

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Тиб.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ПАРПИБАЕВА ДИНОРА АЮПОВНА

**СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРДА ЖИГАРНИНГ
ФУНКЦИОНАЛ - МЕТАБОЛИК УЗГАРИШЛАРИНИ
ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of dissertation abstract of doctor of medical science (DSc)

Парпибаева Динора Аюповна

Сурункали вирусли гепатитларда жигарнинг
функционал-метаболик узгаришларини
даволашни оптималлаштириш.....3

Парпибаева Динора Аюповна

Оптимизация терапии функционально-
метаболических изменений печени при
хронических вирусных гепатитах.....25

Parpibaeva Dinora Ayupovna

Optimization of therapy for functional
and metabolic changes in the liver in chronic viral hepatitis47

**Эълон қилинган илмий ишлар
рўйхати**

Список опубликованных научных работ
List of published scientific works 55

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ПАРПИБАЕВА ДИНОРА АЮПОВНА

**СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАРДА ЖИГАРНИНГ
ФУНКЦИОНАЛ-МЕТАБОЛИК ЎЗГАРИШЛАРИНИ ДАВОЛАШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Tib413 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Каримов Маъриф Шакирович
тиббиёт фанлар доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримов Мирвасит Мирвасикович
тиббиёт фанлар доктори, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
тиббиёт фанлар доктори, профессор

Сабилов Максуд Атабаевич
тиббиёт фанлар доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ куни соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси)

А. Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сурункали гепатитлар (СГ) тиббиёт фани ва соғлиқни сақлаш амалиётининг доимий диққат марказида туради. Ушбу касаллик барча мамлакатлар иқтисодиётига жуда катта зарар келтиради. Расмий маълумотларга кўра сурункали вирусли гепатит билан касалланган бир беморни даволаш учун 10-15 минг АҚШ доллари сарфланади. Сурункали гепатитлар муаммоларига оид Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилотининг глобал стратегиясида баён этилган асосий масалалардан бири «...2030 йилга келиб гепатитлардан ўлим кўрсаткичи 65%га қисқартиришдан иборат...»¹. Жигарнинг сурункали диффуз касалликларни олдини олиш ва даволашда эришилган ютуқларга қарамасдан, беморлар сони ва ўлим кўрсаткичларини мунтазам турғун ортиши кузатилмоқда. Вирус этиологияли жигар циррози ташхиси қўйилгандан сўнг 5 йил ўтгач, беморлар орасида ўлим даражаси 70%га етади. Жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома (ГЦК) каби сурункали гепатитлар асоратларини жигар трансплантацияси усули билан даволаш нафақат тиббий, балки ижтимоий-иқтисодий муаммо эканлигини белгилайди.

Жаҳонда жигар циррози ва ГЦК каби сурункали гепатитларнинг асоратлари ривожланишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик аҳамиятини баҳолашга йуналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада сурункали вирусли гепатит ташхисли беморларда жигар циррози ривожланишига метаболик омиллар таъсирини асослаш, сурункали вирусли гепатитлар ва жигар циррози ривожланган беморлар гуруҳида микроРНК-122 экспрессия даражасини молекуляр-генетик текширувлар орқали аниқлаш, сурункали вирусли гепатитлар асоратларининг ривожланиш хавфи маркери сифатида микроРНК-122 экспрессияси миқдори натижалари ҳавф гуруҳларини шаклантиришга ва башорат қилишга қаратилган прогностик маркер сифатида ташхислаш жарраёнида қўлланилиши алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом

¹ World Health Organization. The top 10 causes of death.2020 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2020.

турмуш тарзини кўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар сурункали вирусли гепатитлар (СВГ)нинг асоратлари бўйича беморларда клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларини ташхислашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ҳамда сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали касалликнинг асоратлари натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтиришга хизмат қилади.

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

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

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Сурункали вирусли гепатитларда жигардаги функционал-метаболик ўзгаришларни самарали даволаш усулларини излаш бўйича кўплаб илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Бундай изланишлар дунёнинг қатор етакчи университетлари ва илмий марказларида, шу жумладан: Oxford University (АҚШ), University of Washington (АҚШ), University of California (АҚШ), Weill Cornell medical college of Cornell University (АҚШ), University of Pittsburgh cancer Institute (АҚШ), Department of public health Sciences (АҚШ); Medical Research Council (Буюк Британия); Сибирь Давлат тиббиёт институти, Кубан Давлат тиббиёт институти, Россия Халқлар дўстлиги университети (Россия), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

СВГнинг оқибатлари бўйича беморларда клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик аҳамиятини баҳолашнинг юқори самарадорлигига эришиш учун халқаро кўрсатмаларга мувофиқ вирусли В гепатити (ВВГ)ни даволашнинг асосий тамойили доимий

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

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.kisma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбаалар.

равишда репликацияни бостиришдан иборат. Микроэлементлар жигар касалликларида муҳим аҳамиятга эга. Қатор муаллифлар (Н. Schmilovitz-Weiss, et al., 2019) томонидан ВВГни даволаш вақтида қондаги микроэлементлар концентрациясининг ўзгаришларини ўрганиш лозимлиги кўрсатиб ўтилган. 11 та микроэлементлар (марганец, қўрғошин, никель, хром, кадмий, темир, мис, рух, кумуш, кобальт ва алюминий) жигарнинг биопсия материалида (даволашдан аввал ва даволашнинг олтинчи ойида) индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия усулида амалга оширилган. Натижада касалликни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика бўйича қатор муҳим илмий ва амалий натижалар олинган. Cold Spring Harbor Laboratorium Press (Virzì, A., Suarez, A.A.R., Baumert, T.F., 2020) томонидан ўтказилган тадқиқотларга асосан СВГ яллиғланиш олди хужайра микромуҳитида яшовчанлик, пролиферация ва метаболизм механизмларини бузиб, жигар касалликларини индуцирлаши ҳамда уларнинг зўрайишини таъминлаши ҳақида фикрлар пайдо бўлган. Бевосита таъсир этувчи вирусга қарши дори воситалари (DAAs)дан фойдаланган ҳолда даволашда эришилган сўнгги ютуқлар СВГ билан оғриган 90% дан ортиқ беморларда касалликдан тузалиш имконини берди; СВГнинг оқибатлари бўйича беморларда клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик аҳамиятини баҳолашнинг самарадорлиги исботланган (А. Х. Юсупов с соавт., 2019).

Дунёда СВГнинг оқибатлари бўйича беморларда клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик аҳамиятини баҳолашни такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози ташхисли беморларда микроРНК-122 экспрессия даражаси чегараларини молекуляр-генетик текширувлар орқали ривожланиш хавфи маркери сифатида прогностлаш; хавф гуруҳларини шаклантириш, башорат қилиш ва мажмуавий даволашни асослашни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг қатор мамлакатларида ўтказилган кўп сонли тадқиқотлар жигар фиброзининг кечиши тавсифи, унинг ривожланиш тезлиги, ГЦКнинг юзага келишининг хавф омилларини прогностлашда янги маркерларни излаш алоҳида аҳамиятга эга. R.G. Mihăilă ва ҳаммуалифлар (2019) фикрларига кўра, жигар циррозининг оғирлигини бугунги кунда ноинвазив йўл билан жигарнинг қаттиқлигини ўлчаш орқали баҳолаш мумкин. Ушбу мақсадда вибрацион ўтувчи ва силжиш тўлкини эластографияси ёки магнит-резонанс эластография усулларида кенг фойдаланимоқда.

Шунингдек ушбу йўналишда геномика соҳасида катта истиқболлар очилмоқда. Умумий ишлар орасида бирнуклеотидли полиморфизмлар, эркин циркуляцияланувчи ДНК, эндосомал РНКлар ва уларнинг турли касалликлар патогенезидаги аҳамиятини ўрганиш

муҳим ўрин тутди (Волошина Н.Б., 2018; Балмасова И.П., 2019). 2002 йилда микроРНК-122 (miR-122)ни кашф этилиши ушбу РНК кластерининг функционал хусусиятлари нуқтаи-назаридан гепатология соҳасидаги муҳим воқеага айланди (А.В. Баранов, 2009).

Аксарият ишларда сурункали В ва С гепатитлари, ГЦК, жигарнинг алкохолсиз ёғли дистрофияси каби жигарнинг турли патологиялари мавжуд беморларнинг алоҳида гуруҳларида miR-122ни ўрганиш натижалари келтирилган. Афсуски, ушбу маълумотларни таққослаш мураккаб бўлиб уларда турли референсли РНКдан фойдаланилган. Шу билан бирга, СВГ ва ЖЦда miR-122 миқдорини қиёсий таҳлил қилиш муҳим ҳисобланади.

Ҳозирда СВГда фиброзни эрта ташхислаш ва кечишини барқарорлаштириш муаммоси ўта долзарблигича қолмоқда. Уни ўрганиш зарурати СВГ асоратлар ривожланишининг юқори хавфи билан боғлиқ. Шунинг учун бу соҳада қонда айланиб юрган микроРНК-122 кўрсаткичларини аниқлаш жигар фиброзини баҳолашнинг аниқлигини оширади ва кейинги босқичлари стратификацияси учун даволаш жараёнида фойдаланиш мумкин. Мамлакатимизда СВГнинг оқибатларини ривожланишини башоратлашни янги инновацион усулларини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ қилиш соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади. Булар ёрдамида касалликнинг асоратлари келиб чиқиш хавфини ташхислаш, компенсация даврини узайтириш, келиб чиқадиган эрта ногиронликнинг олдини олиш ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имкони яратилади.

Диссертация мавзусини тадқиқот бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800229 “Ички касалликларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги йўллари қидириш. Профилактиканинг рационал йўллари” мавзуси доирасида бажарилган (2019-2022й).

Тадқиқот мақсади сурункали вирусли гепатитлар билан оғриган беморларда жигар фиброзини ноинвазив ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози мавжуд беморларда стандарт клиник, лаборатор, асбобий текшириш усуллари натижаларини баҳолаш;

сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози мавжуд беморларда клиник, биокимёвий ва метаболик кўрсаткичлар орасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш;

сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози мавжуд беморларда ноинвазив ташхислаш башоратлаш кўрсаткичи сифатида микроРНК-122 экспрессия даражасини аниқлаш;

сурункали вирусли гепатит мавжуд беморларда жигар фибрози ривожланишини хавф мезонларини башоратлашни ишлаб чиқиш;

сурункали вирусли гепатит мавжуд беморларда функционал-метаболик бузилишларини даволаш усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқот объекти сифатида 2018-2020 йилларда Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази гепатология бўлимида сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози ташҳиси билан шифохона шароитида даволанган 197 нафар беморлар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида ультратовуш эластографияси (УТЭ), қон плазмасидаги микроРНК-122 экспрессия даражасини, қонда гепатит С вируси РНК ва гепатит В вируси ДНК полимераза занжири реакцияси (ПЗР) билан текширув натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник (умумий қон ва сийдик тахлили), биокимевий (АЛТ, АСТ, ишқорий фосфатаза, умумий оксил, билирубин, ва унинг фракциялари, глюкоза миқдори, умумий холестерин, триглицеридлар, паст зичликдаги липопротеинлар миқдори (ПЗЛМ), асбобий ультратовуш текшируви (УТТ), УТЭ, молекуляр-генетик (микроРНК-122 экспрессия даражаси) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

жигар фибрози ривожланиши хавфи бор беморларнинг текшириш стандартига молекуляр-генетик текшириш усулларини жорий қилиш ёрдамида касаллик асоратларининг ривожланишида генетик омилларнинг аҳамияти исботланган;

сурункали вирусли гепатит ва жигар циррозида фибрознинг ривожланиш ва авж олиш даражаси молекуляр-генетик хусусиятларининг клиник-биокимевий, эластрография кўрсаткичлари билан боғлиқлиги аниқланган;

сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози мавжуд беморларда микроРНК-122 экспрессия диапазони фиброз босқичларига боғлиқ равишда ўзгариши аниқланган;

сурункали вирусли гепатитларнинг асоратлари ривожланишида микроРНК-122 экспрессия даражасининг пасайиши прогностик маркер сифатида исботланган;

сурункали вирусли гепатитлар асоратлари сифатида жигар циррози ривожланишини башоратлашга асосланган даволаш усуллари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

жигар фаолиятини баҳолашда молекуляр – генетик, клиник-биокимевий ва асбобий тадқиқотлар натижалари муҳимлиги исботланган;

беморларда микроРНК-122 экспрессия диапазонидаги тўрт хил даражаси сурункали вирусли гепатитлар ва жигар циррози ривожланишидаги ўрни асосланган;

микроРНК-122нинг вирусли гепатитлар асоратлари ривожланишида прогностик омилларнинг алоҳида аҳамиятга эга эканлиги баҳоланган;

сурункали вирусли гепатитларда асоратлар ривожланиш хавфи бор беморларнинг текшириш стандартига молекуляр-генетик текширувларни киритиш орқали касаллик асоратлари ривожланишини прогноз қилиш ва уларга комплекс даво режасини такомиллаштириш тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, асбобий, молекуляр-генетик ва статистик усуллар асосида сурункали вирусли гепатитлар асоратларининг ривожланишининг прогностик баҳолашга ишлов берилганлиги, ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали вирусли гепатитларда асоратларнинг ривожланишига прогностик маркер сифатида микроРНК-122 экспрессия даражасининг муҳимлиги ва асоратлар ривожланиш хавфи бор беморларни текшириш стандартига молекуляр-генетик усулларни киритилиши уларда асоратлар ривожланиш хавфини камайтиради, бу эса эрта ногиронлик, ўлим кўрсаткичларининг камайиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қўлга киритилган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларнинг амалиётга татбиқ этилиши касаллик авж олишини секинлаштиришга ва асоратлар хавфини камайтиришга олиб келиши билан ифодаланиб, ушбу натижалар ёрдамида, содир бўлиши мумкин бўлган ўлим ва эрта ногиронликни ривожланишининг олдини олишга, шунингдек жигар фиброзининг кучайиши ва жигар циррозининг шаклланишигача бўлган даврни узайтиришга эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали вирусли гепатитларнинг оқибатлари ривожланишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш натижалари асосида:

«Сурункали вирусли гепатитларда жигар фиброзини ташҳислаш схемаси» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 31 декабрдаги 8н-р/661-сон маълумотномаси).

Мазкур тавсиянома сурункали вирусли гепатитларда жигар фиброзини ташхислашни такомиллаштириш имконини берган;

«Жигар фиброзини аниқлашнинг скрининг усули» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 31 декабрдаги 8н-р/667-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома сурункали вирусли гепатитларда скрининг усули орқали касаллик асоратларини ривожланишини эрта аниқлаш ва асоратлар туфайли келиб чиқадиган ногиронликнинг олдини олиш имконини берган;

«Сурункали вирусли гепатитларда жигар фиброзини даволаш алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 31 декабрдаги 8н-р/660-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома сурункали вирусли гепатитларда самарали даволаш усулини танлаш, жигар циррозигача бўлган даврни узайтириш ва ўлим кўрсаткичларини камайтиришга имкон берган;

сурункали вирусли гепатитларнинг асоратлари бўйича беморларда клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик ахамиятини баҳолашни такомиллаштириш олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш соҳаси амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий маркази ва Самарқанд вилояти Пастдарғом тумани тиббиёт бирлашмаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2021 йил 31 мартдаги 8н-з/58-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши, эрта ташхислашни, касаллик кечишини башорат қилиш, ўз вақтида келиб чиқадиган асоратларни олдини олишни муқобиллаштиришга, ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижалари апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий -амалий анжуманда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, олтитата боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 180 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва

зарурияти асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ҳамда предметлари баён этилган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, илмий янгилиги, амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Сурункали вирусли гепатитларда жигарнинг функционал-метаболик ўзгаришларини даволашга замонавий ёндошувлар (адабиётлар шарҳи)”** деб номланувчи биринчи бобида жигар фиброзининг ривожланиши патогенезини асосий бўғинларига бағишланган тадқиқотларнинг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган ва тизимлаштирилган, мавжуд замонавий ноинвазив ташҳисот усулларининг афзалликлари ҳамда камчиликлари баён этилган.

Диссертациянинг **“Материалнинг клиник тавсифи ва беморларни текшириш усуллари”** деб номланувчи иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи ва қўлланилган текширув усуллари бўйича умумий маълумот берилган.

Ташҳис Anti HCV, HBsAg, этиологик агентини ва ПЗР усулида РНК HCV ДНК HBV кўрсаткичларини аниқлаш асосида қўйилди. Ташҳис қўйишда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2000 йил 30 октябрдаги 560-сонли буйруғига мувофиқ 1994 йилда Лос-Анжелесда бўлиб ўтган Халқаро Гастроэнтерологлар Конгресси томонидан тавсия этилган сурункали гепатитлар таснифидан фойдаланилди.

Беморларни текшириш улар қабулхонага тушган вақтдан бошланди. Кўрик ўтказилди, анамнез йиғилди, касалликнинг оғирлик даражаси баҳоланди ва лаборатория текширувлари, умумий ва биокимёвий қон таҳлили, қон гуруҳи ва резус-омилни аниқлаш, УТТ, ЭКГ, кўкрак қафаси ва қорин бўшлиғи рентгенографияси, кўрсатмалар бўйича ёндош мутахассислар маслаҳатлари амалга оширилди. Лаборатория текширувлари периферик қоннинг гематологик текширувлари; биокимёвий кўрсаткичлар: умумий оқсил ва унинг фракциялари, билирубин, трансaminaзалар, глюкоза миқдори; қоннинг ивиш тизими ҳолатини аниқлаш; қон ва сийдикнинг умумий таҳлилининг ўз ичига олди. Барча лаборатория текширувлари стандарт усулларда амалга оширилди.

Қорин бўшлиғи аъзоларининг УТТ «MINDRAY DC-80, 21,5» аппарати ёрдамида ўтказилди. УТТ амалга оширишда меъда ости бези, жигар, ўт пуфагининг ўлчамлари ва акустик тузилмаси баҳоланди.

Ультратовушли эластометрия (жигарни фибросканерлаш) FibroScan®502 Touch аппарати ёрдамида жигар фибрози даражасини аниқлашнинг ноинвазив усулидан фойдаланилди.

Беморлар клиникага тушганда цитоллиз, холестатик синдром индикаторлари, оксиллар миқдорини аниқлаш каби қоннинг комплекс биокимёвий текширувлари ўтказилди, улар 1978 йилда 1052 – 1978 стан-дарти томонидан тасдиқланган халқаро СИ бирлиги тизимида ифодаланди.

Қон зардобида AntiHCV, HBsAg ни аниқлаш учун «БЕКТОР-БЕСТ» ва «ДС» (Нижний Новгород) диагностика тўпламларидан фойдаланилди.

Молекуляр-генетик тадқиқот қон плазмасидаги miRNA-122 экспрес-сияси даражаси микроРНК TaqMan таҳлили протоколига мос равишда тескари транскрипция билан ПЗР усули ёрдамида аниқланди. Тотал РНК ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ TRIZOL (Invitrogen, CA, USA) реагенти ёрдамида ажратиб олинди. РНК концентрацияси NanoDrop ND2000 спектрофотометри (NanoDrop Technologies, АКШ) ёрдамида ўлчанди. Тескари транскрипция учун miScript Reverse Transcription Kit тўплами (QIAGEN, Германия)дан фойдаланилди. Етук miRNA-122 экспрессияси даражаси ишлаб чиқарувчининг тавсиясига мувофиқ miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN, Германия) ёрдамида аниқланди.

Олинган рақамли маълумотлар Microsoft Office 2007 ва Statistica 6 (StatSoft Inc., АКШ) дастурий таъминоти ёрдамида қайта ишланди.

Диссертациянинг «**Беморларда сурункали вирусли гепатитга мойиллик хавф омиллари, унинг патогенетик ривожланиш механизми**» деб номланувчи III бобида беморлар икки гуруҳга ажратилган, 1 гуруҳ сурункали вирусли гепатит ва 2 гуруҳ жигар циррози мавжуд беморларда клиник кечиши ўзига хос хусусиятларини ўрганишга бағишланган.

Тадқиқот давомида беморларнинг асосий шикоятлари қиёсий таҳлил қилинди ва уларнинг етарли даражада хилма-хил эканлиги аниқланди. Қовурға остидаги оғриқларга 1 гуруҳда 41 (29,9%) ва 2 гуруҳда 5 (8,3%) ($P < 0,001$ ва $RR = 0.71$) бемор шикоят қилди.

Иштаханинг пасайиши бўйича шикоятлар улуши 2 гуруҳ беморларида 1 гуруҳ беморларига нисбатан 66,7% юқори бўлди. Метеоризм фақатгина жигар циррози билан оғриган 13,3% беморларда қайд этилди, СВГ билан оғриган беморлар гуруҳида эса астения белгилари устунлик қилди 68 /49,6% ва 28 /46,7% $P > 0,05$ ва $RR = 2,07$. Қон кетиши, чап қовурға остидаги оғирлик ва озиш каби симптомлар жигар циррози билан касалланган беморлар учун хос бўлди (1-жадвал).

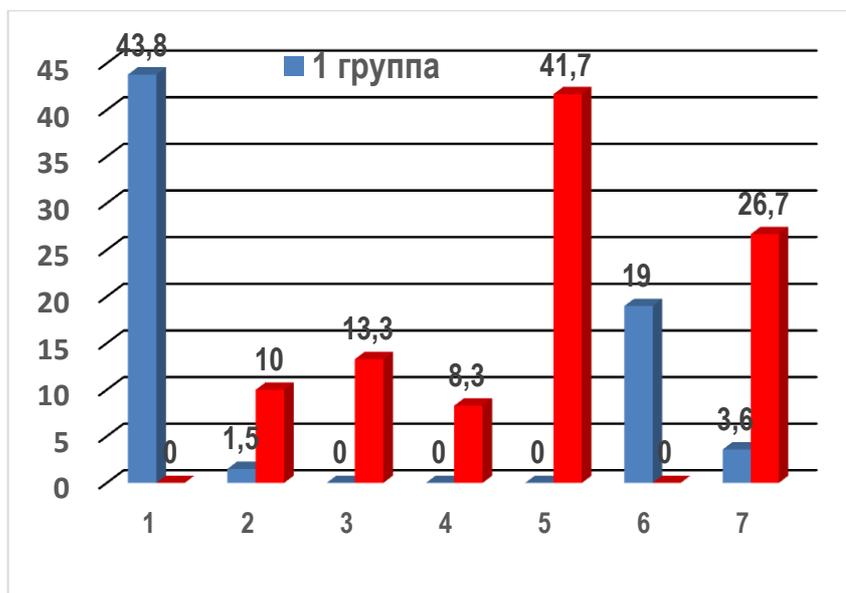
1-Жадвал

Текширув ўтказилган сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози билан оғриган беморлар шикоятларининг ўзига хос хусусиятлари

| | | | | |
|-----------|-----------------|----------------|----|---|
| Шикоятлар | 1 гуруҳ (n=137) | 2 гуруҳ (n=60) | RR | P |
|-----------|-----------------|----------------|----|---|

| | абс | % | абс | % | | |
|----------------------------|-----|------|-----|------|------|--------|
| Қовурға остидаги оғриқ | 41 | 29,9 | 5 | 8,3 | 0,71 | <0,001 |
| Иштаҳанинг пасайиши | 50 | 36,5 | 40 | 66,7 | 5,33 | <0,001 |
| Метеоризм | 0 | 0,0 | 8 | 13,3 | 2,14 | <0,01 |
| Меъда диспепсияси | 28 | 20,4 | 7 | 11,7 | 1,27 | >0,05 |
| Астения | 68 | 49,6 | 28 | 46,7 | 2,07 | >0,05 |
| Қон кетиши | 0 | 0,0 | 3 | 5,0 | 1,38 | >0,05 |
| Чап қовурға остида оғирлик | 0 | 0,0 | 3 | 5,0 | 1,43 | >0,05 |
| Озиш | 0 | 0,0 | 4 | 6,7 | 1,80 | <0,05 |

Объектив кўриқда СВГ билан оғриган беморларда жигарнинг зичлашиши 43,8% ҳолатда, сариқлик – 19% ҳолатла аниқланди. ЖЦга чалинган 2 гуруҳ беморларида эса юлдузсимон телеангиоэктазиялар - 41,7%, жигарнинг зичлашиши - 26,75%, пальмар эритема - 13,3%, спленомегалия 10% ва асцит - 8,3% каби симптомлар энг кўп учради (2-расм).



1-Жигарнинг катталашиси; 2 – Талоқнинг катталашиси; 4 – Кафт эритемаси; 5 – Асцит; 6 – Юлдузсимон телеангиоэктазиялар; 7 – Сариқлик; 8 – Жигарнинг зичлашиши

2-расм. Объектив текширув маълумотлари

Объектив текширув маълумотлари ЖЦ билан оғриган беморларда 1 гуруҳ беморларига нисбатан жигар жароҳатининг тамғаси сифатида кафт эритемаси ишончли кўп учрашини кўрсатди. Спленомегалия, асцит портал гипертензиянинг намунали белгиси бўлди. Объектив текширувда СВГга чалинган беморларнинг 43,8% да жигарнинг зичлашиши, 19% беморларда – сариқлик каби белгилар

ишончли кўп аниқланди.

СВГ билан оғриган беморларда 2 гуруҳ беморларга нисбатан склера ва терининг субэпителиоидни юқори даражада тез-тез учраши холестатик синдромнинг ўзига хос хусусияти бўлиб, у жигар ичи холестази ҳолатлари билан боғлиқ бўлиши мумкин.

ЖЦ билан оғриган 2 гуруҳ беморларда энг кўп учрайдиган симптомлар – юлдузсимон телеангиоэктазиялар - 41,7%, жигарнинг зичлашиши - 26,75%, пальмар эритема - 13,3%, спленомегалия - 10% ва асцит - 8,3% аниқланди.

Биз текширилаётган беморлар ҳолатининг ҳар бир кўрсаткичи учун жигар инфицирланишининг нисбий хавфини ҳисоблаб (усул номи) чиқдик. Нисбий хавф юқори бўлган ҳолат ($RR>1$) шуни кўрсатдики, ўрганилаётган омилнинг мавжудлигида унинг йўқлигига нисбатан касалликни ривожланиш хавфи юқорилигини кўрсатди. Қиймати бирга тенг бўлган ($RR=1$) нисбий хавфда омил ва касаллик ўртасида алоқа мавжуд эмаслиги тасдиқланди.

Эпидемиологик анамнез маълумотлари таҳлили қуйидагилар касалликни юқиш йўллари бўлиб хизмат қилишини кўрсатди: оператив аралашувлар сабаби билан 1 гуруҳда 5 (3,6%), 2 гуруҳда 2 (3,3%) бемор аниқланди ($P>0,05$, $RR=1,12$). Энг юқори хавф стоматологик муолажаларда 1 ва 2 гуруҳларда мос равишда 10 бемор (7,3%) ва 10 бемор (16,7%) ($P>0,05$, $RR=2,89$), шунингдек, гинекологик аралашувларда 1 ва 2 гуруҳларда мос равишда 4 бемор (2,9%) ва 9 бемор (15%) ($P>0,05$, $RR=2,11$)да қайд этилди. Инфицирланиш манбааси 1 гуруҳдаги 111 нафар (81%) ва 2 гуруҳдаги 36 нафар (60%) ($P>0,05$, $RR=1,61$) беморда аниқланмади, кўп ҳолларда улар СВГга чалинган беморлар эди.

Фиброз жараёнларини баҳолаш учун УТЭ, референс усул сифатида Fibroscan 502 (Echosens, Франция)дан фойдаланилди. Фиброз босқичига мос равишда ажратиш қуйидаги кўринишга эга бўлди. Биринчи гуруҳда беморларнинг энг кўпи фибрознинг F0 (3,5-6,0) босқичида бўлиб, уларнинг сони 52 нафарни ташкил этди, иккинчи гуруҳда ушбу кўрсаткичли беморлар кузатилмади. Иккинчи гуруҳда беморларнинг аксарияти фибрознинг F4 (20-24) босқичида бўлиб, уларнинг сони 36 нафарни ташкил этди (2-жадвал).

Умуман олганда, клиник белгилар фиброз босқичининг кучайиб бориши билан ошди, лекин кўп ҳолларда ўзгариб турди. Фибрознинг кучли босқичи билан беморларда астеник симптомнинг юқори даражада тез-тез учраши, эҳтимол, ҳам гепатоприв, ҳам психосоматик механизмларнинг ривожланганлигини акс эттиради (3-жадвал).

Текширилган беморларнинг фиброз босқичлари бўйича тақсимоти

| Кўрсаткичлар | 1 гуруҳ (n=137) | | 2 гуруҳ (n=60) | | RR | P |
|------------------|-----------------|------|----------------|------|------|--------|
| | абс | % | абс | % | | |
| F0 (3,5-6,0) | 52 | 38,0 | 0 | 0,0 | 9,15 | <0,001 |
| F1- F2 (6,5-8,3) | 54 | 39,4 | 0 | 0,0 | 9,44 | <0,001 |
| F3 (9-20) | 10 | 7,3 | 24 | 40,0 | 4,88 | <0,001 |
| F4 (20-24) | 21 | 15,3 | 36 | 60,0 | 6,35 | <0,001 |

Ультратовуш эластометрия бўйича беморлар гуруҳларининг фиброз босқичига мос равишда клиник кўрсаткичлари тавсифи

| Синдромлар | F0 (n=52) | | F1-2 (n=54) | | F3 (n=10) | | F4 (n=21) | |
|--------------------|-----------|-----|-------------|---------|-----------|---------|-----------|----------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Астеник | 3 | 5,8 | 16 | 18,6*** | 8 | 80,0*** | 21 | 100,0*** |
| Диспепсик | 2 | 3,8 | 9 | 16,7* | 4 | 40,0** | 13 | 61,9*** |
| Оғриқ | 3 | 5,8 | 7 | 13,0 | 3 | 30,0 | 5 | 23,8 |
| Сариклик | 0 | 0,0 | 2 | 3,7 | 3 | 30,0* | 10 | 47,6*** |
| Геморрагик | 0 | 0,0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 11 | 52,4*** |
| Портал гипертензия | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 6 | 28,6** |

Изоҳ: * - фарқлар F0 кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (** - P<0,01, *** - P<0,001);

Кейинги кичик бобда УТЭ бўйича фиброз босқичларига мос равишда клиник-биокимёвий кўрсаткичлар натижалари тақдим этилган. ЖЦ билан оғриган беморларда деярли барча биокимёвий синамаларнинг сезиларли ўзгарганлиги қайд этилди.

Холестаза синдроми гипербилирубинемия ва ишқорий фосфатазининг ошиши ҳисобига кузатилади, деб ўйлаймиз. Умумий оқсил, альбумин миқдорининг камайиши ва тимол синамаси кўрсаткичларининг ошиши жигарнинг оқсил синтезлаш функциясини пасайганлигидан далолат беради ва диспротеинемиянинг ривожланиши кўрсатади, бу эса жигарда ривожланадиган мезенхимал яллиғланиш синдромини тасдиқлайди. ЖЦда тромбоцитлар сонининг камайиши жигар-ҳужайра этишмовчилиги синдромини исботлайди.

ИМТ 1 гуруҳ беморларида назорат гуруҳи беморларига нисбатан ишончли фарққа эга бўлмади. СВГга чалинган беморларда метаболик кўрсаткичлар асосан референс қийматлар доирасида бўлди (4-жадвал).

Сурункали вирусли гепатитда фиброз босқичига мос равишда
биокимёвий кўрсаткичлар қийматлари

| Кўрсаткичлар | F0 (n=52) | F1-2 (n=54) | F3 (n=24) | F4 (n=7) |
|------------------------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| АЛТ, Е/л | 50,8±3,7 | 53,7±4,8 | 65,1±1,2*** | 88,2±2,1*** |
| АСТ, Е/л | 32,4±1,82 | 32,8±1,79 | 56,7±1,6*** | 75,7±1,8*** |
| Умумий билирубин мкмоль/л | 11,1±0,98 | 9,8±0,17 | 14,1±0,13** | 12,96±0,27 |
| Бевосита билирубин, мкмоль/л | 3,97±1,61 | 3,54±1,27 | 3,92±0,28 | 5,96±1,1 |
| ИФ, Е/л | 59,4±1,67 | 64,12±1,61* | 143,4±2,7*** | 90,1±1,7*** |
| Умумий оксил, г/л | 75,1±3,78 | 74,2±2,86 | 70,2±1,64 | 75,4±3,8 |
| Альбумин, г/л | 48,7±1,74 | 46,41±1,62 | 40,2±1,71*** | 37,8±2,14*** |
| Тимол. синама, Бирл. S-H | 5,89±1,32 | 7,56±1,72 | 8,47±1,12 | 9,57±1,91 |

Изох: * - фарқлар F0 кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (**
- P<0,01, *** - P<0,001);

Бирок, 18% беморларда ТГ миқдорининг статистик ишончли ошиши кузатилди. Ўхшаш манзара ПЗЛП миқдори таҳлил қилинганда кузатилиб, 35% ҳолатда уларнинг миқдори назорат гуруҳидаги ушбу кўрсаткичлардан анча юқори эканлиги аниқланди. Юқорида қайд этилганлардан келиб чиқиб, беморларнинг ўртача учдан бир қисмида ТГ, ПЗЛП миқдорининг ошиши кўринишида қоннинг липид спектри кўрсаткичларини бузилиши аниқланди, бу мазкур гуруҳ беморларида атероген хавфнинг мавжудлигини яққол кўрсатади. СВГда фибрознинг кучайиши метаболик бузилишларнинг ошишига олиб келади.

5- Жадвал

Сурункали вирусли гепатитда фиброз босқичига мос равишда
метаболик кўрсаткичлар қиймати

| Кўрсаткичлар | F0 (n=52) | F1-2 (n=54) | F3 (n=24) | F4 (n=7) |
|--------------------------|--------------|------------------|--------------|--------------|
| ИМТ (кг/м ²) | 23,56±1,8 | 21,7±1,4 | 29,8±2,41 | 26,2±1,35 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,43±0,11 | 4,72±0,12** * | 5,27±0,09 | 4,25±0,04*** |
| ХС, ммоль/л | 4,21±0,11 | 4,52±0,04** | 4,35±0,36 | 3,41±0,14*** |
| ТГ, ммоль/л | 1,28±0,14 | 1,23±0,41 | 0,91±0,13** | 0,94±0,03* |
| ЮЗЛП, ммоль/л | 1,31±0,06 | 1,41±0,15 | 1,47±0,0,3 | 1,17±0,19* |
| ПЗЛП, ммоль/л | 2,73±0,10 | 2,43±0,11** | 2,48±0,07* | 2,21±0,06*** |

| | | | | |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| ЖПЗЛП, ммоль/л | 0,54±0,17 | 0,61±0,12 | 0,42±0,07 | 0,35±0,24 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|

Изох: * - фарқлар F0 кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (** - P<0,01, *** - P<0,001);

Аксарият беморларда назорат гуруҳига нисбатан глюкоза миқдорининг пасайиши ҳамда ХС ва ЮЗЛП миқдорининг камайиши, ТГ концентрациясининг ошиши кўринишида қоннинг липид спектри кўрсаткичларини бузилиши ташхисланди. Кўрсаткичлар таҳлили биокимёвий кўрсаткичлар билан метаболик тестлар ва УТЭ маълумотлари бўйича жигарнинг зичлиги орасида ўзаро боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Айниқса, триглицеридлар миқдорининг ошиши кўринишида метаболик кўрсаткичларнинг бузилишлари СВГга чалинган 28% беморда кузатилди. 2 гуруҳда метаболик бузилишлар гипогликемия, гипохолесте-ринемия, гипертриглицеридемия кўринишида намоён бўлди ва бу жигарнинг синтетик функциясини пасайиши натижаси ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Жигар фиброзининг ривожланиш омиллари**» деб аталувчи тўртинчи бобида ЖФнинг ривожланиш тезлигига таъсир этувчи сабаблар ўрганилган. Барча беморларда касалликнинг маълум бир давомийлиги ва фибрознинг ривожланиш босқичига мос равишда фибрознинг ривожланиш даражаси (ФРД) ҳисоблаб чиқилди. Мазкур кўрсаткич фиброз босқичининг (балларда) касалликнинг давомийлигига (йилларда) боғлиқлиги сифатида жигарнинг УТЭ натижалари асосида аниқланди ва бу беморларни мос равишда 2 кичик гуруҳга ажратиб, СВГда фибрознинг кучайишини тезкор (10 йилгача) ва секин (10 йилдан кўп) суръатини ажратиш имконини берди.

Фиброз ривожланишининг юқори даражаси эркак жинси билан боғлиқ. ЖФнинг ривожланиб бориши билан турли хил функционал жигар тест-лари кўрсаткичлари ўзгаради, бу фибрознинг тўғридан-тўғри ва билвосита маркерларини фибропанел таркибига киритилиши лозимлигини тушинтиради. Катта ёшдаги кишиларда жараённинг сурункалашуви ва кучайиши ушбу шахснинг касаллики қанча катта ёшда юқтирганлигига тўғридан-тўғри боғлиқдир. Жигар фиброзининг ошиши 40 ёшдан кейин касаллик юқтирган шахсларда тезроқ суръатларда амалга ошиши қайд этилди.

Фибрознинг кучайиши ва жигар циррозининг шаклланиши патоло-гик жараён фаоллиги ошган ва жигарда некроз-яллиғланиш ўзгаришлари юқори бўлган кишиларда тез-тез учрайди. Шу муносабат билан, қон зардобидаги АлАТнинг меъёрий миқдори жигарда фиброз жараёнининг зўрайишини мавжуд эмаслиги билан ассоциирланади, шу билан бирга АлАТнинг меъёр кўрсаткичларига нисбатан 1,5 марта ошиши жигар фиброзининг тез ривожланиши билан боғлиқ. Бундан

ташқари, сурункали вирусли гепатитнинг давомийлиги билан жигар фиброзининг ривожланганлик даражаси ўзаро боғлиқ эканлиги ҳам аниқланди.

Фибрознинг ривожланиш тезлигига мос равишда метаболик кўрсаткичларни таҳлил қилиш натижасида олинган маълумотлар фарқлар фақат глюкоза концентрацияси учун тегишлилигини, фибрознинг ривожланиш даражаси юқори бўлган гуруҳда ушбу кўрсаткич паст қийматларга эга эканлигини кўрсатди.

Диссертациянинг «**МикроРНК-122нинг эпигенетик бошқарилуви ва унинг жигар фиброзини кучайиши ва бартараф этилишидаги ўрни**» деб номланувчи бешинчи бобида микроРНК-122нинг экспрессияси миқдорини ўзгариши ўрганилган. miR-122 ролини ўрганиш учун умумий беморлар сафидан 32 нафари ажратиб олинди: улардан сурункали вирусли гепатит ташҳиси билан 17 (53,1%) бемор 1 кичик гуруҳни ва компенсирланган жигар циррози ташҳиси қўйилган 15 (46,9%) бемор 2 кичик гуруҳни ташкил этди. Генетик текширувлар Ўзбекистон Республикаси Гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари лабораторияси базасида (рахбар – т.ф.д., профессор Каримов Х.Я.) амалга оширилди.

Назорат гуруҳидан 10 нафар соғлом кўнгиллилар ажратиб олинди. Беморларнинг ёши 1 кичик гуруҳда 30 - 58 ёш (ўртача ёш - $41,5 \pm 6,8$), 2 кичик гуруҳда эса 31 - 60 ёш (ўртача ёши $31,5 \pm 6,8$ ёш)ни ташкил этди. МикроРНК-122 экспрессия даражасининг чегаралари қуйидагича: энг кам 0,001–0,14; 0,15 -1,05; 1,05 – 12,88 дан максимал даража >12,89.

Тадқиқот жараёнида МикроРНК-122 экспрессияси даражасининг жинс ва ёшга боғлиқлиги таҳлил қилинди ва бунда ишончли боғлиқлик аниқланмади. МикроРНК-122 экспрессияси даражасининг патологик жараённинг давомийлигига (хусусан, ЖЦ билан оғриган 2 гуруҳ беморларида) боғлиқлиги қайд этилди. 1 гуруҳ беморларида касалликнинг давомийлиги ўртача эркакларда - $5,7 \pm 3,2$, аёлларда $3,7 \pm 3,3$ йилни ташкил этди. 2 гуруҳ беморларида касалликнинг давомийлиги яққол ажралиб турди ва ўртача эркакларда - $6,8 \pm 1,8$, аёлларда - $3,8 \pm 2,2$ йилдан иборат бўлди. Беморларни miR-122нинг кам, ўртача ва юқори концентрацияси билан гуруҳларга ажратилиши зардобда miR-122нинг концентрацияси паст бўлган беморларда касалликнинг давомийлиги ушбу кўрсаткич юқори бўлган беморларга нисбатан узоқроқ бўлганлигини кўрсатди (б-жадвал).

Сурункали вирусли гепатит ва жигар циррози билан оғриган беморлар гуруҳида miR-122 кўрсаткичлари частотасининг статистик фарқи case-control модели)

| miR-122 кўрсаткичлар и | Текширилганлар гуруҳи | | | | χ^2 | P | RR | 95% CI | OR | 95% CI |
|------------------------------|--------------------------|------|-----------------------|------|----------|-------|-----|-----------------|------|----------------|
| | 1 кичик гуруҳ n=17 | | 2 кичик гуруҳ n=15 | | | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | | | |
| 0,001 – 0,14 | 1 | 5.9 | 4 | 26.7 | 1.3 | 0.3 | 4.5 | 0.57- 36.22 | 5.8 | 0.57-59.31 |
| 0,15 -1,05 | 2 | 11.8 | 10 | 66.7 | 8.0 | 0.005 | 5.7 | 1.46- 21.86 | 15 | 2.4-93.0 |
| 1,05 – 12,88 | 9 | 52.9 | 1 | 6.7 | 5.9 | 0.01 | 7.9 | 1.13- 55.58 | 15.7 | 1.67- 148.1 |
| >12,89 | 5 | 29.4 | 0 | - | 1.6 | 0.2 | 4.7 | 0.614- 36.03 | 6.2 | 0.64- 60.93 |

1 ва 2 кичик гуруҳ беморларида miR-122нинг 0,001–0,14 диапазонида беморларнинг учраши частотаси орасидаги фарқлар мос равишда 5,9%га қарши 26,7%ни ташкил этди. Ушбу диапазонда асорат хавфларини аниқлаш эҳтимоли мос равишда 4.5 (95% CI0,57 – 36,22) ва 5.8 (95% CI0,57 – 59,31)ни ташкил этди. Бироқ, OR=5.8 ва RR=4.5нинг юқори кўрсаткичларига қарамай, фарқлар статистик аҳамиятсиз бўлди ($\chi^2=1.3$, $p=0.3$)

1 ва 2 кичик гуруҳларда miR-122нинг 0,15-1,05 чегарасида учраши частотаси мос равишда 66,7%га қарши 11,8%ни ташкил этди. Ушбу диапазонда асорат хавфларини аниқлаш эҳтимоли мос равишда 5,7 (95% CI1.46-21.86) ва 15 (95%, CI2.4-93.0)га тенг бўлди. OR=15 ва RR=5,7нинг юқори кўрсаткичлари фарқи статистик аҳамиятли бўлди ($\chi^2=8,0$, $p<0.001$). Ушбу чегараларда жигар циррозининг шаклланиш хавфини ошиши яққол намоён бўлди.

1 ва 2 кичик гуруҳларда 1,05–12,88 чегарасида беморларни учраши частотасидаги фарқлар мос равишда 6,7%га нисбатан 52,9%ни ташкил этди. Ушбу диапазонда асорат хавфларини аниқлаш эҳтимоли мос равишда 7.9 (95% CI1.13- 55.58) ва 15.7 (95% CI 1.67- 148.1)га тенг бўлди. Бироқ, OR=15.7 ва RR=7.9нинг юқори кўрсаткичларига қарамай, фарқлар статистик аҳамиятли бўлди ($\chi^2=5.9$, $p<0.01$). Учинчи диапазонда RR деярли 8 марта, аниқлаш хавфи, яъни OR – 15,7 марта ошди. Ушбу ҳолатда, микроРНК-122 экспрессияси даражаси ва УТЭ маълумотларига кўра 4 босқичдаги фиброз орасида аҳамиятли ассоциация аниқланди.

1 ва 2 кичик гуруҳларда miR-122 >12,89 чегарасида беморларни учраши частотасидаги фарқлар мос равишда 0%га қарши 29,4%ни ташкил этди. Ушбу диапазонда асорат хавфларини аниқлаш эҳтимоли

мос равишда 4.7 (95% CI 0,614 – 36,03) ва 6.2 (95% CI 0,64 – 60,93)га тенг бўлди. Бироқ, OR=6.2 ва RR=4.7нинг юқори кўрсаткичларига қарамай, ушбу фарқ статистик аҳамиятсиз эди ($\chi^2=1.6$, $P<0,05$). Эҳтимол, беморлар сонининг ошиши билан фарқлар янада кучлироқ бўлиши мумкин эди. Шунингдек, микроРНК-122 экспрессияси даражаси диапазонининг беморлар кўриги, шикоятлари, клиник-биокимёвий ва эластометрия кўрсаткичлари билан ўзаро алоқаси ўрганилди. 1-2 диапазонда микроРНК-122 экспрессияси даражаси $0,14\pm 0,04$ ни ташкил этди, ушбу кўрсаткичлар билан СВГ гуруҳида беморлар сони 1 нафарни ташкил этди ва бу ҳолатда натижалар аҳамиятсиз ҳисобланади.

ЖЦ гуруҳида беморлар сони 4 нафарни ташкил этди. Уларнинг барчаси эркак жинсига мансуб, ёши 50-57дан иборат, касалликнинг давомийлиги 5 йилдан кўп.

МикроРНК-122 экспрессияси даражасининг мазкур диапазонига киритилган беморларда АЛТ ($80,1\pm 7,1$), АСТ ($71,2\pm 5,8$), ишқорий фосфатаза ($61,3\pm 1,3$), альбумин ($40,4\pm 0,08$), тромбоцитлар ($113\pm 4,97$) миқдори юқори бўлди. Билирубин кўрсаткичларида ўзгаришлар кузатилмади. Мазкур тоифадаги беморларда фиброэластометрия кўрсаткичлари F4 (20,0-24,0)ни ташкил этди.

2 диапазонда микроРНК-122 экспрессияси миқдори 0,15-1,05ни ташкил этди, СВГ билан оғриган беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар билан беморлар сони 2 нафарга тенг бўлди. ЖЦ гуруҳида беморлар сони 10 нафарни ташкил этди. МикроРНК-122 экспрессияси даражасининг мазкур диапазонига киритилган беморларда АЛТ ($80,1\pm 7,1$), АСТ ($71,2\pm 5,8$), ишқорий фосфатаза ($71,2\pm 5,8$), альбумин ($32,4\pm 0,08$), тромбоцитлар сони ($113\pm 4,97$) юқори бўлди. Билирубин кўрсаткичларида ўзгаришлар кузатилмади. Мазкур тоифадаги беморларда фиброэластометрия кўрсаткичлари F3 (9,0-20,0)ни ташкил этди.

3 диапазонда микроРНК-122 экспрессияси миқдори 1,05 – 12,88ни, СВГ билан оғриган беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар билан беморлар сони 9 нафарни ташкил этди. ЖЦ гуруҳида беморлар сони 1 га тенг бўлди. МикроРНК-122 нинг ушбу диапазондаги беморларда АЛТ ($80,1\pm 7,1$), АСТ ($71,2\pm 5,8$), ишқорий фосфатаза ($71,2\pm 5,8$), альбумин ($32,4\pm 0,08$), тромбоцитлар ($113\pm 4,97$) сонининг юқори кўрсаткичлари аниқланди. Билирубин миқдорида ўзгаришлар қайд этилмади. Ушбу тоифадаги беморларда фиброэластометрия кўрсаткичлари F2 (6,5)ни ташкил этди.

Шундай қилиб, miR-122 даражаси жигар циррози билан оғриган беморларда асоратлар хавфи, хусусан ГЦКни баҳолашда фойдали башорат кўрсаткичи бўлиши мумкин. Шунингдек, биз miR-122нинг зардоб миқдорлари билан альбумин, умумий оксил ёки билирубин орасидаги боғлиқликни аниқладик. Буни жигар функциясининг оғир бузилишлари мавжуд беморлар қон зардобидида оксил миқдорининг

ўзгариши билан тушунтириш мумкин. Бундан ташқари, билирубин миқдори холестазага мос равишда ўзгариб туради. Шунингдек, микроРНК-122 экспрессияси даражаси ва фибрознинг ривожланиш тезлиги орасидаги боғлиқлик баҳоланди (7 жадвал).

7 Жадвал

Ультратовуш эластометри маълумотлари бўйича фиброз ва микроРНК-122 босқичига мос равишда жигарнинг зичлиги

| miR-122 кўрсаткичлари | Фиброз босқичи | Жигар зичлиги, кПа |
|-----------------------|----------------|--------------------|
| >12,89 | F0 (n=5/0) | 5,2±0,34,9 |
| 1,05 – 12,88 | F1 -F2 (n=9/1) | 7,6±0,57,5 |
| 0,15 -1,05 | F3 (n=2/10) | 14,6±0,611,6 |
| 0,001 – 0,14 | F4 (n=1/4) | 22,3±0,923,9 |

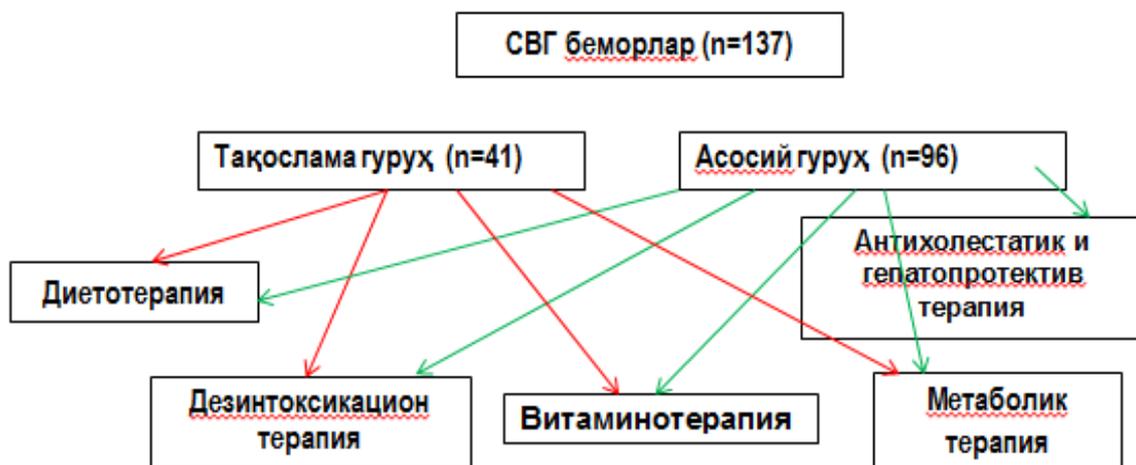
СВГ билан оғриган беморларда MiR-122 миқдорини эластометрия маълумотлари билан солиштирма таҳлили натижасида жигар фиброзининг кучайиши билан miR-122 экспрессияси даражасининг камайиши аниқланди. Бу фаолиятдаги гепатоцитларнинг miR-122 тутмайдиган бириктирувчи тўқима билан алмашилишига боғлиқ. Динамикада ўрганилган MiR-122 даражаси бўйича жигар фиброзининг ривожланиши тезлиги ҳақида фикр юритиш мумкин. ЖЦнинг ривожланиши miR-122 экспрессиясининг янада камайиши билан бирга кечади, бу эса ушбу молекулани башорат маркери сифатида истиқболли эканлигини белгилайди. Қонда miR-122нинг нисбий миқдорини аниқлаш жигардаги яллиғланиш жараёнининг фаоллигини ифодалайди, шу сабабли у гепатитнинг кечиши оғирлигини акс эттирувчи мезони бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра miR-122 жигар жароҳатининг оғирлиги ва жигар фиброзининг шаклланиш тезлиги кўрсаткичи сифатида СВГ билан оғриган беморларни лаборатор мониторингини юритиш учун қўлланилиши мумкин.

Диссертациянинг «**Сурункали вирусли гепатит мавжуд беморларда комплекс даволаш алгоритми самарадорлиги**» деб номланувчи олтинчи бобида беморларни даволаш натижалари келтирилган даволаш натижалари. Даволаш тактикасига кўра мажмуавий терапияни баҳолаш учун СВГ билан касаланган 137 бемор 2 гуруҳга бўлинди: асосий гуруҳ 96 (70,1%) ва таққослаш гуруҳи 41 (29,9%) та бемордан иборат.

СВГ билан оғриган беморларни даволаш алгоритмини ишлаб чиқдик:

6.1. Расм. СВГ билан беморларни комплекс даволаш алгоритми



Сурункали вирусли гепатит учун парҳезга 100-120 г оқсил, 80-90 г ёғ, шундан 50% ўсимлик, 400-500 г углеводларни ўз ичига олган ҳолда тўлиқ бўлиши керак. Парҳезни буюришда беморнинг шахсий одатларини, озиқ-овқат маҳсулотларининг толерантлигини ва овқат ҳазм қилиш тизимининг ёндош касалликларини ҳисобга олиш керак.

СВГ билан оғриган беморлар учун клиник кўрсатмаларга кўра, касалликнинг оғирлигини ҳисобга олган ҳолда дезинтоксикацион терапияси қуйидагича бажарилди: вена ичига 200-300 мл 5-10% ли глюкозага 4 мл 0.5% липоид кислота қўшилди, 3 сон инфузияси. Бундан ташқари, ўнг ковургада оғрикларни бартараф этиш ва сафро оқимини яхшилаш учун холестаза симптоми мавжуд беморларга спазмолитикларни буюриш тавсия этилди. Дротаверин – 40-80 мг дан кунига 1-2 марта, папаверин 40 мг дан кунига 2-3 марта. Метаболик терапия сифатида адеметионин биринчи икки ҳафта давомида кунига 800-1600 мг дозасида вена ичига буюрилди, сўнгра таблеткаларга ўтилди – 2-4 таблетка кунига 3-4 ҳафта. Бундан ташқари, витаминотерапия ҳам даволаш терапиясига буюрилди: парентерал йули оркали 5% аскорбин кислота эритмаси, витамин В комплекс 1-2 мл/ дозада сут давомида 5-10 кун қўлланилди, Витамин Е (алфа-токоферол) 400 МЕ кунига 4 ҳафта давомида перорал тавсия этилди. Қон зардобининг биокимёвий параметрлари ва жигарнинг метаболик функциясини тавсифловчи ўзгаришларга каратилган УДХК 20 мг/кг гепатопротектор сифатида (кечаси) 12 ҳафта давомида перорал буюрилди. Терапия курсидан сўнг қон зардоби ва жигар функциясининг биокимёвий параметрлари ўзгаришининг билан боғлиқ бўлган касалликнинг клиник кечишига таъсири баҳоланди. Даволаш курсининг касалликни клиник кечишига таъсири, у билан асоциирланган қон зардобидаги биокимёвий кўрсаткичлар ва жигар функциясини тавсифловчи параметрлар баҳоланди. Декомпенсацияланган цирроз ва СВГда вирусга қарши терапия истисно қилиш мезонлари бўлди. Тадқиқотга киритишдан аввал барча беморлар

унда иштирок этишга ёзма равишда розилик беришди. Кўрсаткичлар қиймати анъанавий усулда аниқланди. Қон намуналари даволаш бошлангандан сўнг 4,12-хафтада кузатув даврида олинди. Ушбу муддатларда АЛТ, АСТ, умумий билирубин, ишқорий фосфатазаларнинг плазмадаги миқдори, липид спектри ва эластометрия кўрсаткичлари аниқланди. Асоратларнинг ривожланиши беморлар сўрови ёки кўрик маълумотлари асосида баҳоланди. 1 кичик гуруҳ беморларида клиник симптомларнинг регрессияси 2 кичик гуруҳча беморларига нисбатан тезроқ амалга ошди. Бунда, ҳам 1 кичик гуруҳ, ҳам 2 кичик гуруҳ беморларида ўнг қовурға остидаги оғриқлар ва оғриқнинг зўрлиги частотасининг сезиларли пасайиши қайд этилди. Бироқ, 4 ҳафтадан сўнг ушбу симптомлар 2 кичик гуруҳга нисбатан 20мг/кг дозада УДХК олган беморлар гуруҳида ишончли кам учради: ўнг қовурға остидаги оғриқлар – 19%га қарши 5%; ўнг қовурға остидаги оғриқнинг зўрлиги - 30%га қарши 10% ни ташкил этди.

Ўнг қовурға остидаги оғирлик каби симптомга келсак, катта доза билан даволанган беморларда унинг дастлабки кўрсаткичлар (20%)дан фарқли ўлароқ, даволашнинг 4 ҳафтасида (5%гача) ва 8 ҳафтасида (4%гача) аҳамиятли пасайганлигини қайд этиш лозим, 2 гуруҳ беморларида бундай тенденция кузатилмади.

Даволаш фонида симптомларнинг регрессияси патологик ўзгаришларни 20мг/кг дозада УДХК билан коррекциялаш натижасида тезда юзага келадиган дисфункционал билиар бузилишларнинг меъёрлашуви, шунингдек гепатомегалиянинг камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

1 кичик гуруҳ беморларида холестатик синдром белгилари ҳам ўтказилган терапия фонида камайди. Бироқ, дастлабки кўрсаткичларга нисбатан склеранинг субиктериклигини учраши 1 кичик гуруҳда 4 ҳафтадан сўнг, 2 кичик гуруҳ беморларида эса фақатгина 8 ҳафтадан сўнг камайди. Ушбу муддатга келиб, мазкур симптом 2 кичик гуруҳ беморларига (23%) нисбатан 1 кичик гуруҳ беморларида (5%) ишончли кам аниқланди.

Умумий ҳолсизлик 1 кичик гуруҳ беморларида даволаш жараёнида 4 ҳафтадан сўнг 75%дан 25%гача, 12 ҳафтадан сўнг эса 10%гача камайди, бунда ушбу кўрсаткич УДХК олган беморларга нисбатан даволашдан кейинги 4 ҳафта (62%) ва 12 (55%) ҳафталарда ишончли пасайди.

1 кичик гуруҳ беморларида умумий ҳолсизликнинг сезиларли пасайиши дори воситасининг иммунмодулирловчи хусусияти билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шунингдек, беморларда даволаш фонида, пальмар эритеманинг учраши тез-тезлиги дастлабки кўрсаткичларга (65%) нисбатан 4 ҳафтадан сўнг 30%гача ва 12 ҳафтадан сўнг 5%гача сезиларли камайди. Кўрсаткич қийматлари 2 кичик гуруҳ беморларига нисбатан ҳам 4 ҳафта, ҳам 12 ҳафтадан сўнг ишончли паст бўлди.

Беморларни даволаш давомида билирубин миқдорининг камайишига қарамай, ишончли фарқлар фақатгина 1 кичик гуруҳ беморларида қайд этилди, холос. Бевосита билирубин миқдори дастлабки кўрсаткичларга ($12,7 \pm 2,1$ мкмоль/л) нисбатан даволашнинг 4 ҳафтаси ($4,5 \pm 1,4$ мкмоль/л) ва 12 ($3,7 \pm 0,8$ мкмоль/л) ҳафтасида камайди. Умумий ва билвосита билирубиннинг миқдори даволашнинг 12 ҳафтасида дастлабки кўрсаткичларга ($36,2 \pm 9,5$ и $23,4 \pm 7,6$ мкмоль/л) нисбатан ишончли камайди ($12,2 \pm 3,5$ ва $8,5 \pm 2,7$ мкмоль/л).

Ишқорий фосфатаза ферменти фаоллигининг пасайишидаги ишончли фарқлар дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фақатгина 1 кичик гуруҳ беморларидагина 4 ва 12 ҳафтадан сўнг қайд этилди.

Шунингдек, гепатопротектив терапия фонида беморларда АЛТ ва АСТ ферментлари фаоллиги пасайди. Бунда, 1 кичик гуруҳ беморларида АСТ фаоллиги даволашдан сўнг 4 ҳафта ўтгач дастлабки кўрсаткичларга ($154,4 \pm 32,4$ Е/л) нисбатан ишончли пасайди ($64,3 \pm 14,6$ Е/л), 12 ҳафтага келиб эса – даволашдан кейинги 4 ҳафта ўтгач олинган кўрсаткичлар, шунингдек 2 кичик гуруҳ кўрсаткичлари ($56,2 \pm 6,3$ Е/л)га нисбатан ишончли паст бўлди. АСТ фаоллиги регрессияси тезлигидан фарқли ўлароқ, АЛТ фаоллигининг пасайиш суръати кучсизроқ ривожланди. Бунда, 1 кичик гуруҳ беморларида АЛТ фаоллиги даволашдан сўнг 1 ой ўтгач, даволашни бошлашдан аввалги кўрсаткичларга ($119,1 \pm 20,4$ Е/л) нисбатан ишончли пасайди ($70,7 \pm 16,2$ Е/л), даволаш охирида эса дастлабки кўрсаткичлар, 1 ойдан кейинги натижалар ва 20 мг/кг дозада УДХК олмаган беморлар кўрсаткичлари ($68,3 \pm 15,6$ Е/л)га нисбатан сезиларли паст ($27,1 \pm 4,3$ Е/л) бўлди.

Юқорида қайд этилганлардан келиб чиқадики, даволаш давомида яллиғланиш жараёнларининг интенсивлигини тавсифловчи кўрсаткичлар барча беморларда пасайган. Бироқ, ишончли фарқлар регрессия динамикасида 20 мг/кг дозада УДХК олган 1 кичик гуруҳ беморларидагина қайд этилди. Эришилган ижобий динамика даволашнинг 12 ҳафтасида ҳам сақланиб қолди.

Даволаш фонида УХС, ТГ, ПЗЛП миқдори 1 кичик гуруҳда прогрессив пасайди. Даволашнинг 12 ҳафтасига келиб, 1 кичик гуруҳ беморларида ($5,3 \pm 0,8$ ммоль/л) 2 гуруҳга ($7,5 \pm 1,1$ ммоль/л)га нисбатан УДХКнинг ишончли паст даражасига эришилди.

Триглицеридларнинг миқдори даволашдан сўнг 12 ой ўтгач 1 гуруҳда ($2,0 \pm 0,4$ ммоль/л) дастлабки кўрсаткичлар ($3,4 \pm 0,6$ ммоль/л), 4 ҳафтадан кейинги кўрсаткичлар ($3,3 \pm 0,4$ ммоль/л) ва 15 мг/кг дозада УДХК олган беморлар ($3,5 \pm 0,8$ ммоль/л) кўрсаткичларига нисбатан ишончли паст бўлди. Шунингдек, тадқиқотнинг 12 ҳафтасидан сўнг ПЗЛПнинг атероген фракциялари даражаси 1 кичик гуруҳ беморларида ($3,4 \pm 0,6$ ммоль/л) таққослов гуруҳи ($5,3 \pm 0,9$ ммоль/л)га нисбатан паст бўлди.

1 кичик гуруҳ беморларида ушбу вақтга келиб ЮЗЛП миқдори ($0,87 \pm 0,3$ ммоль/л) дастлабки кўрсаткичлар ($1,6 \pm 0,3$ ммоль/л)га

нисбатан ишончли пасайди. УДХКнинг юқори дозаси билан даволанган беморларда антиатероген ЮЗЛПлар даражаси ошди ва даволашнинг 12 ҳафтасига келиб $1,2 \pm 0,14$ ммоль/л ни ташкил этди ва бунда дастлабки кўрсаткичлар ($0,82 \pm 0,11$ ммоль/л) ҳамда таққослов гуруҳи натижалари ($0,79 \pm 0,14$ ммоль/л)га нисбатан сезиларли юқори бўлди.

Гепатопротекция, гипохолестеринли пархезни ҳисобга олган ҳолда 20 мг/кг дозада УДХК олган беморларда липид алмашинуви кўрсаткичларининг оптималлашуви тегишли патогенез бўғинларида метаболик бузилишларнинг камайиши ва жигарнинг функционал ҳолатини яхшиланишини натижаси бўлиши мумкин. Сурункали вирусли гепатитларда беморларнинг стандарт текширув усули сифатида молекуляр-генетик, жумладан микроРНК-122 экспрессия даражасини аниқлашни жорий этилиши уларда асоратлар ривожланиш ҳавфини камайтиради, бу эса эрта ногиронлик, ўлим кўрсаткичларининг камайиши билан изоҳланади.

ХУЛОСАЛАР

"Сурункали вирусли гепатитларда жигарнинг функционал-метаболик ўзгаришларини даволашни оптималлаштириш" мавзусида докторлик диссертацияси устида олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Сурункали вирусли гепатит билан оғриган беморларни клиник, лаборатор, асбобий ва молекуляр-генетик текшириш усуллари натижаларининг қиёсий таҳлили шуни тасдиқладики, жигар фибрози ривожланиш хавфи генетик омилларга боғлиқлигини аниқлади

2. Сурункали вирусли гепатит мавжуд беморларда олиб борилган корреляцион таҳлил натижасида метаболик кўрсаткичларнинг биокимёвий кўрсаткичлар ва УТЭ маълумотлари бўйича жигар зичлиги билан ишончли боғлиқлиги аниқланди. Хусусан ТВИ АЛТ, ИФ ва жигар зичлиги ўртасида бевосита боғлиқлик, цитолиз ва холестаэзининг маркерлари билан, яъни ЮЗЛП билан эса тескари боғлиқлик аниқланди.

3. Сурункали вирусли гепатит билан оғриган беморларда микроРНК-122 экспрессия даражасини баҳолаш жигар фиброзини эрта ташхислаш ва кейинги босқичлари стратификацияси учун даволаш жараёнида фойдаланиш имконини беради.

4. Сурункали вирусли гепатитларда беморларнинг стандарт текширув усули сифатида молекуляр-генетик, жумладан микроРНК-122 экспрессия даражасини аниқлашни жорий этилиши ва диапазонларни аниқлаш уларда асоратлар ривожланиш ҳавфини

камайтиради, бу эса эрта ногиронлик, ўлим кўрсаткичларининг камайиши билан изоҳланади.

5. Урсодезоксихолик кислотанинг 20 мг/кг дозасида мажмуавий терапия негизида СВГ билан оғриган беморларнинг патогенетик терапиясига кўшилиши симптомларнинг давомийлиги ва намоён бўлишини сезиларли даражада камайтиришига олиб келади. Клиник самарадорлиги юқори бўлган препарат цитализ синдромининг фаолик даражасини камайтиради. У СВГ билан оғриган беморларда липид алмашинувини меъерлаштиришга ёрдам беради, хусусан умумий холестерин даражасини оширади, ТГ камайтиради, ЮЗЛП ва ЖЮЗЛП даражасини барқарорлаштиради, ПЗЛП холестерин синтезини кўпайтиради.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПАРПИБАЕВА ДИНОРА АЮПОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ
ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**

14.00.05-Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc) ПО
МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ-2021

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.2.DSc/Tib413

Диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии

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

Научный консультант: **Каримов Маъриф Шакирович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Каримов Мирвасит Мирвасикович**
доктор медицинских наук, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
доктор медицинских наук, профессор

Сабиров Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

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

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2021 год.

(реестр протоколы рассылки № ____ от « ____ » _____ 2021 г.).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л.Аляви

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Хронические гепатиты (ХГ) находятся в центре внимания медицинской науки и практического здравоохранения. Заболевание наносит большой ущерб экономике всех стран. По официальным данным на лечение больного хроническим вирусным гепатитом тратится 10-15 тысяч долларов США. Одной из ключевых задач, изложенных в Глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения по проблемам хронических гепатитов, является сокращение показателей смертности от гепатитов на 65% к 2030 г.³. Актуальность изучения диагностики и мониторинга динамики хронических гепатитов различной этиологии связана с их высокой социально-экономической и медицинской значимостью в связи с неуклонным прогрессирующим течением. Риски развития осложнений и случаи летальных исходов от хронических диффузных заболеваний печени, несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении многих заболеваний, имеет стойкую тенденциозность к нарастанию. При вирусном циррозе печени (ЦП) после 5 лет диагностирования смертность достигает 70%. Подавляющее большинство трансплантаций печени проводится по поводу последствий хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Необходимость использования дорогостоящих методов трансплантации печени при осложнениях ХВГ, таких как ЦП и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) определяет не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость исследуемой проблемы.

В мире проводится ряд научных исследований по оценке прогностической значимости клиничко-патогенетических и генетических аспектов развития осложнений ХВГ, таких как ЦП и ГЦК. Необходимо обосновать влияние метаболических факторов на развитие ЦП у больных с ХВГ: определить молекулярно-генетическим методом исследования уровень экспрессии микроРНК-122 в группе больных с ХВГ и ЦП; использование диагностического метода в качестве прогностического маркера, направленного на формирование и прогнозирование групп риска развития осложнений хронических вирусных гепатитов, имеет важное значение.

В нашей стране развитие медицинского сектора должно быть в состоянии адаптировать медицинскую систему к международным стандартам, с целью снизить осложнения путем диагностики клиничко-патогенетических и генетических аспектов развития осложнений ХВГ, определены задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем создания эффективных моделей патронажных служб и диспансеров...»⁴. Эти задачи позволят повысить уровень современной медицинской помощи при диагностике клиничко-патогенетических и генетических аспектов развития осложнений ХВГ и снизить заболеваемость и смертность от осложнений заболевания за

³ ВОЗ, 2020 г.

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

счет совершенствования использования современных технологий медицинской сфере.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени выполнению задач, определенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и выполнение задач, изложенных в других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

«Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология»

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научному поиску методов терапии функционально-метаболических изменений печени при хронических вирусных гепатитах посвящены научные исследования ведущих научных центров и высших учебных заведений в мире, в частности: Oxford University (США), University of Washington (США), University of California (США), Weill Cornell medical college of Cornell University (США), University of Pittsburgh cancer Institute (США), Department of public health Sciences (США); Medical Research Council (Великобритания); Сибирский Государственный медицинский институт, Кубанский Государственный медицинский институт, Российский университет дружбы народов (Россия), Ташкентская медицинская академия.

В международных руководящих принципах основной терапевтической целью является постоянное подавление репликации при хронической инфекционной терапии вируса гепатита В (ВГВ). Микроэлементы играют ключевую роль в заболеваниях печени. Авторы исследования (Schmilovitz-Weiss H., et al., 2019), определили изучение изменений концентрации микроэлементов в печени в периоды лечения ВГВ. Изучение 11 микроэлементов (марганец, свинец, никель, хром, кадмий, железо, медь, цинк, серебро, кобальт и алюминий) проводилось методом индуктивно соединенной плазменной масс-спектрометрии в биопсийном материале печени (до начала обработки и на шестом месяце периода лечения).

Получен ряд важных научных и практических результатов по ранней диагностике, лечению и профилактике/ Исследования, выполненные в Cold Spring Harbor Laboratorium Press (Virzì, A., Suarez, A.A.R., Baumert, T.F., 2020) полагают, что ВГС индуцирует и способствует прогрессированию заболеваний печени, нарушая ряд путей выживания, пролиферации и метаболизма в провоспалительном клеточном микроокружении. Недавний прорыв в противовирусной терапии с использованием противовирусных препаратов прямого действия (DAAs) может вылечить >90% пациентов с ВГС. Доказана эффективность прогностической оценки клинико-патогенетических

и генетических аспектов у больных с последствиями ХВГ (А. Х. Юсупов с соавт., 2019).

Проводится ряд международных исследований в мире с целью повышения прогностической значимости клинико-патогенетических и генетических аспектов у больных ХВГ и ЦП по следующим приоритетным направлениям: посредством молекулярно-генетических исследований определить уровень экспрессии микроРНК -122 в качестве маркера для прогнозирования риска развития осложнений; определение групп риска, прогнозирование и оптимизация комплексной терапии.

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные достижения поиск новых маркеров прогноза характера течения, скорости развития фиброза печени, риска развития ГЦК приобретает особую значимость. R.-G. Mihăilă и соавт. (2019) считают, что тяжесть фиброза печени сегодня можно оценить неинвазивно с помощью измерения жесткости печени. Вибрационная переходная эластография, эластография сдвиговой волны или магнитно-резонансная эластография все чаще используются для этой цели. Исследование новых параметров прогноза характера течения, скорости прогрессирования фиброза печени, риска развития ГЦК приобретает особую значительность. В этом направлении большие перспективы открываются в области геномики. Среди общего массива работ существенную долю занимают исследования однонуклеотидных полиморфизмов, свободно циркулирующих ДНК, эндосомальных РНК и их значения в патогенезе различных заболеваний (Балмасова И.П., 2009; Волошина Н.Б., 2018). Открытие в 2002 г. микроРНК-122 (miR-122) стало событием в гепатологии благодаря функциональным особенностям этого кластера РНК (Баранов А.В., 2009). В подавляющем большинстве работ представлены исследования микроРНК-122 в отдельных когортах больных с разнообразной патологией печени: хронический гепатит В и С, гепатоцеллюлярная карцинома, неалкогольная жировая болезнь печени.

При этом, данные трудно сопоставимы, так как использованы различные референсные РНК. Вместе с тем представляется важным сравнительный анализ уровня микроРНК-122 при ХВГ и ЦП. Комбинация данных эластографии, клинико-биохимических исследований и циркулирующих микроРНК используемых в качестве потенциальных биомаркеров повышают точность оценки и в последующем могут использоваться для стратификации стадий фиброза печени в процессе терапии. В республике проблема терапии обратимости фиброза при ХВГ на сегодняшний день остается чрезвычайно актуальной, необходимость изучения, которой обусловлена повышенным риском развития осложнений. Всестороннее изучение этих вопросов и применение информативных прогностических методов, таких как молекулярно-генетические, исследования, создают реальные возможности для решения вопроса диагностики риска осложнений при ХВГ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Ташкентской медицинской академии «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и

лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» №011800229 (2019-2022г).

Цель исследования: оптимизация методов неинвазивной диагностики и терапии фиброза печени больных хроническими вирусными гепатитами.

Задачи исследования:

провести анализ результатов стандартных клинико-лабораторных, инструментальных методов обследования больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени;

выявить корреляционные взаимосвязи между клиническими, биохимическими и метаболическими показателями у больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени;

определить уровень экспрессии микроРНК-122 в качестве прогностического параметра у больных с ХВГ и циррозом печени;

разработка прогностических критериев риска развития фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом;

оптимизация терапии функционально-метаболических нарушений у больных с ХВГ.

Объектом исследования были 197 больных с диагнозом хронический вирусный гепатит и цирроз печени получавших стационарное лечение в отделение гепатологии Республиканского научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии, инфекционных заболеваний Республики Узбекистан, за период 2018-2020 гг.

Предмет исследования: результаты исследований получены с помощью ультразвуковой эластометрии (УЗЭ), проведение ПЦР для определения РНК HCV и ДНК HBV, определение в плазме крови уровня экспрессии микроРНК-122.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использованы клинические (общий анализ крови, мочи), биохимические (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий белок, билирубин и его фракции, содержание глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ультразвуковое исследование (УЗИ), ультразвуковая эластометрия (УЗЭ), молекулярно-генетические (уровень экспрессии микроРНК-122) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана необходимость внедрения молекулярно-генетических методов исследования в стандарт обследования больных хроническим вирусным гепатитом при риске развития фиброза печени;

при хронических вирусных гепатитах и циррозе печени доказана ассоциация молекулярно-генетических факторов с клинико-биохимическими и эластографическими показателями при прогрессировании и развитии осложнений фиброза печени;

установлено, у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени диапазон уровня экспрессии микроРНК-122 изменяется в зависимости от стадий фиброза;

доказано, что снижение уровня экспрессии микроРНК-122 является прогностическим маркером в развитии осложнений хронического вирусного гепатита;

оптимизированы методы лечения, основанные на формировании и прогнозировании развития цирроза печени как осложнений хронического вирусного гепатита.

Практические результаты исследования:

доказана важность комплекса молекулярно-генетических, клинико-биохимических и инструментальных исследований в оценке функционального состояния печени;

определены четыре диапазона уровня экспрессии микроРНК-122 у больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени;

оценены прогностические критерии микроРНК-122 в отношении неблагоприятного прогноза риска развития осложнений;

рекомендовано ввести в стандарт обследования больных хроническим вирусным гепатитом молекулярно-генетические исследования с целью прогнозирования риска развития осложнений и оптимизации комплексной терапии.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в исследовании современных, взаимодополняющих клиническо-биохимических, молекулярно-генетических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием прогностических критериев, обоснованный набор методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в необходимости определения уровня экспрессии микроРНК-122 как прогностического маркера развития осложнений при хронических вирусных гепатитах и включения молекулярно-генетических методов исследования в стандарт обследования больных, что предотвращает раннюю инвалидизацию и снижает показатели летальных исходов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что выполнение практических рекомендаций, основанных на полученных результатах, замедляет прогрессирование фиброза печени и снижает риск развития осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов прогностической оценки клинико-патогенетических аспектов развития последствий хронического вирусного гепатита:

Утверждена методическая рекомендация «Схема диагностики фиброза печени при хронических вирусных гепатитах» (утверждено в Министерстве здравоохранения от 31 декабря 2020 г. №8н-р/661.) Данная рекомендация позволила улучшить диагностику фиброза печени при хроническом вирусном гепатите;

Утверждена методическая рекомендация «Скрининговый метод выявления фиброза печени» (утверждено в Министерстве здравоохранения от 31 декабря 2020 г. №8н-р/661). Данная рекомендация позволит выявить раннее развитие осложнений при хроническом вирусном гепатите и предотвратить возникновение инвалидности вследствие осложнений;

Утверждена методическая рекомендация «Алгоритм терапии фиброза печени при хронических вирусных гепатитах» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/660 от 31 декабря 2020 г.). Данная рекомендация позволит выбрать эффективный метод терапии при хроническом вирусном гепатите, сократить период заболевания до перехода в цирроз печени и снизить показатели летальности.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, в 13 республиканских и 3 зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 ти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 180 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные подходы к терапии функционально-метаболических изменений печени при хронических вирусных гепатитах»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза процессов фиброза печени, проанализированы преимущества и недостатки существующих современных неинвазивных методов диагностики.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика материала и методы обследования больных»** рассмотрена общая характеристика клинического материала и дан обзор примененных методов исследования. Диагноз ставился на основании выявления этиологического агента Anti HCV, HBsAg, и по выявлению РНК HCV, ДНК HBV и РНК методом ПЦР. При постановке диагноза нами была использована классификация хронических гепатитов, рекомендованная Международным

конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 году, на основании приказа №560 МЗ РУз от 30 октября 2000 года.

Обследование больных начиналось при поступлении в приёмное отделение. Проводился осмотр, сбор анамнеза, оценка тяжести состояния и выполнялись лабораторные исследования, общий и биохимический анализ крови, определение группы крови и резус-фактора, УЗИ, ЭКГ, рентгенография грудной клетки и брюшной полости, консультации смежных специалистов по показаниям. Лабораторные исследования включали в себя гематологические исследования периферической крови; определение биохимических показателей: общего белка и его фракций, билирубина, трансаминаз, глюкозы; определение состояния свертывающей системы крови; общий анализ крови и мочи. Все лабораторные исследования проводились по стандартным методикам.

УЗИ органов брюшной полости проводилось при помощи аппарата «MINDRAY DC-80, 21,5». При проведении УЗИ оценивались размеры и акустическая структура ПЖ, печени, желчного пузыря.

Ультразвуковая эластометрия (фибросканирование печени) неинвазивный, метод диагностики степени фиброза печени аппаратом FibroScan® 502 Touch.

При поступлении пациентов были сделаны комплексные биохимические исследования крови: определение индикаторов цитолиза, холестатического синдрома, уровня белков, которые выражались в международной системе единиц СИ, утвержденной в 1978 году Стандартом СЭВ 1052 – 1978 г.

Для выявления AntiHCV, HBsAg и AntiHDV в сыворотке крови были использованы диагностические наборы АО «ВЕКТОР-БЕСТ» и «ДС» (Нижний Новгород).

Молекулярно-генетическое исследование. Уровень экспрессии miRNA-122 в плазме крови измеряли с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в соответствии с протоколом анализа микроРНК TaqMan. Тотальную РНК экстрагировали реагентом TRIZOL (Invitrogen, CA, USA) в соответствии с инструкциями производителя. Концентрацию РНК измеряли с помощью спектрофотометра NanoDrop ND2000 (NanoDrop Technologies, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора miScript Reverse Transcription Kit (QIAGEN, Германия). Уровень экспрессии зрелой miRNA-122 исследовали с использованием miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN, Германия) в соответствии с инструкциями производителя.

Полученные цифровые данные обрабатывались при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 и Statistica 6 (StatSoft Inc., США).

Глава III **«Предрасполагающие факторы риска, патогенетические механизмы развития фиброза печени у больных хронического вирусного гепатита»** посвящена изучению клинических особенностей течения у больных хронического вирусного гепатита и цирроза печени.

В процессе исследования проводилась сравнительная оценка основных жалоб, и они были достаточно вариабельны. На боль в подреберье предъявляли жалобы 41 (29,9%) больной 1 группы и 5 (8,3%) ($P < 0,001$ и $RR = 0,71$).

Во 2 группе жалоб на снижение аппетита жаловались на 82,7% больше чем в 1 группе. Метеоризм отмечался в 13,3% случаев только у больных

циррозом печени, а в группе больных с ХВГ доминировали признаки астении (68 (49,6%) и 28 (46,7%) $P>0,05$ и $RR=2,07$). Такие симптомы как кровотечение, тяжесть в левом подреберье и похудание характерны для больных циррозом печени (табл. 1).

Таблица 1

Особенности жалоб обследованных больных с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени.

| Жалобы | 1 группа (n=137) | | 2 группа (n=60) | | RR | P |
|----------------------------|------------------|------|-----------------|------|------|--------|
| | абс | % | абс | % | | |
| Боль в подреберье | 41 | 29,9 | 5 | 8,3 | 0,71 | <0,001 |
| Снижение аппетита | 50 | 36,5 | 40 | 66,7 | 5,33 | <0,001 |
| Метеоризм | 0 | 0,0 | 8 | 13,3 | 2,14 | <0,01 |
| Желудочная диспепсия | 28 | 20,4 | 7 | 11,7 | 1,27 | >0,05 |
| Астения | 68 | 49,6 | 28 | 46,7 | 2,07 | >0,05 |
| Кровотечение | 0 | 0,0 | 3 | 5,0 | 1,38 | >0,05 |
| Тяжесть в левом подреберье | 0 | 0,0 | 3 | 5,0 | 1,43 | >0,05 |
| Похудание | 0 | 0,0 | 4 | 6,7 | 1,80 | <0,05 |

При объективном обследовании больных уплотнение печени достоверно чаще выявлялась у больных с ХВГ 43,8% случаев, желтушность - 19%. При этом у больных с ЦП во 2 группе наиболее часто встречающиеся признаки - это звездчатые телеангиоэктазии - в 41,7% случаев, уплотнение печени - 26,75%, пальмарная эритема - 13,3%, спленомегалия 10% и асцит - 8,3%. (рис. 1).

1- Увеличение печени; 2 - Увеличение селезенки; 4 - Ладонная эритема; 5 – Асцит; 6 - Звездчатые телеангиоэктазии; 7 – Желтушность; 8 - Уплотнение печени

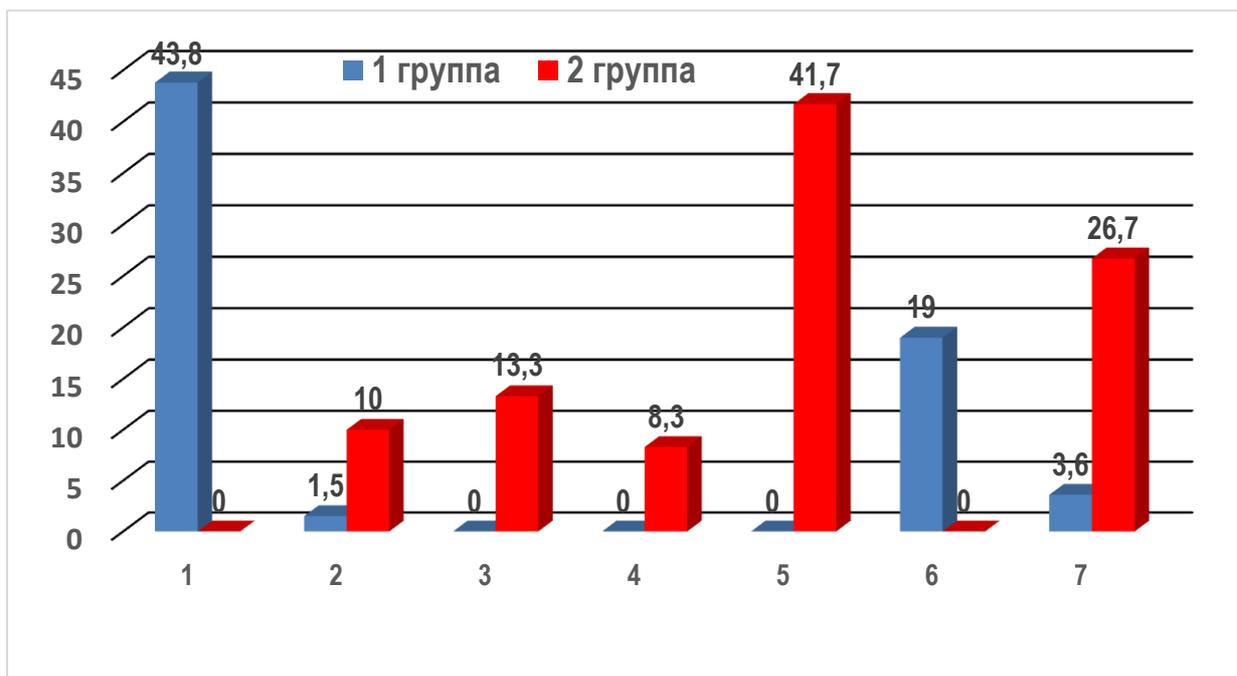


Рис.1. Показатели объективного обследования.

Данные объективного обследования показали, что у больных с ЦП достоверно чаще, чем в 1 группе выявлялась ладонная эритема, как стигма поражения печени. Спленомегалия, асцит были показательными признаками портальной гипертензии. При объективном обследовании больных уплотнение печени достоверно чаще выявлялась у больных с ХВГ 43,8% случаев, желтушность - 19%. Характерной особенностью холестатического синдрома явилась высокая частота субэктеричности склер и кожи у больных с ХВГ, чем у больных 2 группы, что могло быть связано с явлениями внутрипеченочного холестаза.

При этом у больных с ЦП во 2 группе наиболее часто встречающиеся признаки - это звездчатые телеангиоэктазии - в 41,7% случаев, уплотнение печени - 26,75%, пальмарная эритема - 13,3%, спленомегалия 10% и асцит - 8,3%. Нами был рассчитан относительный риск инфицирования печени на каждый показатель состояния обследуемых больных. Ситуация, при которой относительный риск больше ($RR > 1$), указывает на то, что риск развития при изучаемом факторе больше чем при его отсутствии. При относительном риске равном единице ($RR = 1$) связь между фактором и болезнью отсутствует.

Анализ данных эпидемиологического анамнеза показал, что причиной инфицирования служит путь передачи: по причине оперативных вмешательств в 1 группе было выявлено 5 (3,6%) больных, во 2 группе 2 (3,3%) ($P > 0,05$, $RR = 1,12$). Максимальный риск отмечался при стоматологических манипуляциях в 1 группе заболевших было 10 (7,3%), во 2 группе 10 (16,7%) ($P > 0,05$, $RR = 2,89$), а также при гинекологических вмешательствах в 1 группе 4 (2,9%) больных, во 2 группе 9 (15%) ($P > 0,05$, $RR = 2,11$). Источник инфицирования не установлен у 111 больных (81%) в 1 группе, во 2 группе у 36 (60%) ($P > 0,05$, $RR = 1,61$), чаще всего это больные с ВГС.

Для оценки процессов фиброза была применена ультразвуковая эластометрия (УЗЭ). В качестве референсного метода использован аппарат

Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Результаты выборки в зависимости от стадии фиброза выглядели следующим образом. В первой группе максимальное количество больных наблюдалось при стадии фиброза F0 (3,5-6,0), количество составило 52, во 2 группе с данными показателями больных не наблюдалось. Во второй же группе максимальное количество больных наблюдалось при стадии фиброза F4 (20-24) их количество составило 36 (табл.2).

Таблица 2

Распределение обследованных больных по стадиям фиброза

| Показатели | 1 группа (n=137) | | 2 группа (n=60) | | RR | P |
|---------------------|------------------|------|-----------------|------|------|--------|
| | абс | % | абс | % | | |
| F0 (3,5-6,0) | 52 | 38,0 | 0 | 0,0 | 9,15 | <0,001 |
| F1- F2 (6,5-8,3) | 54 | 39,4 | 0 | 0,0 | 9,44 | <0,001 |
| F3 (9-20) | 10 | 7,3 | 24 | 40,0 | 4,88 | <0,001 |
| F4 (20-24) | 21 | 15,3 | 36 | 60,0 | 6,35 | <0,001 |

Клиническая симптоматика в целом нарастала с увеличением стадии фиброза, но часто варьировала. Высокая частота астенического симптома у больных с выраженной стадией фиброза, вероятно отражает выраженность как гепатопривных, так и психосоматических механизмов (табл. 3).

Таблица 3.

Характеристика группы больных по клиническим данным в зависимости от стадии фиброза по УЗЭ

| Синдромы | F0 (n=52) | | F1-2 (n=54) | | F3 (n=10) | | F4 (n=21) | |
|------------------------|-----------|-----|-------------|---------|-----------|---------|-----------|----------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Астенический | 3 | 5,8 | 10 | 18,6*** | 8 | 80,0*** | 21 | 100,0*** |
| Диспепсический | 2 | 3,8 | 9 | 16,7* | 4 | 40,0** | 13 | 61,9*** |
| Болевой | 3 | 5,8 | 7 | 13,0 | 3 | 30,0 | 5 | 23,8 |
| Желтуха | 0 | 0,0 | 2 | 3,7 | 3 | 30,0* | 10 | 47,6*** |
| Геморрагический | 0 | 0,0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 11 | 52,4*** |
| Портальная гипертензия | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 6 | 28,6** |

Примечание: * - различия относительно данных F0 значимы (** - P<0,01, *** - P<0,001);

В следующей подглаве представлены результаты клинико-биохимических показателей в зависимости от стадий фиброза по данным УЗЭ. У пациентов с ЦП практически все биохимические тесты были значимо изменены. Синдром холестаза мы видим за счет гипербилирубинемии и увеличение активности ЩФ. О снижении белковосинтетической функции печени свидетельствует снижение уровня общего белка, альбумина и повышение тимоловой пробы, что указывает на диспротеинемию и

подтверждает синдром мезенхимального воспаления. Низкие значения количества тромбоцитов подтверждают синдром печеночно-клеточной недостаточности при ЦП.

Таблица 4

Значения биохимических показателей при хроническом вирусном гепатите в зависимости от стадии фиброза

| Показатели | F0 (n=52) | F1-2 (n=54) | F3 (n=10) | F4 (n=21) |
|-------------------------------|-----------|-------------|--------------|--------------|
| АЛТ, Е/л | 50,8±3,7 | 53,7±4,8 | 65,1±1,2*** | 88,2±2,1*** |
| АСТ, Е/л | 32,4±1,82 | 32,8±1,79 | 56,7±1,6*** | 75,7±1,8*** |
| Общий билирубин мкмоль/л | 11,1±0,98 | 9,8±0,17 | 14,1±0,13** | 12,96±0,27 |
| Билирубин прямой, мкмоль/л | 3,97±1,61 | 3,54±1,27 | 3,92±0,28 | 5,96±1,1 |
| ЩФ, Е/л | 59,4±1,67 | 64,12±1,61* | 143,4±2,7*** | 90,1±1,7*** |
| Общий белок, г/л | 75,1±3,78 | 74,2±2,86 | 70,2±1,64 | 75,4±3,8 |
| Альбумин, г/л | 48,7±1,74 | 46,41±1,62 | 40,2±1,71*** | 37,8±2,14*** |
| Тимол. проба, Ед S-H | 5,89±1,32 | 7,56±1,72 | 8,47±1,12 | 9,57±1,91 |

Примечание: * - различия относительно данных F0 значимы (** - P<0,01, *** - P<0,001);

В 1 группе больных ИМТ не имело достоверных различий от контрольной группы. Метаболические показатели у пациентов с ХВГ находились преимущественно в пределах референтных значений (табл. 8). Но, у 18% пациентов наблюдалось статистически достоверно повышенные уровни ТГ. Такая же картина наблюдается при анализе содержания ЛПОНП, показатели которых у 35% лиц был намного выше этих параметров контрольной группы. Исходя из вышеизложенного, можно полагать, что в среднем у трети больных ХВГ были определены нарушения параметров липидного спектра крови в виде повышения уровня ТГ, ЛПОНП, что наглядно показывает о наличии атерогенного риска у данной группы больных. Прогрессирование фиброза при ХВГ ведет к увеличению выраженности метаболических нарушений.

Таблица 5

Значения метаболических показателей при ХВГ в зависимости от стадии фиброза

| Показатели | F0 (n=52) | F1-2 (n=54) | F3 (n=24) | F4 (n=7) |
|--------------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|
| ИМТ (кг/м ²) | 23,56±1,8 | 21,7±1,4 | 29,8±2,41 | 26,2±1,35 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,43±0,11 | 4,72±0,12*** | 5,27±0,09 | 4,25±0,04*** |
| ХС, ммоль/л | 4,21±0,11 | 4,52±0,04** | 4,35±0,36 | 3,41±0,14*** |
| ТГ, ммоль/л | 1,28±0,14 | 1,23±0,41 | 0,91±0,13** | 0,94±0,03* |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,31±0,06 | 1,41±0,15 | 1,47±0,0,3 | 1,17±0,19* |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,73±0,10 | 2,43±0,11** | 2,48±0,07* | 2,21±0,06*** |

| | | | | |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| ЛПОНП, ммоль/л | 0,54±0,17 | 0,61±0,12 | 0,42±0,07 | 0,35±0,24 |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|

Примечание: * - различия относительно данных F0 значимы (** - P<0,01, *** - P<0,001);

У большей части больных в сравнении с группой контроля была диагностирована снижение уровня глюкозы и нарушения параметров липидного спектра крови в виде снижения уровня ХС и ЛПВП, повышения концентрации ТГ. Анализ показателей указывает на взаимозависимость метаболических тестов с биохимическими параметрами и плотностью печени по данным УЗЭ. Нарушения метаболических показателей, преимущественно в виде повышения уровня триглицеридов, наблюдались у 28%% больных ХВГ. Во 2 группе метаболические нарушения проявлялись в виде гипогликемии, гипохолестеринемии, гипертриглицеридемии, что является результатом снижения синтетической функции печени.

В IV главе **«Факторы прогрессирования фиброза печени»** исследованы причины влияющие на скорость развития ФП. У всех больных была рассчитана СРФ с определенной длительностью заболевания и стадией выраженности фиброза. Данный параметр определялся по результатам УЗЭ печени, как соотношение стадии фиброза (в баллах) к длительности заболевания (в годах), что позволило нам выделить быстрый (до 10 лет) и медленный (более 10 лет) темпы прогрессирования фиброза при ХВГ, соответственно разделив их на 2 подгруппы.

Высокая скорость развития фиброза ассоциирована с мужским полом. При прогрессировании ФП изменяются различные функциональные печеночные тесты, что объясняет включение прямых и непрямых маркеров фиброза в фибропанели. Хронизация процесса и прогрессирование фиброза у взрослых тем выше, чем старше возраст инфицирования человека. Показано, что нарастание фиброза печени происходит быстрее у лиц, инфицированных после 40 лет.

Нарастание фиброза и формирование цирроза печени происходит с большей частотой у лиц с повышенной активностью патологического процесса и высокой степенью некрозо-воспалительных изменений в печени. В соответствии с этим, нормальный уровень АлАТ в сыворотке крови ассоциируется с отсутствием прогрессирования фиброза печени, тогда как уровень АлАТ, по крайней мере, в 1,5 раза превышающий норму, связан с быстрым прогрессированием фиброза печени. Кроме этого, также выявлено, что длительность хронического вирусного гепатита взаимосвязано с выраженностью фиброза печени.

Данные полученные при анализе метаболических параметров в зависимости от скорости прогрессирования фиброза, выявили что различия обнаружены только для концентрации глюкозы, в группе с высокой скоростью развития фиброза, данный параметр имел более низкие значения.

В V главе **«Эпигенетическая регуляция микроРНК-122 и ее роль в прогрессировании и разрешении фиброза печени»** исследовано изменение уровня экспрессии микроРНК-122. Для изучения роли MIR-122 из общего количества обследованных больных были выделены 32 пациента: из них 17 (53,1%) с диагнозом хронический вирусный гепатит составили 1 подгруппу и

15 (46,9%) с диагнозом компенсированный цирроз печени 2 подгруппу, из числа госпитализированных на стационарное лечение в отделении гепатологии НИИЭМИЗ РУз. Генетические исследования были проведены на базе лаборатории молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского научно-практического центра гематологии РУз, (руководитель – д.м.н., профессор Каримов Х.Я.).

Из контрольной группы нами было выделено 10 здоровых добровольцев. В 1 подгруппе возраст пациентов колебался от 30 до 58 лет (средний возраст $41,5 \pm 6,8$ лет), а во 2 подгруппе возраст пациентов варьировал от 31 до 60 лет (средний возраст $31,5 \pm 6,8$ лет). Интервал диапазона уровня экспрессии микроРнк-122 выглядела следующим образом, разделение было четырехуровневое от минимальных значений 0,001 – 0,14; 0,15 -1,05; 1,05 – 12,88 и >12,89 до максимального уровня.

В процессе исследования был выполнен анализ зависимости экспрессии микроРНК 122 от пола и возраста. Достоверной корреляции не обнаружено. Корреляция между уровнем экспрессии микроРНК-122 обнаружена с длительностью патологического процесса, в частности во 2 группе больных с ЦП. Длительность заболевания у больных 1 подгруппы составила в среднем у мужчин $5,7 \pm 3,2$ лет, а у женщин $3,7 \pm 3,3$ лет. Длительность заболевания у больных 2 группы явно отличалась и составила в среднем мужчин $6,8 \pm 1,8$ лет, у женщин $3,8 \pm 2,2$ лет. Разделение пациентов на группы с низкой, средней и высокой концентрацией miR-122 показало, что пациенты с низким уровнем miR-122 в сыворотке имели более длительный период заболевания, чем пациенты с более высокими уровнями miR-122. (табл. 6).

Таблица 6.

Статистическое различие частоты показателей miR-122 в группе больных с ХВГ и ЦП (модель case-control)

| Показатели miR-122 | Группа обследованных | | | | χ^2 | P | RR | 95% CI | OR | 95% CI |
|--------------------|----------------------|------|------------------|------|----------|-------|-----|-------------|------|-------------|
| | 1 подгруппа n=17 | | 2 подгруппа n=15 | | | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | | | |
| 0,001 – 0,14 | 1 | 5.9 | 4 | 26.7 | 1.3 | 0.3 | 4.5 | 0.57-36.22 | 5.8 | 0.57-59.31 |
| 0,15 -1,05 | 2 | 11.8 | 10 | 66.7 | 8.0 | 0.005 | 5.7 | 1.46-21.86 | 15 | 2.4-93.0 |
| 1,05 – 12,88 | 9 | 52.9 | 1 | 6.7 | 5.9 | 0.01 | 7.9 | 1.13-55.58 | 15.7 | 1.67- 148.1 |
| >12,89 | 5 | 29.4 | 0 | - | 1.6 | 0.2 | 4.7 | 0.614-36.03 | 6.2 | 0.64- 60.93 |

Различия в частоте встречаемости пациентов в 1 и 2 подгруппах больных в диапазоне miR-122 0,001–0,14 составила 5.9% против 26.7%, соответственно. Рассчитанный шанс обнаружения и риска осложнений в данном диапазоне составляет 4.5 (95% CI 0,57 – 36,22) и 5.8 (95% CI 0,57 – 59,31) соответственно. Однако, несмотря на высокие показатели OR=5.8 и

RR=4.5, подобное различие оказалось статистически незначимым ($\chi^2=1.3$, $p=0.3$). В диапазоне 0,15-1,05 частота miR-122 встречаемости у пациентов в 1 и 2 подгруппах больных, составила 11,8% против 66,7%, соответственно. Рассчитанный шанс обнаружения и риска осложнений при данном диапазоне составляет 5,7 (95% CI 1.46-21.86) и 15 (95%, CI 2.4-93.0) соответственно. Высокие показатели OR=15 и RR=5,7, различие оказалось статистически значимым ($\chi^2=8,0$, $P<0.001$). В данном диапазоне риск формирования цирроза печени повышается, и мы это наглядно видим. Различия в частоте встречаемости пациентов в 1 и 2 подгруппах больных в диапазоне 1,05–12,88 составила 52.9% против 6.7%, соответственно. Рассчитанный шанс обнаружения и риска осложнений при данном диапазоне составляет 7.9 (95% CI 1.13- 55.58) и 15.7 (95% CI 1.67- 148.1) соответственно. Однако, несмотря на высокие показатели OR=15.7 и RR=7.9, различие оказалось статистически значимым ($\chi^2=5.9$, $P<0.01$). В третьем диапазоне RR увеличивается почти в 8 раз, риск обнаружения, т.е. OR увеличивается в 15,7 раз. В данном случае выявлена значимая ассоциация между уровнем экспрессии микроРНК-122 и фиброзом 4 стадии по данным УЗЭ.

Различия в частоте встречаемости пациентов в 1 и 2 подгруппах больных в диапазоне miR-122 >12,89 составила 29.4% против 0%, соответственно. Рассчитанный шанс обнаружения и риска осложнений при данном диапазоне составляет 4.7 (95% CI 0,614-36,03) и 6.2 (95% CI 0,64 – 60,93) соответственно. Однако, несмотря на высокие показатели OR=6.2 и RR=4.7, подобное различие оказалось статистически незначимым ($\chi^2=1.6$, $P<0,05$). Возможно, при увеличении количества пациентов различия были бы более выраженными. Также изучена взаимосвязь диапазона уровня экспрессии микроРНК-122 с данными осмотра, жалоб, клинико-биохимическими данными и показателями эластометрии. При 1-2 диапазоне уровень экспрессии микроРНК-122 составляет $0,14\pm 0,04$, при данных показателях в группе с ХВГ количество больных составляет 1. В этом случае результаты считаются незначимыми.

В группе с ЦП количество больных составило 4. Все они мужского пола, возраст от 50-57 лет, длительность заболевания более 5 лет. Категория больных, включенные в данный диапазон уровня экспрессии микроРНК-122 имели повышенные уровни АЛТ ($80,1\pm 7,1$), АСТ ($71,2\pm 5,8$), щелочной фосфатазы ($61,3\pm 1,3$), альбумина ($40,4\pm 0,08$), количества тромбоцитов ($113\pm 4,97$). Изменения уровня билирубина не обнаружено. Показатели фиброэластометрии у данной категории больных составлял F4 (20,0-24,0).

При 2 диапазоне уровень экспрессии микроРНК-122 составляет 0,15 - 1,05, при данных показателях в группе с ХВГ количество больных составляет 2. В группе с ЦП количество больных составило 10. Категория больных, с этим параметром в диапазоне уровня микроРНК-122 имели повышенные уровни АЛТ ($80,1\pm 7,1$), АСТ ($71,2\pm 5,8$), щелочной фосфатазы ($71,2\pm 5,8$), альбумина ($32,4\pm 0,08$), количества тромбоцитов ($113\pm 4,97$). Изменения уровня билирубина не обнаружено. Показатели фиброэластометрии у данной категории больных составлял F3 (9,0-20,0).

В 3 диапазоне уровень экспрессии микроРНК-122 составляет 1,05 – 12,88, при данных показателях в группе с ХВГ количество больных составляет 9. В группе с ЦП количество больных составило 1. Категория больных, с данным диапазоном уровня микроРНК-122 имели повышенные уровни АЛТ (80,1±7,1), АСТ (71,2±5,8), щелочной фосфатазы (71,2 ±5,8), альбумина (32,4 ±0,08), количества тромбоцитов (113±4,97). Изменения уровня билирубина не обнаружено. Показатели фиброэластометрии у данной категории больных составлял F2 (6,5). Таким образом, уровень miR-122 в может быть полезным прогностическим параметром у пациентов с циррозом печени, при оценке риска осложнений, в частности ГЦК. Также мы обнаружили корреляцию между сывороточными уровнями miR-122 и альбумином, общим белком или билирубином. Одним из объяснений этого может быть то, что у пациентов с тяжелым нарушением функции печени изменяются уровень белка в сыворотке.

Таблица 7.

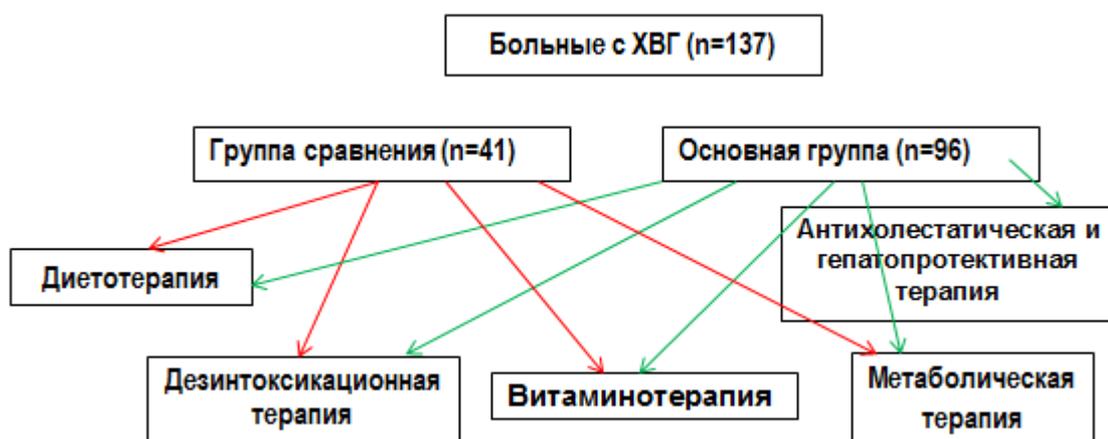
Плотность печени по данным УЗЭ в зависимости от стадии фиброза и уровня микроРНК-122

| Показатели miR-122 | Стадия фиброза | Плотность печени, кПа |
|--------------------|----------------|-----------------------|
| >12,89 | F0 (n=5/0) | 4,9 (3,5- 6,0) |
| 1,05 – 12,88 | F1 -F2 (n=9/1) | 7,5 (6,5-8,3) |
| 0,15 -1,05 | F3 (n=2/10) | 11,6(9,0-20,0) |
| 0,001 – 0,14 | F4 (n=1/4) | 23,9(20,0-24,0) |

Кроме того, уровни билирубина также варьируют в зависимости от холестаза. Также была проведена оценка взаимосвязи уровня экспрессии микроРНК-122 с темпом прогрессирования фиброза. Анализ уровня miR-122 относительно данных эластометрии у больных ХВГ показал, что по мере прогрессирования фиброза печени снижается уровень экспрессии miR-122. Это обусловлено замещением массы функционирующих гепатоцитов соединительной тканью, не содержащей miR-122. По уровню miR-122, исследованному в динамике, можно судить о скорости прогрессирования фиброза печени. Развитие ЦП сопровождается еще более выраженным, угнетением экспрессии miR-122, что делает эту молекулу перспективной в качестве прогностического маркера. Определение относительного количества miR-122 в крови определяет активность воспалительного процесса в печени, следовательно, является параметром тяжести течения гепатита. Таким образом, по результатам проведенных исследований можно утверждать, что miR-122 может применяться в лабораторном мониторинге ведения больных ХВГ как показатель тяжести поражения печени и скорости формирования фиброза печени.

В VI главе «Алгоритм комплексного лечения и его эффективность у больных хроническим вирусным гепатитом» приведены результаты лечения больных. Для адекватной оценки лечения 137 больных с ХВГ были разделены на 2 группы по тактике лечения: в группу сравнения состоящую из 41 (29,9%) получающую лечение по стандартной методике и основную группу

– 96 (70,1%) получающие комплексную терапию. Разработан алгоритм тактики лечения больных с ХВГ.



Диета при хронических вирусных гепатитах должна быть полноценной, содержащей 100-120 г белков, 80-90 г жиров, из них 50% - растительного происхождения, 400-500 г углеводов. При назначении диеты необходимо учитывать индивидуальные привычки больного, переносимость пищевых продуктов и сопутствующие заболевания органов пищеварения.

Пациентам с ХВГ по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации дезинтоксикационная терапия проводится следующим образом: в/в 200-300 мл 5-10% р-р глюкозы с добавлением 4 мл 0,5% р-ра липоевой кислоты 3 инфузии. Также рекомендовано назначение спазмолитиков пациентам с жалобами на ноющие боли в правом подреберье и при развитии холестаза для улучшения оттока желчи. Использование дротаверина – 40-80 мг 1-2 раза в сутки, папаверина 40 мг 2-3 раза в сутки. В качестве метаболической терапии назначен адеметионин первые две недели внутривенно струйно в дозе 800–1600 мг ежедневно с последующим переходом на таблетки – по 2–4 таблетки в день в течении 3-4 недель. Кроме этого, также была назначена витаминотерапия: для парентерального введения также 5%-ный раствор аскорбиновой кислоты, витамин В комплекс, препарат вводят в/м, в дозе 1-2 мл/сут в течении 5-10 дней, витамин Е (альфа-токоферола) 400 МЕ в сутки на срок 4 недели пероральный прием. На ассоциированные изменения биохимических показателей сыворотки крови и параметров, характеризующих метаболическую функцию печени назначили гепатопротектор УДХК по 20 мг/кг (на ночь) внутрь перорально в течении 12 недель.

После проведенного курса терапии оценивалось влияние на клиническое течение заболевания, ассоциированные с ним изменения биохимических показателей сыворотки крови и предикторов, характеризующих функцию печени.

Критериями исключения был декомпенсированный цирроз и противовирусная терапия при ХВГ. Перед включением в исследование все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в нем. Величину данных показателей определяли по традиционным методикам. Образцы крови забирали во время периода наблюдения на 4, 12-й неделе после начала терапии. В этих точках времени были измерены плазменные

уровни АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, уровень липопротеидов и показатели эластометрии. Развитие осложнений оценивали путем опроса пациентов или на основании данных осмотра.

У пациентов 1 подгруппы регресс клинической симптоматики отмечался значительно быстрее, чем у больных 2 подгруппы. При этом, у пациентов, как в 1, так и во 2 подгруппах, отмечалось значимое снижение частоты боли и болезненности в правом подреберье. Но встречаемость этих симптомов через 4 недели терапии была достоверно меньше в группе больных, получавших УДХК в дозе 20мг/кг, в отличие от 2 подгруппы: боль в правом подреберье – 5% против 19%; болезненность в правом подреберье – 10% против 30%.

В отношении такого симптома как тяжесть в правом подреберье, необходимо отметить значимое снижение его частоты через 4 недели (до 5%) и 8 (до 4%) недель лечения в отличие от исходных данных (20%) у пациентов, лечение которых было в увеличенной дозе, чего не отмечалось у больных 2 группы. Регрессия данных симптомов на фоне лечения могла быть обусловлена нормализацией дисфункциональных билиарных нарушений, быстрее наступавшей при коррекции нарушений УДХК в дозе 20мг/кг, а также уменьшением выраженности гепатомегалии. Проявления холестатического синдрома у пациентов 1 подгруппы также уменьшались на фоне проводимой терапии. Но по сравнению с исходными данными, встречаемость субиктеричности склер была ниже у больных 1 подгруппы через 4 недели, а у пациентов 2 группы, только через 8 недель.

Существенное снижение выраженности общей слабости у пациентов 1 подгруппы могло быть обусловлено иммуномодулирующим действием препарата. Также, у больных на фоне лечения, частота пальмарной эритемы существенно уменьшалась до 30% через 4 недели и до 5% через 12 недель терапии по сравнению с исходными данными (у 65%). Значение показателя были достоверно ниже, чем у пациентов 2 подгруппы как через 4 недели, так и через 12 недель терапии. Несмотря на снижение содержания билирубина в ходе лечения больных, достоверные отличия зарегистрированы только у пациентов 1 подгруппы. Так, уровень прямого билирубина был ниже через 4 недели ($4,5 \pm 1,3$ мкмоль/л) и 12 ($3,7 \pm 0,8$ мкмоль/л) недель лечения по сравнению с исходными данными ($12,8 \pm 2,1$ мкмоль/л). Содержание общего и непрямого билирубина к 12 неделе лечения ($12,3, \pm 3,6$ и $8,6 \pm 2,8$ мкмоль/л) было достоверно ниже исходных данных ($36,2 \pm 9,5$ и $23,4 \pm 7,6$ мкмоль/л). При снижении активности ЩФ достоверные отличия с исходными данными были установлены только у больных 1 подгруппы после 4 недели и 12 недель. Также на фоне гепатопротективной терапии активность АЛТ и АСТ у больных снижалась. При этом, активность АСТ у пациентов, в 1 подгруппе, через 4 недели лечения ($64,3 \pm 14,6$ Е/л) была достоверно меньше исходных данных ($154,4 \pm 32,4$ Е/л), а к 12 неделе – значимо ниже данных при включении в исследование, результатов через 4 недели, а также показателей во 2 подгруппе ($56,2 \pm 6,3$ Е/л). В отличие от скорости регрессии активности АСТ, темпы снижения активности АЛТ были менее выражены. При этом, активность АЛТ у пациентов 1 подгруппы уже через 1 месяц терапии ($70,7 \pm 16,2$ Е/л) была достоверно ниже, чем в начале терапии ($119,1 \pm 20,4$ Е/л), а к исходу лечения

($27,1 \pm 4,3$ Е/л) была значимо меньше исходных данных, результатов через 1 месяц и показателей у больных, не получавших УДХК в дозе 20 мг/кг ($68,3 \pm 15,6$ Е/л).

Из вышесказанного следует, что показатели, характеризующие интенсивность воспалительных процессов, у всех больных снижались в ходе лечения. Однако, достоверные различия в динамике регрессии были зарегистрированы только у пациентов 1 подгруппы, которые получали дополнительно УДХК в дозе 20 мг/кг. Достигнутая позитивная динамика сохранялась и к 12 неделе терапии. Так, на фоне лечения содержание ОХС, ТГ, ЛПНП в 1 подгруппе прогрессивно снижалось, в то время как у больных, не получавших УДХК, к исходу курса терапии, напротив, отмечался даже некоторый рост показателей. Достоверно меньший уровень ОХС у пациентов, 1 подгруппы ($5,3 \pm 0,8$ ммоль/л), по сравнению со 2 группой ($7,5 \pm 1,1$ ммоль/л) был достигнут к 12 неделе терапии. Содержание триглицеридов в 1 группе через 12 месяцев лечения ($2,0 \pm 0,4$ ммоль/л) было достоверно меньше исходных данных ($3,4 \pm 0,6$ ммоль/л), показателей через 4 недели ($3,3 \pm 0,4$ ммоль/л) и результатов у пациентов, не принимавших ($3,5 \pm 0,8$ ммоль/л). Также, после 12 недель исследования уровень атерогенных фракций ЛПНП у больных, в 1 подгруппе ($3,3 \pm 0,6$ ммоль/л), был ниже, чем в группе сравнения ($5,3 \pm 0,9$ ммоль/л). Содержание ЛПОНП у пациентов 1 подгруппы к этому времени ($0,87 \pm 0,3$ ммоль/л) достоверно снизилось по сравнению с исходными показателями ($1,6 \pm 0,3$ ммоль/л). Уровень антиатерогенных ЛПВП у больных, с увеличенной дозой УДХК, повышался, и к 12 неделе терапии составил $1,2 \pm 0,14$ ммоль/л, значимо превысив при этом исходные показатели ($0,82 \pm 0,11$ ммоль/л) и результаты в группе сравнения ($0,79 \pm 0,14$ ммоль/л).

Оптимизация показателей липидного обмена у больных, получавших УДХК в дозе 20 мг/кг с учетом гепатопротекции, гипохолестериновой диеты могла быть следствием уменьшения выраженности метаболических нарушений соответствующих патогенетических факторов и улучшением функционального состояния печени. На основании приведенных выше данных и всех результатов мы рекомендуем включить молекулярно-генетические исследования, в частности определение уровня экспрессии микроРНК-122 в стандартные методы исследования в качестве прогностического маркера риска развития осложнений хронических вирусных гепатитов. Рекомендуемый нами метод позволит прогнозировать группы риска, раннее выявление осложнений. Это предотвращает инвалидность, снижает уровень смертности.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Оптимизация терапии функционально-метаболических изменений печени при хронических вирусных гепатитах», представлены следующие выводы:

1. Сравнительный анализ результатов клинико-лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов обследования больных хроническими вирусными гепатитами определил связь риска развития фиброза печени с генетическими факторами.
2. У больных ХВГ корреляционный анализ выявил многочисленные достоверные взаимосвязи метаболических показателей с биохимическими параметрами и плотностью печени по данным УЗЭ. В частности ИМТ коррелировал АЛТ, ЩФ и плотностью печени, обратная корреляция маркеров цитолиза, холестаза с ЛПВП.
3. У больных ХВГ оценка уровня экспрессии микроРНК-122 в качестве потенциального биомаркера позволит, провести раннюю диагностику фиброза печени с последующим использованием для стратификации стадий в процессе лечения.
4. Внедрение молекулярно-генетических методов исследования, в частности определение уровня экспрессии микроРНК-122 в стандартные методы исследования пациентов с ХВГ с учетом диапазонов поможет заблаговременно выявить группы риска развития осложнений, выбрать правильную тактику лечения и, следовательно, предотвратить инвалидность, вызванную осложнениями, а также продлить период до ЦП и снизить показатели смертности.
5. Включение Урсодезоксихолевой кислоты в дозе 20 мг/кг в патогенетическую терапию больных ХВГ на фоне комплексной терапии приводит к достоверному сокращению продолжительности и уменьшению выраженности симптомов. Лекарственный препарат с высокой клинической эффективностью обусловил сокращение периода активности синдрома цитолиза. Препарат способствует нормализации липидного обмена у больных

ХВГ: повышению уровня общего холестерина, снижению содержания ТГ, стабилизирует уровни ЛПВП и ЛПОНП, усиливает синтез холестерина ЛПНП.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

PARPIBAEVA DINORA AYUPOVNA

**OPTIMIZATION OF THERAPY FOR FUNCTIONAL AND METABOLIC
CHANGES IN THE LIVER IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS**

14.00.05-Internal Diseases

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
OF MEDICAL SCIENCES**

Tashkent-2021

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation DSc)

The aim of the research is optimization of methods for non-invasive diagnosis of liver fibrosis and therapy for patients with chronic viral hepatitis.

The object of the study was 197 patients diagnosed with chronic viral hepatitis and cirrhosis of the liver who received inpatient treatment at the Department of Hepatology of the Republican Research Institute of Epidemiology, Microbiology, Infectious Diseases of the Republic of Uzbekistan, in the period 2018-2020.

Scientific novelty: a complex of clinical-biochemical, instrumental and molecular-genetic features of the rate of progression of fibrosis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis has been substantiated; the progressing picture was assessed and a set of laboratory parameters correlated with the development of liver fibrosis was determined; the range of the expression level of miRNA-122 in patients with chronic viral hepatitis and liver cirrhosis was determined; the prognostic significance of microRNA-122 expression levels as a marker of the risk of developing complications of chronic viral hepatitis was proved; according to the results of prognostic markers, risk groups for the development of complications of chronic viral hepatitis were formed and the effectiveness of complex therapy was assessed;

Implementation of the research results. Based on the results of a prognostic assessment of the clinical and pathogenetic aspects of the development of the consequences of chronic viral hepatitis: The methodological recommendation "Scheme for the diagnosis of liver fibrosis in chronic viral hepatitis" was approved (approved by the Ministry of Health of December 31, 2020, №8n-r / 661.) This recommendation made it possible to improve the diagnosis of liver fibrosis in chronic viral hepatitis; The methodological recommendation "Screening method for detecting liver fibrosis" was approved (approved by the Ministry of Health №8n-r / 667 dated December 31, 2020). This recommendation will allow you to identify early development complications in chronic viral hepatitis and prevent the occurrence of disability due to complications; The methodological recommendation "Algorithm for the treatment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis" was approved (approved by the Ministry of Health № 8n-r / 660 of December 31, 2020). This recommendation will allow choosing an effective method of therapy for chronic viral hepatitis, shortening the period of the disease before the transition to liver cirrhosis, and reducing mortality rates.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 180 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I Бўлим (I часть; I part)

1. Парпибаева Д.А. Многокомпонентный механизм фиброза печени при хронических вирусных гепатитах: пути оптимизации терапии // Педиатрия научно-практический журнал. – Ташкент, 2020. - №3. - С. 125-133. (14.00.00, №16).
2. Parpibayeva D.A. Non-invasive biomarkers of liver fibrosis: universality and availability // Journal of critical reviews. - 2020. - №7. - P. 2251-2257. Скопус.
3. Парпибаева Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы фиброза печени: роль микро-РНК-122 при хронических вирусных гепатитах экспериментальная и клиническая гастроэнтерология журнал. – Москва, 2020. - №8. - С. 50-53. (14.00.00, №165).
4. Парпибаева Д.А. Результаты исследования микроРНК при хроническом гепатите С: информативность неинвазивных биомаркеров// Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2020. -№5. – С. 130-133 (14.00.00, №13).
5. Парпибаева Д.А. Фиброз печени: выраженность, темпы развития и прогноз // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2020. - №6. – С. 132-137 (14.00.00, №13).
6. Парпибаева Д.А. Роль микро-РНК в формировании и течении заболеваний печени С // Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2020. - №2. - С. 72-77 (14.00.00, №7).
7. Парпибаева Д.А. Роль циркулирующих МикроРНК в молекулярно-генетических механизмах фиброгенеза. Вопросы диагностики и прогнозирования // Журнал биомедицины и практики. - Ташкент 2020. - №2. – С. 215-223 (14.00. 00, №24).
8. Каримов М.Ш., Парпибоева Д.А., Шукурова Ф.Н. Интерпретация показателей современных методов не инвазивной оценки фиброза печени при хронических вирусных гепатитах // Журнал теоретической и клинической медицины – Ташкент, 2020. -№3. – С. 57-60 (14.00.00, №3).
9. Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш. Гепатопротекторы: приоритеты выбора препаратов при хронических вирусных гепатитах // Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2021г. - №4. - С. 72-77 (14.00.00, №13).
10. Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш. Перспективы применения молекулярно-генетических исследований в современной гепатологии // Спорт тиббиет журналы - Ташкент, 2021. - №4. - С. 62-73 (14.00.00, №23).
11. Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш. Гепатопротекторы: приоритеты выбора препаратов при хронических вирусных гепатитах // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2020г. - №3. - С. 34-39 (14.00.00, №8).

12. Parpibayeva D.A., Karimov M. Sh., Sadykova G. Liver fibrosis: issues of diagnostics and prediction // Евразийский вестник педиатрии Тиббий илмий-инновацион журнал – Ташкент, 2020. - №12. - С. 105-111. (14.00.00, №10).

II Бўлим (II часть; II part)

1. Парпибаева Д.А. Клинико-иммунологические и микроциркуляторные особенности язвенной двенадцатиперстной кишки на фоне хронического гепатита // Сибирское медицинское обозрение. – Красноярск, 2013. - №6. - С. 57-60.

2. Парпибаева Д.А. Болезни желудочно-кишечного тракта в “Каноне врачебной науки” и современное состояние проблемы // Ибн Сино таълимоти фан тараққийетида VII халқаро Ибн Сино уқишлари. – Бухоро, 2013. - С. 80-81

3. Парпибаева Д.А. Состояние иммунного статуса у больных с хроническим гепатитом в зависимости от мизаджа больного // Материалы конференции Азербайджан. - Баку, 2014. - С.122-123.

4. Парпибаева Д.А. Рациональное питание при заболеваниях печени на основе эволюционно-адаптированных продуктов питания Соғлом овқатланиш-соғлом ва барқамол авлод пойдевори // Илмий-амалий семинар. – Хива, 2016. - С. 28-33.

5. Парпибаева Д.А. Сурункали гепатитларда иммунобиологик қувватни оширувчи парҳез даволаш // Илмий-амалий семинар. – Хива, 2016, доклад.

6. Парпибаева Д.А. Аҳоли ва беморлар суткалик рациониди овқат маҳсулотлари ҳақиқий миқдорида гигиеник баҳо бериш // Ўзбекистон терапия ахборотномаси. - Тошкент, 2016. - №4. – С. 116.

7. Парпибаева Д.А. Индивидуализация диетотерапии у больных с хроническими гепатитами Соғлом ва парҳез овқатланишнинг долзарб муоммолари // Илмий амалий семинар. - Тошкент, 2017. - С. 121-122.

8. Парпибаева Д.А. Современное состояние фактического питания студентов // Соғлом ва парҳез овқатланишнинг долзарб муоммолари, Илмий амалий семинар. - Тошкент, 2017. - С. 123-124.

9. Парпибаева Д.А. Лечебное питание при хронических заболеваниях печени // Ибн Синонинг илмий - маданият меросининг аҳамияти ва уни фан тараққийетидаги ўрни, IX Ибн Сино ўқишлари Ҳалқаро илмий-амалий анжуман. – Бухоро, 2017. - С. 38.

10. Парпибаева Д.А. Клинико-лабораторные показатели фиброза печени при хронических вирусных гепатитах их диагностическая, прогностическая значимость // Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2020. - №3 - С. 111.

11. Парпибаева Д.А. Значение показателей эластометрии на базисном этапе лечения у больных хроническим гепатитом С // Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2020. - №3. - С. 106-107.

12. Parpibayeva D.A Forecasting fibrosis progression rates // Materialien der XVI internationalen wissenschaftlichen und praktischen konferenz. – Berlin, 2020. - С. 56-58.

13. Parpibayeva D.A. Diagnostic criteria for the stages of liver fibrosis in

chronic viral hepatitis // Science, Research, Development. Paris - 2020. - №2. - С. 44-45.

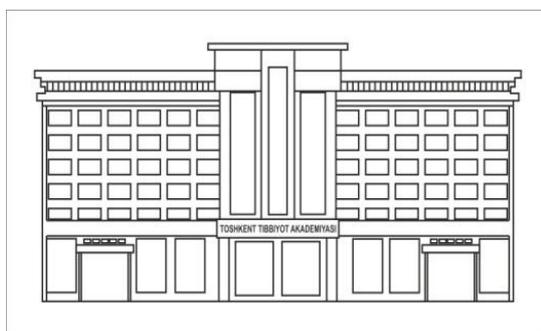
14. Парпибаева Д.А. Неинвазивные лабораторные предикторы диагностики фиброза печени // Тошкент тиббиёт академиясида “XXI аср тиббиёт илми. Келажакка назар.” мавзусидаги ёш олимлар халқаро илмий-амалий онлайн видеоконференция доклад.

15. Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш., Бобоев А.Т. Схема диагностики фиброза печени при хронических вирусных гепатитах // Методические рекомендации. - Ташкент, 2021. – с.11

16. Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш. Скринговый метод выявления фиброза печени: Методические рекомендации. - Ташкент, 2021. –11 с.

17. Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш. Алгоритм терапии фиброза печени при хронических вирусных гепатитах: Методические рекомендации. - Ташкент, 2021. –11 с.

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



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: _____ - 2021 года
Объем – 2,56 уч. изд. л. Тираж – 00. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0СИГ -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru