиради, балки организмнинг қон ва қон препаратларига эҳтёжини камайтиради. Тажриба шуни исботладики хелатор терапияни юртимизнинг барча ҳудудларига танитиш, энг чекка ҳудудларда ҳам қон таркибидаги ферритинни аниқлашни йўлга қўйишни жорий этиш даркор. ХТ ни қандай олиб боришни беморлар ва уларнинг яқин қариндошларига айниқса ота-оналарига тўғри тушунтириш, психологик қўллаб қувватлаш билан бирга бу даво амалиётини Республикамиз ҳудудларида ҳамда Г ва ҚҚИТИ да кенг қўлланилишини йўлга қўйиш жуда муҳим ҳисобланади (105, 106, 107).

ХОТИМА

Талассемия - бу аутосом рецессив наслий гемолитик камқонлик бўлиб, асосида бир ё бир неча полипептид глобин занжири (α ва β) синтезининг бузилиши ётади, бу катталар гемоглобинининг молекуласини ташкил этади. Мураккаб оксил бўлган гемоглобин 2қисм: гем ва глобиндан ташкил топган. Глобин таркиби 2 α - ва 2 β - полипептид занжирларда жами 574 та аминокислотадан иборат бўлиб, уларнинг сони бир α - занжирида 141 та, бир β - занжирида 146 тага тенг. Глобин таркибидаги полипептид занжирлар синтези тезлигининг сустлашиши ёки бутунлай тўхташи миқдорий ўзгаришни юзага келтиради, бу эса гемаглобинопатиянинг энг кўп тарқалган тури талассемия касаллигини келтириб чиқаради.

Ушбу тадқиқот учун Г ва ҚҚИТИ нинг «Камқонлик маркази» 2016 - 2019 йиллар давомида даволанган талассемия беморларни ретроспектив ва проспектив таҳлили натижасида 50 нафар бемор олинди. Талассемия билан касалланган беморларнинг 35 (70%) нафари ўғил болалар ва 15 (30%) нафарини қиз болалар, яъни 2,33:1 нисбатни ташкил қилди.

Ёшига кўра 3-5 ёшгача бўлган беморлар сони - 9 (18%) та, 6 - 10 ёш оралиғида беморлар сони 25 (50%) та, 11 – 15 ёш чегарасидаги беморлар сони 8 (16%) та, 16 ёшдан катта беморлар эса 8 (16%) тани яъни ёш кўрсаткичи 3 ёшдан 33 ёшгача (медиана - $10,58 \pm 1,85$ ёш) бўлган беморлар ташкил этди. Ўзбек популяциясида талассемия билан касалланган 6 - 10 ёшгача бўлган беморлар юқори кўрсаткични 25 (50%) тани ташкил қилиб, 1,125:3,125:1:1 нисбатни намоён қилди.

Вилоятларда тарқалишига кўра: Тошкент вилоятида 12 та (24%), Сурхандарё вилоятида 10 та (20%), Самарқанд вилоятида 5 та (10%), Қашқадарё вилоятида 5 та (10%), Бухоро вилоятида 5 та (10%), Навоий вилоятида 4 та (8%), Хоразм вилоятида 3 та (6%), Фарғона вилоятида 2 та (4%), Андижон вилоятида 1 та (2%), Наманган вилоятида 2 та (4%), Жиззах

вилоятида 1 та (2%). Демак касаллар сони энг кўп Тошкент вилоятида (24%) ва Сурхандарё вилоятларида (20%) учради.

Қариндошлик ўртасидаги никоҳдан туғилган болалар: ота-онаси қариндош – 17 та (34%), бобо-бувиси қариндош – 6 та (12%), узок қариндошлигига кўра – 22 та (44%), қариндошлиги йўқ – 5 та (10%). Қариндошлик ўртасидаги никоҳдан туғилганлик кўрсаткичларини ўрганиш мобайнида узок қариндошлик (44%) ва ота-онаси қариндош (34%) никоҳидан туғилган болалар ўртасида талассемия бир мунча кўп учради.

Беморларда камқонлик даражалари ўрганиб чиқилганда енгил даража камқонлик яъни гемоглобин миқдори 120 г/л - 90 г/л гача бўлган беморлар сони - 7 та (14%), ўрта оғир даража камқонлик яъни гемоглобин миқдори 90 г/л – 71 г/л гача бўлган беморлар сони – 16 та (32%), оғир даража камқонлик яъни гемоглобин миқдори 70 г/л ва ундан кам бўлган беморлар сони – 27 та (54%) ни ташкил этди.

Эритроцит миқдори $4,5 - 3,5 \cdot 10^{12}$ г/л гача бўлган беморлар сони – 17 та (34%), эритроцит миқдори $3,5 - 2,51 \cdot 10^{12}$ г/л гача бўлган беморлар сони – 11 та (22%), эритроцит миқдори $2,5 \cdot 10^{12}$ г/л ва ундан кам бўлган беморлар сони – 22 та (44%) аниқланди.

Ретикулоцитлар миқдори 1 – 5 %о гача бўлган беморлар сони – 10 та (20%), ретикулоцитлар миқдори 6 – 10 %о гача бўлган беморлар сони - 15 та (30%), ретикулоцитлар 11 %о дан баланд бўлган беморлар сони – 25 та (50%) ташкил этди.

Фетал гемоглобин миқдори 1 – 5 % гача бўлган беморлар сони – 22 та (44%), фетал гемоглобин миқдори 6 – 10 % гача бўлган беморлар сони - 23 та (46%), фетал гемоглобин миқдори 11 % дан баланд бўлган беморлар сони – 5 та (10%) ташкил этди.

Қон зардобидаги ферритин миқдори 0 – 2000 нг/мл гача бўлган беморлар сони – 9 та (18%), ферритин миқдори 2001 – 4000 нг/мл гача бўлган беморлар сони – 18 та (36%), ферритин миқдори 4001 – 6000 нг/мл гача

бўлган беморлар сони – 20 та (40%), ферритин миқдори 6000 нг/мл дан баланд бўлган беморлар сони – 3 та (6%) ташкил этди.

Жигар ҳажми нормадан 0 – 3 см гача катта бўлган беморлар сони - 14 та (28%), жигар ҳажми нормадан 4 – 6 см дан катта бўлган беморлар сони – 28 та (56%), жигар ҳажми нормадан 7 – 9 см дан катта бўлган беморлар сони – 6 та (12%), жигар ҳажми нормадан 10 см ва ундан катта бўлган беморлар сони – 2 та (4%), Демак, энг кўп сонни жигар ҳажми нормадан 4 – 6 см дан катта бўлган беморлар сони – 28 та (56%) ташкил этди.

Талоқ ҳажми нормадан 0 – 5 см гача катта бўлган беморлар сони – 13 та (26%), талоқ ҳажми нормадан 6 – 10 см дан катта бўлган беморлар сони – 15 та (30%), талоқ ҳажми нормадан 11см ва ундан катта бўлган беморлар сони – 4 та (8%). Спленоектомия амалиёти бажарилган беморлар сони – 18 та (36%) ни намоён этди.

Беморларнинг антропометрик натижалари даво муолажалари жараёнида (2016-2019йй) дори препаратини истеъмол этмаётган беморларга нисбатан бир мунча ўсди. Бўй узунлиги ўртача $110 \text{ см} \pm 5,71$ дан $121,46 \text{ см} \pm 5,38$ га ошди. Тана вазни $21,98 \text{ кг} \pm 2,97$ дан $25,75 \text{ кг} \pm 2,75$ га ортди. Бу кўрсаткичлар ХТ қабул қилмаётган беморлар билан солиштирилганда бир мунча юқори натижаларни берди. Бўй узунлиги ўртача $105,4 \text{ см} \pm 3,72$ дан $111,43 \text{ см} \pm 3,48$ га ошди. Тана вазни $18,73 \text{ кг} \pm 2,96$ дан $21,75 \text{ кг} \pm 2,21$ га ортди.

Жигар ҳажми нормадан 0 – 3 см гача катта бўлган беморлар сони - 33 та (66%), 4 – 6 см дан катта бўлган беморлар сони – 11 та (22%), 7 – 9 см дан катта бўлган беморлар сони – 5 та (10%), 10 см ва ундан катта бўлган беморлар сони – 1 та (2%). Демак, ХТ дан олдин жигар ҳажми ўртача катталиги $4,8 \text{ см} \pm 0,82$ дан, ХТ дан кейин $3,22 \text{ см} \pm 0,76$ га қисқарди.

Талоқ ҳажми нормадан 0 – 5 см гача катта бўлган беморлар сони – 23 та (46%), 6 – 10 см дан катта бўлган беморлар сони – 5 та (10%), 11см ва ундан катта бўлган беморлар сони – 2 та (4%). Спленоектомия амалиёти бажарилган беморлар сони – 20 та (40%). Демак, ХТ дан олдин талоқ ҳажми

ўртача катталиги 6,6 см ± 2,1 дан, ХТ дан кейин 3,45 см ± 1,59 га қисқарди. Спленоектомия амалиёти яна 2 та талассемия беморларида амалга оширилди.

«Камқонлик маркази» да рўйхатда турган талассемия билан касалланган беморларнинг 2015 - йил декабрь ойига қадар қон зардобидаги ферритин миқдори (нг/мл) таҳлил қилинган ва қайд этилган. 2016 - йилнинг май ойидан бошлаб, 2017-йил, 2018-йил ва 2019-йил январь ойига қадар ХТ қабул қилган беморларнинг қон зардобидаги ферритин (нг/мл) миқдори ҳар олти ойда мунтазам текшириб борилди ва қайд этилди. 2015-йил давога қадар қон зардобидаги ферритин миқдори 32870 нг/мл ± 53,44 бўлган бўлса, 2016-йилнинг май ойида 21780 нг/мл ± 13,6; 2017-йилда 12905 нг/мл ± 12,2; 2018-йилда 7626,8 ± 8,65; 2019-йилнинг январь ойида бу кўрсаткич 1468,242 ± 6,8 (p<0,001) га қадар яъни динамикада 3 йилда 22,39 мартага камайди. Бу эса ХТ организмдаги ортиқча темирни чиқариб ташлаганлигининг яққол тасдиғидир.

Кузатишлар натижасида бош оғриши 4 та (8%), бош айланиши 3 та (6%), кўнгил айланиши 1 та (2%), қайд қилиш 1 та (2%), диарея 1 та (2%), ич қотиши 1 та (2%), тери қичиши, дерматитлар 1 та (2%), стоматит ва глоссит 1 та (2%) каби шикоятлар ХТ истеъмолидан кейин бошлангани ва бир муддат ичиш тўхтатилганида шикоятлар йўқолгани маълум бўлди. Шу сабабли, ХТ таъсирига боғлиқ шикоятлар деб олинди. Бундан ташқари ХТ билан даволаш фонидида инфекцион асоратлар ҳам учради.

Инфекцион асоратларнинг кўриниши ярали стоматит 1 та (2%), ларинготрахеит 2 та (4%), ЎРВИ 11 та (22%), ўткир бронхит 2 та (4%) ва пневмония 1 та (2%) ХТ давомида кузатилди.

Хулоса қилиб айтганда, ХТ қабул қилган беморларда даво эффективлиги ва яшовчанлик оқибати ижобий эканлигини кузатдик. Илмий изланишлар шуни кўрсатдики, бу терапиянинг қўлланилиши беморларнинг умр давомийлигини узайтирди, ҳаёт сифатини яхшилади, болани ёшига мос равишда жисмоний ва жинсий ривожланишини таъминлади. Бу терапия

беморларга турмуш тарзини яхшилаш-билим олиш, меҳнат қилиш, оила қуриш ва фарзанд кўриш имконини беради. ХТ беморларнинг нафақат умр давомийлигини узайтиради, балки организмнинг қон ва қон препаратларига эҳтёжини камайтиради. Тажриба шуни исботладики хелатор терапияни юртимизнинг барча ҳудудларига танитиш, энг чекка ҳудудларда ҳам қон таркибидаги ферритинни аниқлашни йўлга қўйишни жорий этиш даркор. ХТ ни қандай олиб боришни беморлар ва уларнинг яқин қариндошларига айниқса ота-оналарига тўғри тушунтириш, психологик қўллаб қувватлаш билан бирга бу даво амалиётини Республикамиз ҳудудларида ҳамда Г ва ҚҚИТИ да кенг қўлланилишини йўлга қўйиш жуда муҳим ҳисобланади.

ХУЛОСА

1. Ўзбекистон шароитида биринчи марта хелатор терапия қўлланилди ва унинг самараси юқори деб баҳоланди. Баҳолаш мезонлари сифатида зардобдаги ферритин, жигар ва талоқ хажми, жисмоний ривожланиш кўрсаткичлари олинди.

2. Талассемия беморларида ХТ натижасида касалликка хос клиник-лаборатор белгилар ҳамда гепатомегалия, спленомегалия, жисмоний ривожланишдан орқада қолиш, зардобдаги ферритин камайганлигини кузатдик. ($p < 0,001$)

3. Гемосидерозни аниқлашда асосий лаборатор белгиси - бу ферритин кўрсаткичи, клиник белгилари бу жигар ва талоқ катталашини, жисмоний ривожланишдан ортда қолиш.

4. Талассемия беморларига ХТ ўтказиш шарт, чунки бу терапия гемосидерозни даволашда ва олдини олишда ягона усул ҳисобланади. ХТ натижасида беморларни клиник-лаборатор кўрсаткичлари яхшиланади.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Талассемия беморлари ўртасида 2 ёшдан бошлаб ХТ ўтказиш шарт, шунда ферритин кўрсаткичининг ошиб кетиши яъни гемосидерозни олдини олиш, беморларнинг бевақт ўлими камайиб боради.

2. Талассемия беморларининг жисмоний ва жинсий ривожланишини яхшилаш мақсадида ХТ ўз вақтида ва мунтазам равишда ўтказиш лозим.

3. Беморлар ХТ давомида диспансер назоратида туришлари шарт.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Алимйрзоева З. Х. Современныe принципы лечения промежуточной талассемии (обзор литературы): научное издание / З.Х. Алимйрзоева, М. Б. Гасанова, А. Г. Ширинова, Ч. Д. Асадов // Вестник службы крови России. – М., 2016.-N1. –С. 48-54. –Библиогр.: 22 назв.
2. Акперова Г. История изучения и решения проблемы β-талассемии в Азербайджане. // Казакистан: Научно-практический медицинский журнал. 2013. 4.: №30. 21-28с.
3. Анисимова И. В. Описание клинического случая микроделеции 16p13.3 с проявлениями синдрома альфа-талассемии-умственной отсталости, выявленного методом хромосомного микроматичного анализа: научное издание / И. В. Анисимова, И. В. Канйвец //Медицинская генетика. – М., 2016.- Том 14 N11(161). –С. 50-52. – Библиогр.: 14 назв.
4. Артамонов Р. Серповидноклеточная анемия и бета-талассемия у ребенка 11 лет. Малая сидерофибротическая селезенка. Клиническое наблюдение. / Р. Артаманов, Л. Глазунова, Н. Оболенцева, Е. Бусова // Медицинская газета.-М., 2012.-№94(14 декабря). –С. 8-9
5. Асадов Ч.Д. Сывороточный эритропоэтин при промежуточной β-талассемии : научное издание / Ч. Д. Асадов, М. Б. Гасанова, З. Х. Алимйрзоева, Т.А. Мамедова // Клиническая лабораторная диагностика. –М., 2012. - №1.- С. 16-18. –Библиогр.: 9 назв.

6. Асадов Ч. Д. Иммунологические нарушения при β -талассемии (обзор литературы) / Ч. Д. Асадов, А. А. Рагимов // Вестник службы крови России. – М, 2011.-N1. –С. 37-42.-Библиогр.: 55 назв.
7. Асадов Ч. Д. Фенотипические проявления талассемической мутации codon 8 (-AA) в Азербайджане : научное издание / Ч. Д. Асадов, Т. А. Мамедова [и др.] // Вестник службы крови России. –М., 2013. N3.- С. 19-24.-Библиогр.: 8 назв.
8. Байрамалибейли И. Э. «Семейное донорство» и принцип «Один донор-один реципиент» в очагах распространения β -талассемии / И. Э. Байрамалибейли, А. А. Рагимов // Вестн. Оториноларингологии. –М., 2007.- №3. –С. 21-25.-Библиогр.: 16 назв.
9. Байтаева Д. А. Генетические основы наиболее распространенных наследственных болезней крови (обзор литературы): обзор : научное издание / Д. А. Байтаева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. –М., 2012.- Том 11 N3. –С.6-8. –Библиогр.: 20 назв.
10. Байтаева Д. А. Особенности гемообразования при гомозиготной форме β -талассемии и сопутствующих наследственных заболеваниях эритрона / Д. А. Байтаева // Вестник службы крови России. –М, 2010.-N4. –С. 25-30. – Библиогр.: 11назв.
11. Бахрамов С.М. О современных возможностях профилактики талассемий : научное издание / С. М. Бахрамов, С. Н. Султанов [и др.] // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. –Ташкент, 2011. – N2-3. –С. 63
12. Бахрамов С. М. Биотехнологии получения иммунологических зондов для диагностики альфа-талассемии / С. М. Бахрамов, А. А. Бугланов //

Современные проблемы биохимии и эндокринологии: Матер. науч.-практ. конф. С международным участием, посвящ. 90-летию со дня рождения Я. Х. Туракулова. –Т., 2006.-С. 58-59

13. Бахрамов С. М. Наследственные гемолитические анемии: диагностика и лечение / С. М. Бахрамов, Х. П. Иноятлов, С. В. Рахимов, К. Ю. Атабекова // Медицинский журнал Узбекистана. –Ташкент, 2011. –№4. –С. 85-88. –Библиогр.: 4назв.

14. Бетти Сисла. Руководство по лабораторной гематологии. /Под ред. Практическая медицина Воробьева А. И., 2011. 88-96 с.

15. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие / Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. 169-174с.

16. Воробьева А.И. Руководства по гематологии: в 3т. Т.3. /Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд.перераб и дополн. М.:Ньюдиамед: 2005. 243-251с.

17. Волосников Д. К. Клиническое значение онтогенетических аномалий структуры синтеза гемоглобина / Д. К. Волосников, Е. Н. Серебрякова // Клиническая медицина : научно-практический журнал.- М.: Медицина. – ISSN 0023-2149. -2010. –Том 88 N2. –С. 8-13

18. Гаджиев Д. Б. Влияние лечебного плазмафереза на функцию сердца у пациентов с большой формой β -талассемии : научное издание / Д.Б. Гаджиев //Анналы хирургии. –М., 2005.-№5. –С.13-16. –Библиогр.: 6 назв.

19. Гаджиев Д. Б. Основные клиничко-лабораторные показатели при плазмаферезе у больных с промежуточной формой β -талассемии : научное издание / Д.Б. Гаджиев //Эфферентная терапия. –СПб., 2006.-№2. –С.18-21. –Библиогр.: 2 назв.

20. Гусева С. А., Вознюк В. П. Анемии: Принципы диагностики и лечения Спр /Под ред. С. А. Гусевой 1998.
21. Денисеня Г. Хелаторная терапия: новые возможности лечения редких заболеваний //Медицинский вестник, 2011. 27.
22. Джоржу, Ахмаду, Джованне, Никосу. Руководство по клиническому лечению талассемии. II-е / Под ред. Мария-Доменика К., Алан К.А. - 2007.- С.205
23. Извин А.И. Редкое наблюдение талассемии, сочетающейся с хроническим декомпенсированным тозиллитом : научное издание / А. И. Извин, Н. Е. Кузнецова, А.Ю. Синяков // Вестник оториноларингологии. –М., 2014. –N3. –С. 61-62. –Библиогр.: 5назв.
24. Касумова С. М. Целесообразность неагрессивной иммунокоррекции больных с наследственными аномалиями крови / С. М. Касумова, А. Т. Амирсланов // Вестник службы крови России. –М, 2010. –N3. –С. 14-18 : рис.- Библиогр.: 17 назв.
25. Когда соперник – талассемия. Появился новый препарат, который борется с избытком железа в организме // Медицинская газета. –М., 2009. - №45 (24 июня). –С.12
26. Красильникова М. В. Комбинированная хелаторная терапия трансфузионно-зависимой бета-талассемии у детей и подростков : научное издание / М. В. Красильникова, М. Е. Лохматова, Н. С. Сметанина // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. –М., 2014. –Том 13 N2.-С.42-45. –Библиогр.:13 назв.

27. Красильникова М. В., Рогачева Д. Хелаторная терапия у детей. // Москва: Медицинский совет. Трудный диагноз. №01, 2016. 123-127с.
28. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас /3-е издание.- М; Тверь: Триада, 2011.-163-166с.
29. Махмудова С. А. Новые подходы к диагностике и лечению бета-талассемии у детей //Диссертация 1996. 135с
30. Мамаева Н. Н., Рябова С. И. Гематология : руководство для врачей /Под ред. СПб.: СпецЛит, 2008. 155с.
31. Николаева Д. М. Синдром гипергемолиза у пациента с большой формой бета-талассемии : научное издание / Д. М. Николаева, Д. В. Федорова, Л. А. Хачатрян, Н. С. Сметанина // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. –М., 2014. –Том 13 N1. –С. 43-46.- Библиогр.: 24 назв.
32. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.4. Диагностика болезней системы крови: - М.: Мед. лит. 2003. 136-143с.
33. Оруджев А. Г. Оценка эндогенной интоксикации и функций тромбоцитов при β -талассемии : научное издание / А.Г. Оруджев, Э.Э. Гусейнова, И.С. Халилова, С. А. Джавадов // Клиническая лабораторная диагностика. –М., 2003. -№3. –С. 39-41
34. Папаян А. В., Жукова Л. Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. – СПб: Питер, 2001. — 384 с. —(Серия «Современная медицина»), Румянцев А. Г., Грицаев С. В. Знать и применять: возможности хелаторной терапии. // Санкт-Петербург: Онкогематология. №2. 2011. 58-59с.

35. Ревазова А. Б. Особенности течения бета-талассемий у детей : научное издание / А. Б.Ревазова, М. В. Бурнацева, Д. Б. Алдатова // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. –М., 2012. –Том11 N3. –С. 37
36. Румянцева А.Г., Токарева Ю.Н., Анемии у детей. /Под ред. М.: Макс-Пресс, 2000, 216 с.
37. Румянцева А.Г., Токарева Ю.Н., Сметаниной Н.С. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. /Под ред. Практическая медицина, 2015 г., 448с.
38. Савченко В.Г., Абдулкадыров К.М., Масчан А.А., Сметанина Н.С. Открытое многоцентровое исследование деферазирокса в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у больных миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий. // Москва. Гематология и трансфузиология. 2015; т. 60, №4. 7-14с.
39. Саделов И. О. Спектр мутаций глобиновых генов у детей в России : научное издание / И. О. Саделов, В. О. Бобрынина, М. В. Красильникова, Н.С. Сметанина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. –М., 2013. –Том12 N1. –С.29-30
40. Сметанина Н.С. Современные возможности хелаторной терапии. // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2014, 1: 51-59 с.
41. Сметанина Н.С., Токарев Ю.Н. Хелаторная терапия при вторичной (посттрансфузионной) перегрузке железом. Гематология и трансфузиология, 1999. 5: 44-46.

42. Сметанина Н.С. Оценка степени накопления железа у детей с трансфузионнозависимой β -талассемией :научное издание / Н.С. Сметанина, Г. В. Терещенко [и др.] // Гематология и трансфузиология. –М., 2016. –Том 61 N1. –С. 42-48. –Библиогр.: 24назв.
43. Сугак А. Б., Николаева Г. Н., Феоктистова Е. В. Патофизиология и диагностика кардиомиопатии при β -талассемии. // Российский журнал: Педиатрия онкогематология. №10 (111) 2015. 57-61с.
44. Сулейманова Д.Н., Маматкулова Д.Ф. Риск перегрузки железом и хелаторная терапия у больных талассемией. //Методическое пособие. 2017. - 30с
45. Тимофеева Л. Н., Романова В. Я., Терещенко Ю. А. Клинические синдромы в гематологии: Методические рекомендации для самостоятельной работы студентов IV-VI курсов лечебного факультета / Красноярск: КрасГМА, 2006.-38с.
46. Тошбаев А. Б. Гемопоз и морфология эритроцитов у больных промежуточной бета-талассемией / А. Б. Тошбаев, К. К. Солиев // Современные подходы к диагностике, лечению заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием (22-23 ноября 2007г.). –Андижан, 2007. –С. 12-13
47. Тошбаев А. Б. Показатели периферической крови и морфология эритроцитов у больных промежуточной бета-талассемией: научное издание / А. Б. Тошбаев // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. –Т., 2006. -№4. – С. 87-88. –Библиогр.: бназв.

48. Фарманкулов Х. К. Бета-талассемияда гемопэтик микроэлементлар холати ва десфералотерапия таъсири : научное издание / Х. К. Фарманкулов, М. А. Юлдашева, Н. Б. Арипова, С. С. Садикова // Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний кроветворной системы. Актуальные проблемы трансфузиологии: сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием (2-3 октября 2006г., г. Ташкент). – Ташкент, 2006. –С. 6-7
49. Хоффбранд В., Петтит Дж. Гематология. Атлас-справочник. / Перевод с английского Тимониной Н. А., Тимофеева Е. Р. 2007. 120-124с.
50. Alpendurada F., Carpenter J. P., Deac M. et al. Relation of myocardial T2* to right ventricular function in thalassaemia major. *Eur Heart J* 2010;31(13):1648–54.
51. Andrews N. C. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986–95.
52. Anderson L. J., Holden S., Davis B. et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22(23):2171–9.
53. Anderson L. J., Westwood M. A., Prescott E. et al. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematol* 2006;115(1):106–8.
54. Angelucci E., Brittenham G. M., McLaren C.E. et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343(5):327–31.

55. Angelucci E., Baronciani D., Lucarelli G. et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol* 1995;89(4):757–61.
56. Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P. et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187–93.
57. Cappellini M. D., Cohen A., Eleftheriou A. et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2009.
58. Carpenter J. P., He T., Kirk P. et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123(14):1519–28.
59. Davis B. A., O’Sullivan C., Jarritt P. H. et al. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004;104(1):263–9.
60. Devanur L. D., Evans R. W., Evans P. J. et al. Chelator-facilitated removal of iron from transferrin: relevance to combined chelation therapy. *Biochem J* 2008;409(2):439–47.
61. Dubourg L., Laurain C., Ranchin B. et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol* 2012;27(11):2115–22.
62. Evans P., Kayyali R., Hider R. C. et al. Mechanisms for the shuttling of plasma non-transferrin bound iron (NTBI) onto deferoxamine by deferiprone. *Transl Res* 2010;156(2):55–67.

63. Galanello R., Agus A., Campus S. et al. Combined iron chelation therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010;1202:79–86.
64. Gattermann N., Finelli C., DellaPorta M. et al. Hematological responses with deferasirox therapy in transfusion-dependent myelodysplastic syndrome patients. *Haematologica* 2012;97(9):1364–71.
65. Gattermann N., Jarisch A., Schlag R. et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naive and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. *Eur J Haematol* 2012;88(3):260–8.
66. Gabutti V., Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996;95(1):26–36.
67. Gomber S., Saxena R., Madan N. Comparative efficacy of Deferrioxamine, Deferiprone and in combination on iron chelation in thalassemic children. *Indian Pediatr* 2004;41(1):21–7.
68. Hankins J. S., McCarville M.B., Loeffler R. B. et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood* 2009;113:4853–5.
69. Hoffbrand A. V., Taher A., Cappellini M. D. How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012;120(18):3657–68.
70. Inati A., Khoriaty E., Musallam K. M. et al. Iron chelation therapy for patients with sickle cell disease and iron overload. *Am J Hematol* 2010;85(10):782–6.

71. Jensen P. D., Jensen F. T., Christensen T. et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 2003;101(1):91–6.
72. Jabbour E., Garcia-Manero G., Taher A. et al. Managing iron overload in patients with myelodysplastic syndromes with oral deferasirox therapy. *Oncologist* 2009;14(5):489–96.
73. Jetsrisuparb A., Komvilaisak P., Wiangnon S. et al. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassemic patients: first evidence of more than 2 years. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(5):400–3.
74. Kirk P., He T., Anderson L. J. et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(2):315–9.
75. Kwiatkowski J. L., Kim H. Y., Thompson A. A. et al. Chelation use and iron burden in North America and British thalassemia patients: a report from the thalassemia longitudinal cohort. *Blood* 2012;119(12):2746–53.
76. Koreth J., Antin J. H. Iron overload in hematologic malignancies and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95(3):364–6.
77. Ladis V., Berdousi H., Gotsis E. et al. Deferasirox administration for the treatment of non-transfusional iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;151(5):504–8.

78. List A. F., Baer M. R., Steensma D. P. et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2134–9.
79. Leitch H. A. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Rev* 2011;25(1):17–31.
80. Marsh J. C.W., Ball S. E., Cavenagh J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147(1):43–70.
81. Messa E., Cilloni G., Messa F. et al. Deferasirox treatment improved the hemoglobin level and decreased transfusion requirements in four patients with the myelodysplastic syndrome and primary myelofibrosis. *Acta Haematol* 2008;120(2):70–4.
82. Neukarchen J., Fox F., Kündgen A. et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy: a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk Res* 2012;36(8):1067–70.
83. Noetzli L. J., Carson S. M., Nord A. S. et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008;112(7):2973–8.
84. Olivieri N. F., Nathan D. G., MacMillan J.H. et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331(9):574–8.
85. Otto-Duessel M., Brewer C., Gonzalez I. et al. Safety and efficacy of combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in a gerbil model of iron overload. *Acta Haematol* 2008;120(2):123–8.

86. Porter J. B. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239–52.
87. Porter J. B. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2007;82(S12):1136–9.
88. Porter J. B., Lin K. H., Beris P. et al. Response of iron overload to deferasirox in rare transfusion-dependent anaemias: equivalent effects on serum ferritin and labile plasma iron for haemolytic or production anaemias. *Eur J Haematol* 2011;87(4):338–48.
89. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood* 2009;114(26):5251–5.
90. Rachmilewitz E. A., Giardina P. J. How I treat thalassemia. *Blood* 2011;118(13):3479–88.
91. Rees D.C., Williams T.N., Gladwin M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376(9757):2018–31.
92. Takatoku M., Uchiyama T., Okamoto S. et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity / mortality. *Eur J Haematol* 2007;78(6):487–94.
93. Taher A., Hershko C., Cappellini M. D. et al. Iron overload in thalassemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies. *Br J Haematol* 2009;147(5):634–40.
94. Taher A., Porter J., Viprakasit V. et al. Deferasirox significantly reduces

iron overload in non-transfusion-dependent thalassaemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012;120(5):970–7.

95. Tanno T., Bhanu N. V., Oneal P. A. et al. High levels of GDF15 in thalassaemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007;13(9):1096–1101.

96. Telfer P. T., Prestcott E., Holden S. et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000;110(4):971–7.

97. Villeneuve J. P., Bilodeau M., Lepage R. et al. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol* 1996;25(2):172–7.

98. Vichinsky E. P., Ohene-Frempong K., Thein S. L. et al. Transfusion and chelation practices in sickle cell disease: a regional perspective. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(2):124–33.

99. Westwood M. A., Anderson L. J., Maceira A. M. et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassaemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(6):1147–51.

100. Wood J. C., Enriquez C., Ghugre N. et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassaemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106(4):1460–5.

101. Wood J. C., Tyszka J. M., Carson S. et al. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004;103(5):1934–6.
102. Wood J. C. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev* 2008;22 Suppl 2:S14–S21.
103. Бобожонова Ш.Д., Зайнутдинова Д.Л. Миелодиспластик синдромнинг ёш ва жинс бўйича учрашини баҳолаш. «Биология ва тиббиёт муаммолари». // Халқаро илмий журнал. Самарқанд №2.1 (95) 2017. Стр.258.
104. Саматова Л.Д., Бобожонова Ш.Д., Зайнутдинова Д.Л., Нормуродов Б.Х, Гематология ва қон қуйиш ИТИ клиникасида ёш ва жинсга нисбатан ўткир лейкозларнинг учраш частотаси. «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги илмий амалий анжуманнинг материаллари. Андижон 2017й. Стр. 125-126.
105. Зайнутдинова Д. Л., Сулейманова Д. Н. Талассемия билан касалланган беморларни Ўзбекистон Республикаси вилоятлари миқёсида таҳлил этиш. «Инфекция, иммунитет и фармакология» // Научно-практический журнал. №2/2018 Стр. 12-16.
106. Зайнутдинова Д. Л., Сулейманова. Д. Н., Жахонов. А. Х., Давлатова Г. Н., Байматова Н. А. Гемосидерозда хелатор терапия жараёнида ферритин кўрсаткичларининг динамикаси. «Тиббиётда янги кун» // Илмий рефератив, маърифий-маънавий журнал. №3 (23) 2018. Стр.128-132.
107. Зайнутдинова Д. Л., Сулейманова Д. Н. Талассемия билан касалланган беморларда хелатор терапиясини самарадорлигини аниқлаш. Сулейманова Д.Н., Давлатова Г.Н., Маматкулова Д.Ф. Зайнутдинова Д.Л.

(Конференция гематологов) // Медицинский журнал Узбекистана. Тошкент-2019. -№3. – Стр.100-103.

108. Зайнутдинова Д.Л., Талассемия касаллигига чалинган беморларни ретроспектив таҳлил қилиш. «Биология ва тиббиёт муаммолари». // Халқаро илмий журнал. Самарқанд №2.1 (95) 2017. Стр. 260.

109. Зайнутдинова Д.Л., Ретроспективный анализ больных с талассемией в Республике Узбекистан. «Биология ва тиббиёт муаммолари». // Халқаро илмий журнал. Самарқанд №2.1 (101) 2018. Стр.122-123.

110. Зайнутдинова Д.Л., Бобожонова Ш., Саматова Л., Нормуродов Б. Талассемия касаллигига чалинган беморларнинг камқонлик даражасини таҳлили. «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги илмий амалий анжуманнинг материаллари. Андижон- 2017й. Стр. 53-54.

111. Зайнутдинова Д.Л., Сулейманова Д.Н., Нарметова М. У. Талассемия касаллигига чалинган беморларнинг жигар ва талоқ кўрсаткичларини таҳлили. «Қон тизими касалликларида юқори технологияли ташхис ва даволаш усулларининг қўлланилиши». / Ёш олимларнинг илмий ишлари тўплами. Тошкент - 2018й. Стр. 14-15.

112. Зайнутдинова Д.Л., Маматкулова Д.Ф. Талассемия касаллигига чалинган беморларнинг фетал гемоглобин ва ферритин кўрсаткичларини таҳлили. «Қон тизими касалликларида юқори технологияли ташхис ва даволаш усулларининг қўлланилиши». / Ёш олимларнинг илмий ишлари тўплами. Тошкент - 2018й. Стр.15-16.

