

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

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

РИЗАЕВА ФЕРУЗА АБДУЛҲАМИТОВНА

**ПАРВОВИРУС В-19 ИНФЕКЦИЯСИНИ ДОНОРЛАР ВА ҚОН
ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЎРГАНИШ**

14.00.29– Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ризаева Феруза Абдулхамитовна

Парвовирус В-19 инфекциясини донорлар

ва қон тизими касалликлари бўлган беморларда

ўрганиш..... 3

Ризаева Феруза Абдулхамитовна

Изучение парвовирусной В-19 инфекции у

доноров и больных с заболеваниями системы

крови..... 25

Rizaeva Feruza Abdulhamitovna

B19 parvoviral infection in hematological

patients and blood donors..... 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 52

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

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

РИЗАЕВА ФЕРУЗА АБДУЛХАМИТОВНА

**ПАРВОВИРУС В-19 ИНФЕКЦИЯСИНИ ДОНОРЛАР ВА ҚОН
ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЎРГАНИШ**

14.00.29– Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий Аттестация Комиссиясида B2018.4.PhD/Tib730 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Каримов Хамид Якубович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ахмедова Муборак Джалиловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй.

Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А.Набиева

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

Ш.А.Бабаджанова

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

КИРИШ (докторлик (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Суяк кўмигида қон яратиш тизимининг барча гемапоэз хужайраларининг шикастлаши натижасида, касаллик кечишини оғирлашишига олиб келиш хусусиятига, шу қаторда патоген таъсирга эга бўлган парвовирус В19 (PV В19)нинг юқиш даражасининг ошиб бориши дунёнинг барча давлатларида соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда. Эпидемиологик тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ҳар қандай ҳароратга турғунлиги боис PV В19, аҳволи оғир, донор қони ишлови натижасида олинадиган препаратлар қуйилишига ўта мухтож бўлган беморларга юқиш ҳавфи етарлича юқори ҳисобланади. Хусусан, таъкидлаш лозимки, «... гематологик беморларга жуда хос бўлган, иммун танқислик ёки эритроид ўсиқнинг бузилиши мавжуд бўлган беморларда, PV В19 кўп ҳолатларда гемолитик камқонлик, тромбоцитопения, суяк кўмигининг парциал қизил хужайрали аплазияси ва бошқа бузилишларга, шунингдек асоратлар ривожланишига олиб келади...»¹. Бундай ҳолат, асосий касалликнинг кечишини кучайтириб қўяди, бунинг натижасида унинг давомийлиги ва оғирлик даражаси ошишига олиб келади, шунингдек, қон компонентларини PV В19 мавжудлигига тестлаш ўта зарурлигини белгилайди.

Жахонда соғлом аҳоли ва қон донорлари орасида, шу қаторда қон компонентлари қуйилишига мухтож бўлган ва узок давомий иммуносупрессия ҳолатидаги беморларда ҳам, PV В19 эрта ташхисотининг самарадорлигини оширишга ва такомиллаштиришга қаратилган бир қанча тадқиқотлар олиб борилмоқда. «...Қон компонентлари трансфузияси оқибатида юқадиган бошқа ўта ҳавфли, яъни орттирилган иммун танқислиги синдроми (ОИТС), шунингдек гепатит В ва С инфекциялар билан бир қаторда, донор қонида PV В19 мавжудлигига тест ўтказишни ҳам тавсия қилишади...»². Шуларни инобатга олган ҳолда, гематологик беморларда ва қон донорлари орасида, парвовирус В19 инфекциясига IgM, IgG ва ДНК маркерларини тарқалганлигини баҳолаш билан бирга, PV В19 учраш даражасини аниқлаш; гематологик беморлар ва шартли-соғлом шахслар ўртасида ёши ва жинсини инобатга олган ҳолда, парвовирус В19 (PV В19) инфекциясига иммун жавобни аҳамиятини ўрганиш ва унинг генетик ва серологик маркерлари хусусиятларини аниқлаш, бизнинг республикамызда алоҳида аҳамият касб этади.

Юртимизда халқаро стандарт талабларига мос равишда, тиббиёт соҳасининг, турли хил соматик касалликлар ташхисоти, олдини олиш ва даволаш усулларининг ривожланиши учун, «...мамлакатимизда тиббий ёрдамни самарадорлигини, сифатини ва ҳаммабплигини ошириш, шунингдек патронаж хизмати ва диспансеризацияни самарали моделларини

¹ Duff P. Maternal and Fetal Infections // Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, 2019, 51, 862-919.

² Karafin M.S., Hillyer C.D., Shaz B.H. Transfusion of Plasma and Plasma Derivatives: Plasma, Cryoprecipitate, Albumin, and Immunoglobulins // Hematology: Basic Principles and Practice, 2018, Chapter 115, 1744-1758.

ишлаб чиқиш йўли орқали, касалликларнинг ташхисоти, давоси, олдини олишнинг юқори технологик усулларини тадбиқ қилиш ва соғлом турмуш тарзини қўллаб – қувватлаш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, гематологик беморларда асоратларни юзага келиш даражасини камайтиришга қаратилган профилактик чора – тадбирларни ишлаб чиқиш, замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш, асосий касаллик кечишини олдиндан аниқлаш сифатини яхшилаш, беморларнинг яшовчанлиги ва соғайиши, қон компонентларини қуйиш орқали, парвовирус В19 билан боғлиқ вирусли юкламани пасайтириш натижасида, ногиронлик даражасини камайишига имкон беради.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Аҳолининг турли қатламлари орасида PV В19 юқишининг тарқалганлик муаммосини ўрганиш ва PV В19 юқиши ва клиник кўринишлари ўртасидаги сабаб-оқибатлар боғлиқлигини белгилаш, жахоннинг бир қанча йирик илмий – текшириш марказларининг устувор йўналиши бўлиб ҳисобланади (Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, В.В. Белая, А.В. Аксенова, 2015; Н.В. Bernstein, 2017; J. Ding, M.R. Baer, J.R. Hess, A.V. Zimrin, 2018).

PV В19 юқишининг қон яратилиши патологиялари ва қон тизими касалликлари, шунингдек иммун тизимидаги бузилишлар билан ўзаро боғлиқлиги, яқин хорижий мамлакатлар сингари, узок хорижий давлатларнинг ҳам, тадқиқот предмети бўлиб ҳисобланади (А. Влахос, Л. Бланк, Дж.М. Липтон, 2014; Л.Ю. Жукова, А.В. Харчев, О.Л. Колобова, Н.Е. Соколова, А.Н. Тарасенко, 2015; N. Hiro, I. Akira, I. Nahoko, N. Kentaro, S. Chemin, N. Hisaya; K. Mitsuru, H. Masaki, 2017). Иммун тизимга таъсир қилиш, шу қаторда вирусли инфекциялар терапиясида ҳам, унинг нормал ишлашини тиклашнинг устувор йўлларида бири деб ҳисобланади [Э.А.

³ Ўзбекистон Республикаси президентининг 2018 йил 7 декабрдаги № ПФ 5590 « Ўзбекистон республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштиришнинг комплекс чора тадбирлари тўғрисида » ги фармони.

Каширина, А.А. Рубцова, Н.М. Югай, О.Б. Карабанова, С.Г. Загидуллина, 2016; К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская, Е.А. Пристанскова, В.В. Константинова, Н.В. Сидорова, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева, Е.В. Скоробогатова, 2014; Я.А. Смеликов, 2013).

Шу билан бирга, кенг миқёсидаги беморлар, хусусан, гематологик стационар беморлари учун, нақадар зарур бўлган биоматериал манбаи ҳисобланган, донорларнинг юктириб олиш муаммоси (M. Karrasch, J. Felber, P.M. Keller, C. Kletta, R. Egerer, J. Bohnert, et al., 2014; M.S. Schampera, K. Schweinzer, H. Abele, K.O. Kagan, R. Klein, I. Rettig, G. Jahn, K. Hamprecht, 2017), PV B19 донорлардан реципиентларга ўтишини огоҳлантириш ва умум қабул қилинган ташхисот стандартларига умумий тадбиқ қилиш уринишларни қўлланилишига қарамасдан, ҳали-ханузгача ечилишидан анча йироқда (R. Lara-Medrano, M.F. Martínez-Reséndez, E. Garza-González, A.G. Medina-Torres, A. Camacho-Ortiz, 2016; B. Mayer, F. Depré, F. Ringel, A. Salama, 2017). Шу қаторда айтиш жоизки, PV B19 юқишининг тарқалишини олдини олиш ва назорат қилишнинг умум қабул қилинган ва тасдиқланган ягона усулининг йўқлиги, ушбу йўналишда тадқиқот олиб боришнинг нақадар зарурлигини ва долзарблигини аниқлашга имкон беради.

Республикамизда инновацион стратегияларнинг кенгайтиши ва замонавий юқори технологияларнинг тадбиқ қилиниши, гематологик беморларда PV B19 юқиши билан боғлиқ бўлган асоратларни пайдо бўлиш даражасини камайтиришга қаратилган, профилактик чора – тадбирларнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш каби муҳим жиҳатларни ўз ичига олган, аниқ йўналтирилган ишончли тиббиётнинг асосларини ишлаб чиқишга имкон беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, № ППИ-149 «Атроф-муҳит омилларининг генетик полиморфизм ва инсон организми патологик ҳолатларининг, бошқа детерменантлари асосида ноўя таъсирини, касалликни қиёсий даволаш ва олдини олиш янги усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2015-2018 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади гематологик беморлар ва қон донорларида парвовирус B19 инфекциясининг асосий клиник-лаборатор хусусиятларини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гематологик беморларда ва қон донорларида парвовирус B19 (PV B19) инфекциясини учраш даражасини аниқлаш;

гематологик беморларда ва қон донорлари орасида парвовирус B19 инфекциясига IgM, IgG и ДНК маркерлари тарқалганлигини баҳолаш;

қон донорлари ва гематологик беморларда парвовирус B19 (PV B19) инфекциясига иммун жавобнинг аҳамиятини белгилаш;

беморлар ва шартли соғлом шахслар ўртасида ёши ва жинсини инобатга олган ҳолда, парвовирус В19 (PV В19) инфекциясининг генетик ва серологик маркерлари хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2015-2018 йилларда Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий гематология тиббиёт марказининг онкогематологик бўлимда кузатувда бўлган 191 нафар бемор (асосий гуруҳ) ва таққосий гуруҳга 385 нафар шартли соғлом шахслар (194 таси болалар ва ўсмирлар, 191 нафари катта ёшли донорлар) олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қоннинг умумий таҳлили кўрсаткичларини, PV В19 нинг турли хил оқсилларига G (IgG) и M (IgM) синфининг вирусга хос иммуноглобулинларини аниқлаш ва PV В19 (вирус геноми) вирус бўлакчаларидан дезоксирибонуклеин кислота (ДНК) сини ажратиб олиш учун веноз қон олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда стандарт клиник-лаборатор (умумий қон ва суяк кўмиги цитологик таҳлили, биохимик таҳлил кўрсаткичлари), иммунофермент ва молекуляр-генетик (стандарт ПЗР), шунингдек олинган натижаларни статистик ишлов бериш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

турли ёшдаги шартли соғлом, қон донорлари, шунингдек гематологик беморлар орасида парвовирус инфекциясининг маркерлари аниқланган;

илк маротаба парвовирус В 19 тарқалиш даражаси беморларнинг жинси, ёши, касалликнинг давомийлиги, олиб борилган даво чоралари ва трансфузиялар билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

гематологик касалликларнинг ва парвовирус В19 серологик маркерларини учраш даражаси ва унинг геномини аниқлаш ўртасида ўзаро боғлиқлик исботланган;

парвовирус В19 юқтириб олиш хавфи ва вирус мавжудлигини аниқлаш учун донор қони ва унинг компонентларини текшириш зарурлиги исботланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

донорлар орасида парвовирус инфекциясининг ўткир даврида серологик маркерларни учраш даражаси ва унинг юқувчанлиги, шунингдек донорлар орасида PV В19 геномини аниқланиши ушбу кўрсаткичлар бошқа ёшдаги гуруҳларда, текширилувчи шартли-соғлом шахсларда унинг учраш даражасини ошганлиги аниқланган;

гематологик беморлар орасида PV В19 учраш даражаси, шартли соғлом шахслар ўртасида тарқалганлик кўрсаткичларини оширилиши аниқланган, шунингдек умумий қон яратилишини, хусусан эритроид қатор ўсик хужайраларнинг сиқилиши билан кечувчи беморларда, серологик ва генетик маркерларни юқори даражада топилиши аниқланган;

гематологик хасталиклари мавжуд бўлган беморларга, вирус юқтирилган қон, унинг компонентлар ва препаратлари гемотрансфузиясини олдини олиш мақсадида, донор қонини PV В19 га тест ўтказиш зарурияти аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, назорат остига олинган беморлар сонининг етарлилиги, клиник-патогенетик жиҳатларини асослашда юқори даражадаги замонавий, бири-бирини тўлдирувчи усуллар қўлланганлиги, клиник, молекуляр-генетик ва статистик текширув усуллари асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гематологик беморларда парвовирус В19 серологик маркерларини учраш даражаси ва унинг геномини аниқлаш ўртасида ўзаро боғлиқлик, уларнинг жинси, ёши, касалликнинг давомийлиги, олиб борилган даво чоралари ва трансфузияларнинг ўтказилишини инобатга олган ҳолда аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти иммун танқислик ҳолатдаги хасталарда, шунингдек Ўзбекистонда донор қони ва унинг компонентларини PV В19 га нисбатан доимий мониторинг олиб бориш, парвовирус юктирилганлигини ўз вақтида аниқлашга, беморларда асоратларнинг ривожланишини, ҳамда касаллар ва клиникадаги тиббиёт ходимлари орасида кейинчалик вирусни тарқалиб кетмаслигини олдини олиш учун тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гематологик беморлар ва қон донорларида парвовирус В19 инфекциясини асосий клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида:

«Донор қонида парвовирус В19 инфекциясини ташхисоти» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 01 ноябрдаги 8н-д/252-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гематологик хасталиклари бор бўлган беморлар ва донорларнинг қонида парвовирус В19 инфекциясининг эрта ташхисотини ва трансфузиядан кейин инфекциянинг юқиш ҳавфини олдини олиш имконини берган;

гематологик беморлар ва донор қонида парвовирус В19 инфекциясининг клиник-лаборатор ва молекуляр-генетик ўзига хос хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Қашқадарё вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва вирусология илмий текшириш институти амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 январдаги 8н-з/12-сон маълумотномаси). Натижада парвовирус юқишини ўз вақтида аниқлашга, шунингдек беморларда асоратлар ривожланишини олдини олиб, тўғри йўналтирилган даवони олиб боришга, жорий терапевтик курсаткичларни яхшилашга, жумладан беморларда ушлаб турувчи кимётерапия муолажасини вақтини қисқаришига, ремиссия даври давомийлигини

узайишига, бунинг натижасида эса беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 1 та халқаро илмий-амалий анжуманда муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми диссертацион ишнинг долзарблиги ва зарурлиги билан асосланади, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объект ва предметлари шакллантирилган, Ўзбекистон Республикаси фан ва техника ривожланишининг муҳим йўналишлари тадқиқотларига мос келиши кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари тақдим этилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилганлиги, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Парвовирус инфекциясини ўрганганлик бўйича саволлар “адабиётлар шарҳи»** деб номланган биринчи бобида парвовирус В19 инфекциясининг кўпайиш хусусиятлари ва ҳаёт цикли, тузилишининг ўзига хослиги, таснифи ҳақида умумий маълумотлар ёритиб берилган. Шунингдек, ушбу бўлимда инфекция юқиш йўллари, эпидемиологияси, В19 парвовируси чақириши натижасида юзага келадиган юқумли жараёнларнинг намоён бўлиши ва клиник шакллари, гематологик беморларда иммун ҳолатнинг ўзига хослиги, В19 парвовируси юққан ҳолатда уни баҳолаш мезонлари, шунингдек олдини олиш усуллари кўрсатиб берилган.

Диссертациянинг **«Парвовирус В-19 инфекциясини донорлар ва қон тизими касалликлари бўлган беморларда баҳолаш материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида объектлар ва тадқиқот усуллари келтирилган. Тадқиқот усуллари, хусусан иммунфермент таҳлиллар (ИФТ), полимераз занжирли реакция (ПЗР) ва статистик тадқиқот усуллари ҳақида батафсил маълумотлар баён этилган.

Тадқиқотда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Гематология ва қон қўйиш илмий-тадқиқот институтининг онкогематология бўлимида 2015 йилдан 2018 йилгача назоратда бўлган 191 нафар беморлар ва 385 шартли соғлом шахслар (уларнинг 194 нафари болалар ҳамда ўсмирлар ва 191 нафари катта ёшдаги донорлар) бўлган. Барча текширилувчи шахслар гуруҳларга бўлинган: I гуруҳ шартли соғлом шахслар (n=385)ни ташкил қилди; қолганлари (n=191) касаллик ташхиси бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлинган: II гуруҳ - апластик камқонлик (АК) (n=36); III гуруҳ – наслий

(туғма) гемолитик камқонлик (ТГК) (n=16); IV гурух - ўткир миелоид лейкомия (ЎМЛ) (n=48); V гурух - ўткир лейкоз миеломонобласт (ЎММЛ) (n = 14); VI гурух - ўткир лимфобласт лейкомия (ЎЛЛ) (n = 77).

Бундан ташқари, шартли соғлом шахслардан ташкил топган назорат гурухи, ёшни инобатга олган ҳолда қуйидаги гурухчаларга бўлинган: I - болалар (3,5 ёшгача) (n=80); II - 3,5-12 ёшдаги болалар ва ўсмирлар (n=65); III - 12-18 ёшдаги ўспиринлар, ўғил болалар ва қизлар (n=49); IV - 18-35 ёшдаги катталар (донорлар) (n = 90); V - 35-50 ёшдаги (донорлар) (n=61); VI - 50-60 ёшдаги (донорлар) (n=40).

ИФТ ёрдамида - PV B19нинг турли оқсилларига M ва G синфининг вирусспецифик иммуноглобулинлари, коммерция тест-системаларни қўллаган ҳолда аниқланган, PV B19га нисбатан IgM ва IgG титрларини аниқлаш учун «recomWell Parvovirus B19 IgG ва recom Well Parvovirus B19 IgM» қўлланилган, (Mikrogen Diagnostik, Германия) ишлаб чиқарувчиларининг кўрсатмаларига мувофиқ амалга оширилди, ИФТнинг каттиқ фазали икки поғонали билвосита усулини реализацияси билан (Д.С. Тихомиров, 2009; В.В. Меньшиков, 2012; Е.В. Филатов, Н.В. Зубков, В.В. Анастасиев, 2013) (Mindray, Хитой)), MR96 микропланшетли фотометрида ўлчанган.

Стандарт ПЗР, горизонтал электрофорезни қўллаган ҳолда, парвовирус ДНК геномини ажратиб баҳолашни ўз ичига олган («ДНК-технология», Россия) ва компьютерга уланган видеотизим ёрдамида натижалар рўйхатдан ўтказилган.

Олинган маълумотларни, цитокинларнинг полиморф участкаларини генотиплаш бўйича статистик таҳлили <http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>. online – статистик калькулятор ёрдамида амалга оширилган. Статистик ўлчов бирликлари сифатида қуйидагилар қўлланилган: Пирсоннинг хи квадрат (χ^2) ўлчов бирлиги, нисбий хавф бирлиги (ОР ёки инглизча - relative risk (RR)), ишончлилик кўрсаткичи odds ratio (OR) ва унинг 95% ишончли интервали (95%ДИ). Статистик ишончлилик ўлчови сифатида $p < 0,05$ белгиси қўлланилган.

Диссертациянинг “Гематологик беморларда ва донор қонида парвовирус B19 инфекциясини учраш даражаси ва клиник-лаборатор кўринишларининг ўзига хослиги” деб номланган учинчи бобида гематологик беморларда парвовирус инфекцияси белгиларини аниқлаш хусусиятлари, популяция намунасида унинг клиник ва иммуногенетик жиҳатларини ўрганиш натижалари тақдим этилган.

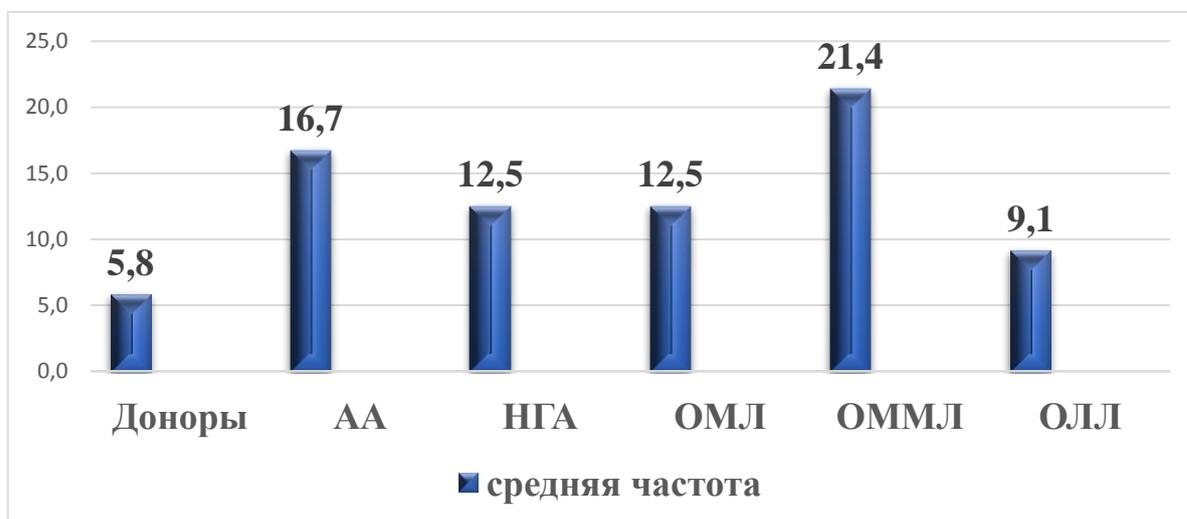
Гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институти клиникасининг гематологик бўлимларида беморлар орасида IgM бўйича серопозитив шахсларни сонини аниқлаш парвовируснинг B19-серологик реакцияси яққол намоён бўлишининг спецификлиги ва генетик маркерларини аниқланиши турли гематологик касалликларга чалинган беморларда бир мунча фарқ қилишини кўрсатган.

Бунда апластик анемия билан оғриган беморларда PV B19 IgM бўйича синама серопозитив бўлган беморлар сони шартли соғлом шахсларга

нисбатан ўртача 2,9 баравар кўплиги, аммо эркак ва аёллар орасида бу кўрсаткич, шартли соғлом шахсларга нисбатан сезиларли даражада фарк аниқланмаганлиги қайд этилган.

Шу билан бирга, шартли соғлом кишилар билан таққослаганда, НГА билан оғриган беморларда IgM учун PV B19 га мусбат синамани аниқланиш сони 2,1 баравар, аёллар орасида эса бу кўрсаткич 2,4 баробар юқорилиги аниқланди. Назорат гуруҳига нисбатан, НГА бўлган эркаклар орасида - кўрсаткич 1,9 марта бўлиб, бу III ва I гуруҳлар ўртасида жиддий гендер тафовутлар мавжуд эмаслигидан далолат берган.

Шу билан бирга, ЎМЛ билан оғриган беморлар гуруҳида PV B19га хос IgM беморлари учун серопозитив ҳолатлар назорат гуруҳига қараганда 2,2 баравар юқорилигини кўрсатган. Бундан ташқари, ЎМЛ ташхиси қўйилган беморларнинг эркак ва аёлларнинг ярмида ушбу кўрсаткич популяциядаги гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2,2 марта кўпроқ аниқланган (1-расм).



1-чизма. Гематологик беморлар қон зардобида PV B19 хос бўлган IgM серопозитив генлар аниқланиш сони.

PV B19-махсус IgM учун серопозитив синама аниқланганлар сони ЎММЛ билан оғриган беморларда, шартли соғлом кишиларга нисбатан 3,7 баробар кўплигини кўрсатган.

Бундан ташқари, ЎММЛ билан оғриган эркакларда ушбу серологик маркернинг аниқланиш даражаси назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан 3,5 баробар юқорилиги қайд этилган, бу аёлларда ҳам эркаклардан деярли фарк қилмаган ва 3,8 га тенг бўлган.

Шу билан бирга, III гуруҳда яъни НГА билан оғриган беморларда PV B19 учун серопозитив IgM улуши АА билан аниқланган беморларга нисбатан бир оз паст бўлганлиги қайд этилган ва бу 74,9% ни ташкил этган ($\chi^2 = 0.15$; RR = 0.79; OR = 0.71; II гуруҳда ушбу маркер учун серопозитив синама натижаларининг учраши 95% ИР (СI): 0.13-4.00) га тенг бўлган (1-жадвалга қаранг).

ЎМЛ билан хасталанган беморларда B19 парвовирус ва уларда IgM даражасини ўрганиш, шартли соғлом кишиларга нисбатан 2,34 баравар

юқори эканлиги ($\chi^2 = 2.31$; $RR = 1.87$ ва жинслар орасида фарқ йўқлиги аниқланган, $OR = 2.34$; 95% ИР (CI); 0.82-6.68) (1-жадвалга қаранг).

Турли хил ташхис қўйилган гематологик беморларнинг ўрганилган гуруҳларини таққослаш PV B19 IgM ни аниқланиш даражасида фарқлар мавжудлигини кўрсатган. Шундай қилиб, PV B19 учун хос IgM синамасини аниқлаш унинг энг юқори кўрсаткичлари AA ва ЎММЛ билан оғриган беморлар орасида аниқланган. Бироқ, бу ҳолат ўрганилган намуналар сонининг етарли эмаслиги билан ҳам изоҳланиши мумкин.

1-жадвал.

Назорат гуруҳи билан таққослаганда гематологик беморлар орасида қон зардобини парвовирусга B19 хос IgM даражаси кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Ўртача «+»		χ^2	RR	OR	95% ИР (CI)
	I) Донорлар, n=191	II) AA, n=36				
PV B19 га IgM	11 (5,8%)	6 (16,7%)*	4,22	2,47	3,27	1,13 - 9,51
	I) Донорлар, n=191	III) НГА, n=16				
	11 (5,8%)	2 (12,5%)	0,92	2,13	2,34	0,47-11,60
	I) Донорлар, n=191	IV) ЎМЛ, n=48				
	11 (5,8%)	6 (12,5%)	2,31	1,87	2,34	0,82- 6,68
	I) Донорлар, n=191	V) ЎММЛ, n=14				
	11 (5,8%)	(21,4%)* n=3	3,47	3,72	4,46	1,09-18,36
	I) Донорлар, n=191	VI) ЎЛЛ, n=77				
	11 (5,8%)	7 (9,1%)	0,92	1,39	1,64	0,61- 4,39
	I) Донорлар, n=191	Беморлар, n=191				
11 (5,8%)	24 (12,6%)*	5,43	1,43	2,35	1,12- 4,95	

Изоҳ: χ^2 - эҳтимолликка қараб тузилган Хи-квадрат мезони; * - назорат гуруҳига (донорларга) нисбатан статистик аҳамиятга эга.

1-жадвалда келтирилган шартли соғлом донорлар ва AA билан оғриган беморлар орасида PV B19 ўзига хос IgM учун серопозитивликни сонларини аниқлашни тақсимланишини таҳлил қилиш натижалари, ўрганилаётган серологик маркернинг пайдо бўлиши статистик аҳамиятга эгаллигини, хусусан, AA билан оғриган беморларда II гуруҳда 2,9 баравар юқорилигини кўрсатган ($\chi^2 = 4.22$; $RR = 2.47$; $OR = 3.27$; 95% ИР (CI) = 1.13 - 9.51).

НГА билан оғриган беморларда, ЎМЛ чалинганларда бўлгани каби, B19 га хос бўлган IgM учун серопозитивлик даражаси назорат гуруҳидаги ушбу кўрсаткичдан 2,2 баравар юқори, аммо бу статистик аҳамиятга эга эмас ($\chi^2 = 0.92$; $RR = 2.13$; $OR = 2.34$; 95% ИР (CI) = 0.47-11.60) ва ($\chi^2 = 2.31$; $RR = 1.87$; $OR = 2.34$; 95% ИР (CI) = 0, 82-6.68).

Бундан ташқари, ЎММЛ билан оғриган беморлар орасида ушбу маркернинг сезувчанлиги назорат намунасида унинг аниқланиш сонига нисбатан 3,7 баравар юқори ($\chi^2 = 3.47$; RR = 3.72; OR = 4.46; 95% ИР (СИ) = 1) , 09-18.36) эканлиги аниқланган.

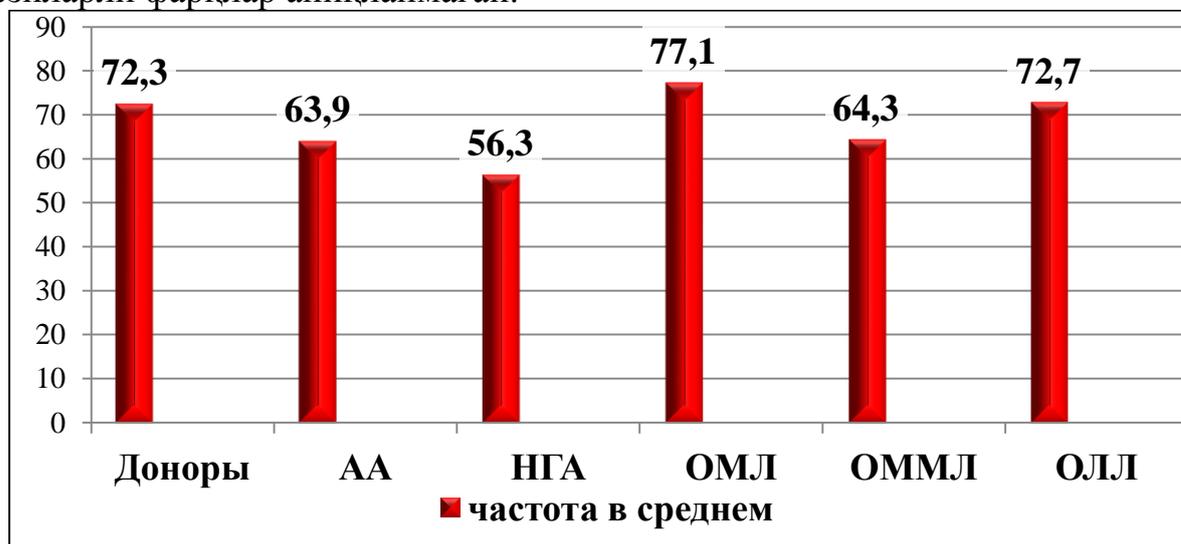
VI гуруҳда, ЎЛЛ кузатилган беморларнинг барчасида PV B19 учун серопозитив IgMни аниқлашнинг статистик жиҳатдан аҳамиятли устунлиги йўқ бўлса ҳам, шартли соғлом донорларнинг улушидан 1,6 баравар юқорилигини кўрсатган ($\chi^2 = 0.92$; RR = 1.39; OR = 1.64; 95% ИР (СИ) = 0.61-4.39). Гематологик касалхонада ўртача ҳисобда серопозитив IgM даражаси PV B19 беморлар орасида статистик аҳамиятга эга бўлиб, назорат гуруҳидаги ушбу кўрсаткичдан 2,2 баробар юқори ($\chi^2 = 5.43$; RR = 1.43; OR = 2.35; 95% ИР (СИ): 1) 12- 4.95) бўлган.

II гуруҳдаги НГА касаллиги билан оғриган беморларда PV B19 учун серопозитив IgMнинг тарқалиши, АА билан оғриган беморларда аниқланиш сонидан 4,2% пастлигини кўрсатган ($\chi^2 = 0.15$; RR = 0.79; OR = 0, 71; 95% ИР (СИ): 0.13-4.00).

IV гуруҳдаги ЎМЛ билан оғриган беморларда PV B19 IgM учун серологик нисбат, НГА билан оғриган беморларга нисбати деярли бир хил даражада бўлган ($X^2 = 0.29$; RR = 0.86; OR = 0, 71; 95% ИР (СИ): 0.21-2.43), V гуруҳда эса, ЎМЛ билан оғриган беморларнинг улуши, IV гуруҳдаги ЎМЛ билан оғриган беморларга нисбатан 8,9% юқори бўлганлиги, статистик жиҳатдан муҳим ишончли фарқ бор деб ҳисобланади ($\chi^2 = 0.15$; RR = 1.24; OR = 1.36; 95% ИР (СИ): 0.29-6.42). Бундан ташқари, ЎЛЛ бўлган барча серопозитив беморлар ЎММЛ бўлганларга нисбатан статистик жиҳатдан 2,4% пастлиги ($\chi^2 = 1.31$; RR = 0.77; OR = 0.50; 95% СИ (СИ): 0,16-1,61) қайд этилган.

Гематологик шифохонада даволанаётган беморлар орасида PV B19 IgG учун хос бўлган серопозитив шахсларнинг тарқалиш кўрсаткичларининг хусусиятлари ўрганиш бўйича ҳам тадқиқот ўтказилган (2-расм).

2 - расмда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, назорат гуруҳи билан таққослаш гематологик беморлар гуруҳларида серологик маркер ва парвовирус инфекцияси билан касалланиш кўрсаткичи даражасида сезиларли фарқлар аниқланмаган.



2-расм. Гематологик беморлар қон зардобида парвовирус В19 учун хос серопозитив IgG кўрсаткичлари

2-жадвал.

Назорат гуруҳи билан таққослаганда турли камқонлик аниқланган гематологик беморлар қон зардобида парвовирусга хос В19 IgG кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлари	Беморлар		χ^2	RR	OR	95% ИР (CI)
	донорлар, n=191	АА, n=36				
PV В19 га IgG	138 (72,3%)	23 (63,9%)	0,993	0,73	0,68	0,32-1,44
	донорлар, n=191	НГА, n=16	1,712	0,53	0,49	0,18-1,39
	138 (72,3%)	9 (56,3%)				
	I) донорлар, n=191	ЎМЛ, n=48	0,468	1,23	1,29	0,61-2,72
	138 (72,3%)	37 (77,1%)				
	донорлар, n=191	ЎММЛ, n=14	0,391	0,71	0,69	0,22-2,16
	138 (72,3%)	9 (64,3%)				
	донорлар, n=191	ЎЛЛ, n=77	0,006	1,02	1,02	0,57-1,85
	138 (72,3%)	56 (72,7%)				
	донорлар, n=191	беморлар, n=191	0,282	0,95	0,90	0,58-1,41
138 (72,3%)	134 (70,2%)					

Эслатма: χ^2 - эҳтимоллик бўйича тузилган квадратик мезон

Шунингдек, қон касаллигига чалинган беморларда инфекция даражаси ва ўткир фазада парвовирус инфекциясининг пайдо бўлиш сонини тасдиқловчи PV В19 серологик маркерларини аниқлашнинг қиёсий таҳлили ўтказилган (3-жадвал).

3-жадвал.

Парвовирус В19 геномини ва серопозитив IgM ни гематологик беморларда аниқланиш даражасини ўзаро нисбати

Гуруҳлар		IgM			Геном			χ^2	RR	OR	95% ИР (CI)
		n	«+»		n	«+»					
№	Гуруҳлар таркиби		abs	%		abs	%				
I	Донорлар	191	11	5,8	41	6	14,6	3,30	2,17	2,81	0,97-8,09
IV	ЎМЛ	48	6	12,5	16	2	12,5	0,00	1,00	1,00	0,18-5,53
VI	ЎЛЛ	77	7	9,1	22	3	13,6	0,36	1,41	1,58	0,37-6,69

IV ва VI гуруҳларда ўртача	125	13	10,5	38	5	13,2	0,13	1,22	1,31	0,43-3,93
Ўртача жами	191	24	12,6	50	5	10,0	0,26	0,812	0,77	0,28-2.14

Эслатма: χ^2 - квадрат синовлари эҳтимоллиги

Агар шартли соғлом донорлар орасида PV B19 га хос IgG ни аниқлаш даражаси IgM билан солиштирганда 12,5 баробар юқори бўлган бўлса ($\chi^2 = 201.2$; RR = 4.072; OR = 42.6; 95% ИР (СИ))% 21.45-84.63), гематологик беморларда бу нисбат уларнинг касаллигига қараб жуда катта фарқ қилган.

Хусусан, АА билан хасталанган беморларда парвовирус инфекциясининг асосий ўзига хос серологик белгиси - IgG пайдо бўлиши, IgM аниқлаш кўрсаткичидан статистик жиҳатдан 3,8 баравар баландлиги ($\chi^2 = 17.54$; RR = 2.623; OR = 8.846; 95% СИ (СИ)% 2.92-26.83), НГА аниқланган беморларда - статистик жиҳатдан 4,5 марта юқори ($\chi^2 = 7.20$; RR = 2.46; OR = 9.00; 95% ИР (СИ): 1.52-53.41) эканлиги қайд этилган.

Ўткир фазали парвовирус инфекциясининг серологик маркерини аниқлаш даражаси бўйича B19 парвовируси геноми яъни PV B19 IgM ни аниқлаш таҳлили, учун хос бўлган ушбу кўрсаткич шартли соғлом одамларга нисбатан турли хил камқонлик бўлган беморларнинг гуруҳлари билан солиштирганда ҳам маълум фарқлар аниқлаган. Донорлар орасида PV B19 генетик белгисини аниқлаш сони IgM га нисбатан 2,5 баробар юқорилиги қайд этилган.

АА ва НГА билан оғриган беморларда PV B19 гени аниқланмади, II ва III гуруҳдагиларда эса ўткир фазали парвовирус инфекциясининг серологик маркери IgM аниқланди ва мос равишда 16,7% ва 18,8% га тенг бўлди. ЎМЛ билан оғриган беморлар орасида ўткир давр инфекциясининг генетик ва серологик белгиси сони бир хил 12,5% ҳолатларда аниқланди ($\chi^2 = 0,000$; RR = 1.000; OR = 1,000; 95% СИ (СИ): 0,181-5,534) (4-жадвал).

4-жадвал.

Парвовирус B19 геномини ва унинг учун специфик бўлган серопозитив IgG ни гематологик беморларда аниқлаш кўрсаткичларини ўз-аро нисбати.

Гуруҳлар		IgG			Геном			χ^2	RR	OR	95% ИР (СИ):
		n	«+»		n	«+»					
№	Гуруҳлар таркиби		abs	%		abs	%				
I	Донорлар	191	138	72,3	41	6	14,6*	48,24	0,11	0,07	0,03-0,17
IV	ОМЛ	48	37	77,1	16	2	12,5*	21,91	0,09	0,04	0,01-0,22
VI	ОЛЛ	77	56	72,7	22	3	13,6*	25,81	0,11	0,06	0,02-0,22
IV ва VI гуруҳларда ўртача		125	93	74,4	38	5	13,2*	47,44	0,10	0,05	0,02-0,15

Умумий ўртача	191	134	70,2	50	5	10,0*	63,05	0,08	0,05	0,02-0,13
---------------	-----	-----	------	----	---	-------	-------	------	------	-----------

Изох: χ^2 - эҳтимолликка қараб тузилган X^2 мезони; 1 - барча гематологик беморлар орасида * - PV B19 IgG учун хос бўлган серопозитив беморлар улушига нисбатан статистик аҳамиятга эга.

ЎММЛ билан оғриган 28,6% беморлар орасида парвовирус B19 учун специфик бўлган IgM синфидаги иммуноглобулинлар аниқланган, аммо ПЗР усули билан генетик маркерлар текширилганда ушбу индикатор учун ижобий бўлган беморлар аниқланмаган. Бу эҳтимол ушбу нозологияга тегишли беморлар сонининг камлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Серологик ва генетик белгилар бўйича ЎЛЛ бўлган беморларни текшириш, PV B19 геномини аниқланиш сони IgM ($\chi^2 = 0.365$; RR = 1.405; OR = 1.579; 95% ИР (CI): 0.372) дан юқори эмаслигини кўрсатган (-6.694).

Ўртача, IV ва VI гуруҳ беморларда геномини аниқланиш даражаси PV B19 ($\chi^2 = 0.134$; RR = 1.221; OR = 1.305; 95% ИР (CI): 0.434-3.930) сабабли юзага келган ўткир фазали инфекциясининг серологик маркерига нисбатан аҳамиятсиз ва статистик жиҳатдан унчалик катта бўлмаган маълумотларни берган.

Бундан ташқари, умуман олганда, гематологик касалликларга чалинган беморлар орасида генетик ва серологик маркерларни аниқланиш сони унча сезиларли фарқ қилмаган. Шундай қилиб, PV B19 геномини аниқланиш сони учун хос бўлган IgM га статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ($\chi^2 = 0.26$; RR = 0.812; OR = 0.77; 95% ИР (CI): 0.28-2.14) эканлигини кўрсатган. PV B19 геномини ва унинг ўзига хос специфик маркери IgG аниқланишида ҳам маълум фарқлар аниқланган. Шунини таъкидлаш керакки, PV B19 га хос бўлган IgG серопозитив аниқланиши ушбу инфекцияда унинг гени қайд этилган шахслар сонидан сезиларли даражада кўпроқ бўлган (4- жадвал).

Шартли соғлом донорлар орасида PV B19 геномини аниқлаш сони назорат гуруҳидаги серологик маркерни аниқлаш даражасига нисбатан 4.95 марта ёки 57.7% ва статистик жиҳатдан анча паст бўлган ($\chi^2 = 48.236$; RR = 0.105; OR = 0.066; 95) % ИР (CI): 0.026-0.166).

Бундан ташқари, ЎМЛ билан оғриган беморларда PV B19 генетик белгиси парвовирус инфекциясининг серологик кўрсаткичи – IgG га нисбатан 6,17 марта камроқ қайд этилган ($\chi^2 = 21.905$; RR = 0.092; OR = 0.042; 95% ИР (CI): 0.008-0.216). (частота $\chi^2 = 25.812$; RR = 0.107; OR = 0,059; 95% ИР (CI): 0,016-0,221). ЎЛЛ ташхиси қўйилган беморларда PV B19 геноми унинг учун специфик бўлган IgG нисбатан 5,34 баробар кам аниқланган.

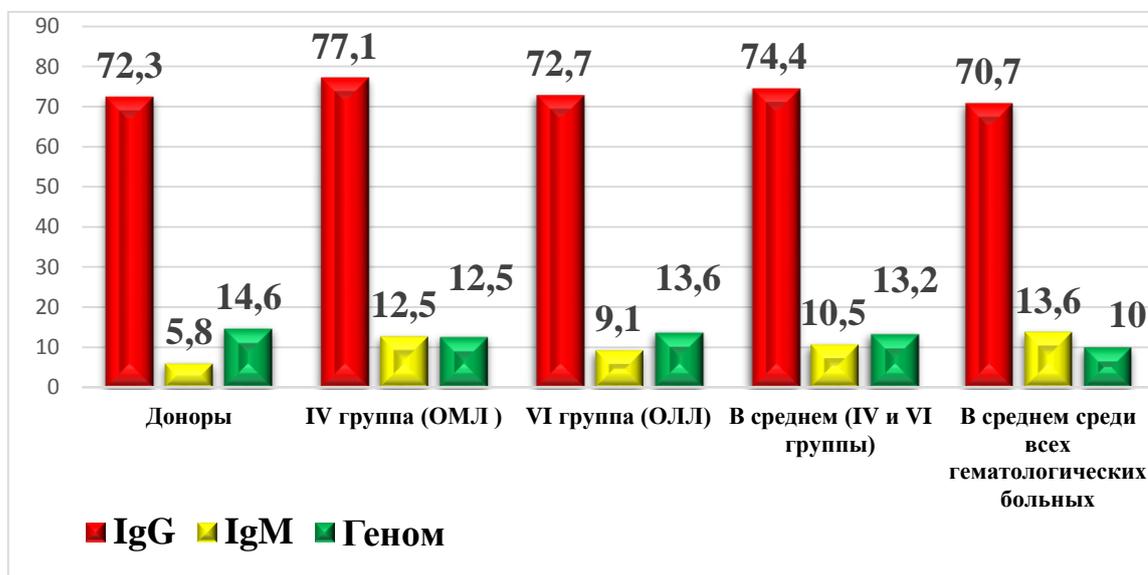
IV ва VI гуруҳдаги беморларнинг ўртача қийматларини таққослашда ҳам PV B19 учун хос бўлган IgG серопозитив маркернинг аниқланиш сони унинг геномининг пайдо бўлиш даражасига нисбатан устунлигини кўрсатган ва бу статистик жиҳатдан 5,6 баробар кам ($X^2 = 47.438$; RR = 0.100; OR = 0.052); 95% ДИ (CI): 0.019-0.145). Ушбу нисбатлар ЎЗР ССВ Гематология ва кон куйиш ИТИ клиникасида барча текширилган гематологик беморларнинг ҳолати билан корреляцион боғлиқликда бўлиб, умуман олганда, улар учун

парвовирус геномини аниқланиш даражаси PV B19 IgG аниқланишидан 7,1 баробар кам ($\chi^2 = 63.05$; RR = 0.08; OR = 0.05; 95% ИР (CI): 0.02-0.13).

3-чизмада кузатувда бўлган беморларда аниқланган асосий серологик ва генетик белгилар сони қийматлари келтирилган.

Умуман олганда, юқорида ва 3-расмда келтирилган маълумотларга кўра, шартли соғлом донорлар ва гематологик беморлар орасида парвовирус инфекцияси индикаторини аниқлаш кенг тарқалган. Шу билан бирга, ўткир фазада парвовирус инфекциясининг серологик ва генетик белгиларини аниқланиш нисбатларида фарқларни кузатиш мумкин.

ЎМЛ ва ЎЛЛ мавжуд беморларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, IV ва VI гуруҳдаги беморларда парвовирус инфекциясининг серологик маркери унинг касалланиш индикаторини аниқланиш сонига қараганда 1,36 марта кўп учраган.



3-чизма. Гематологик касалликларга чалинган беморларда серологик ва генетик маркерларнинг аниқланиш даражаси

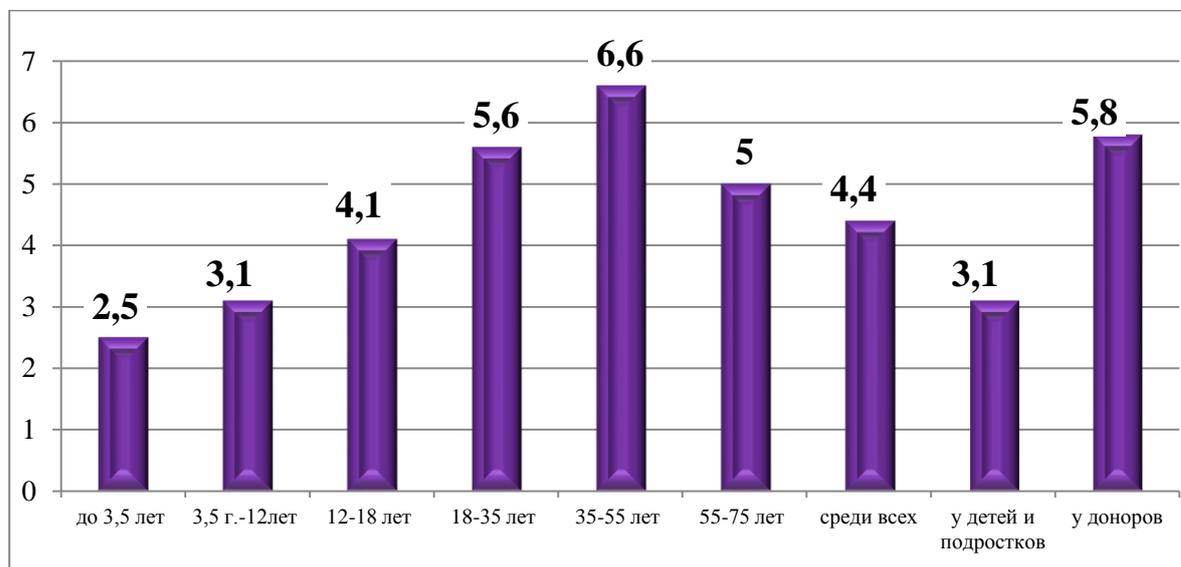
Бунинг сабаби, гематологик касалхонанинг барча нозологик гуруҳларидаги беморларнинг ўртача кўрсаткичларини таққослаганда уларнинг ҳаммаси PV B19 генига эга эмаслиги аниқланган. Шунингдек, ЎМЛ касаллиги билан оғриган беморларда иккала турдаги серологик белгиларнинг аниқланиши деярли бир хил даражада бўлганлиги қайд этилган.

Шу билан бир қаторда, назорат гуруҳидаги парвовирус инфекциясининг белгиларини аниқлаш сони ҳам текширилган.

Текширилган шартли соғлом кишилар орасида жинсидан келиб чиқиб IgM серопозитив шахсларни аниқланиш сони бўйича ўтказилган тадқиқотлар парвовирус инфекциясининг ўткир фазада серологик маркерининг тарқалишида аҳамиятсиз тафовутлар аниқланган (4-расмга қаранг).

Бунда, 35-55 ёшдагилар гуруҳида, 12 ёшдан 18 ёшгача бўлган ўсмирлардан фарқли ўлароқ, IgM серопозитивлари 1,6 марта тез-тез учрайди ва шу ёш гуруҳидаги эркаклар орасида деярли 1,9 марта, 12-18 ёшдаги ўспирин ўғил болаларда 12 ёшдан 18 ёшгача бўлган ўсмир қизларга нисбатан

1,4 баравар кўп аниқланди. 3,5-12 ёшдаги болалар ва 35-55 ёшдаги донорларда парвовирус маркери IgM аниқланиш даражаси юқори бўлди. Жинс инобатга олинмаган ҳолларда бу рақам ўртача 2,1 мартани ташкил этди. Эркакларда ўғил болаларга нисбатан 2,3 марта, V гуруҳдаги аёлларда II гуруҳдаги қизларга нисбатан 2,0 марта фарқ қилди.



4-чизма. Шартли соғлом кишиларда B19 парвовирусни маркерини қон зардобда IgM аниқлаш даражаси

55 ёшдан ошган катта ёшдаги шартли соғлом инсонларда PV B19 инфекциясининг IgM маркерини аниқланиш эҳтимоли 35-55 ёшдагилардан бир оз фарқ қилган. Бу VI гуруҳдаги эркакларда у 1,4, 55-60 ёшли аёлларда 1,2 баробар, ва бу кўрсаткичлар гендер фарқлари бўйича таққослаганда - V гуруҳда тегишли кўрсаткичларга нисбатан 1,3 баробар паст бўлган.

Натижа шуни кўрсатдики, 35-55 ва 55-60 ёшни ўз ичига олган гуруҳларда аниқланиш даражаси деярли ўзгармади ва ўрганилган индикатор қийматидаги тафовут юқорида кўрсатилган ораликда бўлган.

Юқорида келтирилган рақамлардан парвовирусни фаоллаштириш кўрсаткичи даражасида аниқланган жинсий тафовутлар ёши улуғ ва ёши кичик гуруҳларни таққослашда кўпроқ намоён бўлган. Улар иммунитет тизимининг гендер хусусиятларини, шунингдек парвовирус инфекцияси билан алоқада бўлиш даражасини ва юқиш йуллари ҳамда хусусиятлари билан боғлиқлигини акс эттириши мумкин. Буларнинг барчаси, донорларга тегишли бўлган ёш гуруҳларидаги инфекцияни аниқлашда муҳим аҳамиятга эга.

Шундай қилиб, олинган натижаларни таҳлили касаллик кечишини ўткир фазада парвовирус инфекцияси индикаторини аниқлаш даражасининг ўзгаришига боғлиқлиги кўрсатган. Уларнинг энг паст кўрсаткичи 3,5 ёшгача бўлган болаларда кузатилганлиги мавжуд адабиётлардаги маълумотларга мос келади. Бундан ташқари, катта ёшдаги гуруҳларда серологик маркерларни аниқлаш сони мунтазам равишда ошиб боришини, уларда PV B19 инфекцияси учун специфик бўлган IgM аниқланиш сонини кўпайиши ҳам

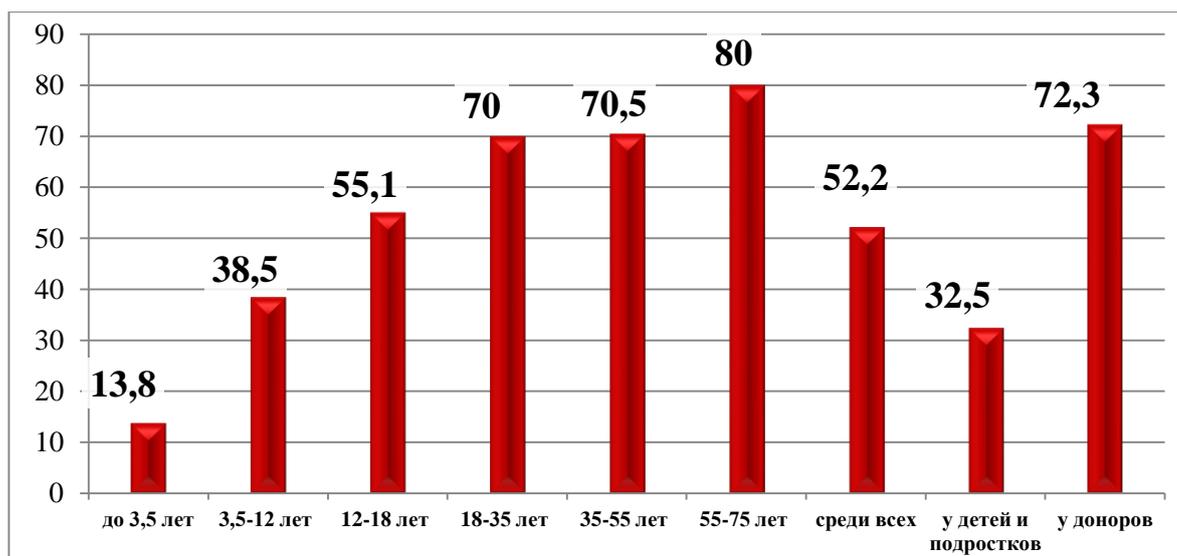
тасдиқлайди. Бундан ташқари, шартли соғлом кишиларда маркер аниқланишининг энг юқори кўрсаткичлари 18-35, 35-55 ва 55-60 ёш оралиғида бўлиб, улар донорлар таркибидан танланган. Ушбу ёш оралиғи донорлик талаблари учун жуда мос келади ва бу бошқа муаллифлар томонидан олинган маълумотларда ҳам кам кўрсатилган.

Ушбу бобда таҳлил қилинганидек ёш болаларда серологик ўткир фазали кўрсаткичнинг пайдо бўлиш сони ёши катта гуруҳларга нисбатан сезиларли пастлигини тасдиқлайди. Бу ҳолларда PV В19 инфекциянинг паст даражаси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Сўнгги ҳолат эса ўз навбатида ушбу юқумли агент билан болаларни камроқ алоқада бўлишини кўрсатган.

3,5 ёшдан 12 ёшгача бўлган болаларда парвовирус В19-антитаналарига синама ўтказилганда мусбат кўрсаткичларни аниқланиш сони ўғил болаларда 0,5% юқори бўлган ($\chi^2 = 0.002$; RR = 0.99; OR = 0.98; 95% ИР (СI): 0.36-2.67). Ўсмирлар ва 12 дан 18 ёшгача бўлган ўғил ҳамда қиз болаларда ўрганилганда кўрсаткичнинг аниқланиши аёлларда 1,1 баравар юқорилиги қайд этилган ($\chi^2 = 0.20$; RR = 1.14; OR = 1.29; 95% ИР (СI): 0.42-4.0) (5-расмга қаранг).

Барча шартли соғлом одамлар орасида ўртача аниқланиш сонидан фарқлар жуда аҳамиятсиз ва статистик жиҳатдан ишончсиз бўлиб, ўрганилган маркер аёллар орасида бир оз юқорилигини кўриш мумкин ($\chi^2 = 0,17$; RR = 1,04; OR = 1,09; 95%) ИР (СI): 0,73-1,62).

Умуман олганда, донорлардан ташкил топган шартли соғлом кишиларнинг катта ёшдагиларида, барча шартли соғлом шахслар учун хос бўлган ҳолат, яъни аёл донорлар орасида PV В19 учун ижобий IgG натижаларининг пайдо бўлиш сонининг статистик аҳамиятсиз эканлиги аниқланган ($\chi^2 = 0,04$; RR = 1,03; OR = 1,06; 95% ИР (СI): 0,56 -2,01).



5-чизма. Шартли соғлом кишилар қон зардобидан парвовирус В19 нинг IgG маркерини аниқланиш даражаси

Агар ўрганилаётган парвовирус инфекциясининг аниқланишидаги кўрсаткичларни ёшга боғлиқ фарқлари алоҳида ўрганилганда, парвовирусга

IgG антитаначалари 3,5 ёшгача бўлган болаларда кам учраганлиги такидлаш мумкин бўлар эди.

Ўртача, V гуруҳда IgG ни PV B19 да аниқланиш даражаси IV гуруҳдаги кўрсаткичга нисбатан 0,7% га кам, яъни деярли бир хил даражада ($\chi^2 = 0,004$; RR = 1,01; OR = 1.02; 95% ИР (CI): 0,50-2,09) (6-жадвалга қаранг). Ўсмир ўғил болалар ва 12-18 ёшдаги ўспиринларни 35-55 ёшдаги эркаклар билан таққослаганда, (PV B19 IgG кўрсаткичи) 1,5 , ва 3,5-12 ёш ҳамда 3 ёшгача бўлган ўғил болалар билан солиштирганда мос равишда 2,0 ва 5,9 марта ($\chi^2 = 29,30$; RR = 5,25; OR = 23,10; 95% ИР (CI)) ва 6,25-85,35 марта фарқ қилган.

6-жадвал.

Популяциядаги турли кичик гуруҳ ва ёшдаги шартли соғлом кишиларда парвовирус В19 инфекцияси учун специфик IgG ни тарқалиш сонини солиштирма ўрганиш натижалари.

Болалар ва ўсмирлар, n=194		Донорлар (катталар) , n=191		χ^2	RR	OR	95% ДИ (CI)
abs: 63	32,47%	abs: 138*	72,3%	62,79	2,38	5,41	3,499-8,38
Ўртача нисбатан соғлом, n=385		Донорлар (катталар), n=191					
abs: 201	52,2%	abs: 138*	72,3%	21,78	1,82	2,38	1,64-3,47
Болалар ва ўсмирлар, n=194		Ўртача нисбатан соғлом, n=385					
abs: 63	32,47%	abs: 201*	52,2%	20,60	1,30	2,27	1,58-3,26

Изоҳ:n - guruhdagi jami (kichik guruh); abs - ushbu marker uchun pozitivlar soni (mutlaq qiymatlar)

35-55 ёшдаги аёлларда бу кўрсаткич 12-18 ёшдаги ўсмир қизлар ва қиз болаларга қараганда 1,1 ҳамда 1,7 ва 4,5 кўп, 3,5 ва 12 ҳамда 3,5 ёшдан кичик қиз болаларда (мос равишда $\chi^2 = 21.43$; RR = 3.14; OR = 11.00; 95% ИР (CI): 3.61-33.52). V гуруҳда жинс ажратмасдан, PV B19га хос IgG ўрганилганда унинг кўрсаткичи I гуруҳдагиларга қийматига нисбатан 5,1 баробар юқори бўлган ($\chi^2 = 49.60$; RR = 3.85; OR = 15, 00; 95% ИР (CI): 6.46-34.75).

3,5 ёшдан 12 ёшгача ва 3,5 ёшдан кичик бўлган ўғил болалар орасида B19 парвовируси учун IgG титри аниқланиш сони, 55 дан 60 ёшгача бўлган эркакларда, 1,9 ва 5,6 марта юқори ($\chi^2 = 21.07$; RR = 5.60; OR = 6.90; 95% ИР (CI): 2.58-18.46). 55-60 ёшдаги аёллар орасида бу кўрсаткич 3,5-12 ва 3,5 ёшгача бўлган қизларга нисбатан 2,2 ва 6,0 мартани ташкил этган ($\chi^2 = 32.06$; RR = 9.75; OR = 36.00; 95% ИР (CI)): Мос равишда 8.06-160.85). Жинсларни эътиборга олмаган ҳолда PV B19 маркери IgG аниқланиш сони II ва I гуруҳдаги шартли соғлом болалардаги кўрсаткичлардан 2,1 ва 5,8 марта кўп бўлган ($\chi^2 = 52.49$; RR = 7.16; OR = 25.09; 95% ДИ (CI): 9.21-68.38).

Ўрганилаётган серологик кўрсаткичга кўра, парвовирус билан касалланиш тўғрисидаги маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, инфекция 3,5 ёшдан 12 ёшгача бўлган болалар гуруҳида 3,5 ёшгача бўлганларга нисбатан 2,8 ёки 16,5 марта кўп бўлди, 12 ёшдан 18 ёшгача

бўлган болалар орасида ушбу кўрсаткич бўйича ижобий натижалар 3,5-12 ёшдагиларга нисбатан 1,5 баравар ёки 12,1 марта бўлиб, парвовирус инфекцияси ва ўрганилаётган серологик индикаторнинг аниқланиш даражаси сезиларли пасайган.

12-18 ёшдаги ўспирин ва 18-35 катта ёшдаги гуруҳлар ўртасида PV B19 да IgG билан аниқланиш сони орасидаги фарқ 35-55 ва 18-35 ёшдагилар билан солиштирилганда кўрсаткичлар сезиларли фарқ қилмади. PV B19 нинг маркери IgG нинг аниқланиш сони 12-18 ёшдаги ўсмиралар ва 18-35 ёшдагиларда 35-55 ёшдаги беморлардан ишончли фарқ қилмади. Бу ўрганилган специфик маркерни аниқланиш сонини 3,5-12 ёшдаги ўсмир болалар ва қизлардан фарқли ўлароқ бир маромда ўсишини кўрсатади.

Бундан ташқари, уни пасайишининг жуда аҳамиятсиз, деярли сезилмайдиган даражада қайд этилиши турли хил алоқаларнинг камайиши сабабли қайта юқтириш эҳтимоллигининг пастлиги билан боғлиқ бўлиши, шунингдек уларда турли касалликларнинг аниқланиши, вирусга қарши муолажалар таъсири ва профилактика мақсадида ҳамда маълум даражада ҳамда кекса одамлар орасида табиий популяциянинг камайиши билан боғлиқ. Аммо юқорида санаб ўтилган барча омиллар умумий эпидемиологик вазиятга жиддий таъсир кўрсатиши мумкин эмас.

Юқорида келтирилган маълумотлар PV B19 учун хос бўлган IgG маркерининг тарқалиш сони болаларнинг ўсишига қараб, унинг аниқланиш даражаси деярли мутаносиб кўпайиб боришини кўрсатади. Олинган натижалар PV B19га хос бўлган IgG серопозитивликни аниқланиши ўртача донор, болалар, ўспиринлар ва қарияларни ўз ичига олган нисбатан соғлом инсонларнинг ўртача кўрсаткичидан анча юқори.

Олинган натижаларда кузатувдагиларнинг ёши ўсиши билан, ўткир фазада парвовирус инфекциясининг серологик ва генетик маркерларининг аниқлаш даражасидаги фарқларнинг жиддийлиги чизиқли бўлмаган ҳолда ошади. Шунингдек, ўрганилаётган индикаторларнинг ўртача қийматлари ўртасидаги фарқларни шартли равишда таққослаш, текширилган донорларнинг умумий ҳамда ўртача кўрсаткичлари бўйича соғлом ва ҳар бир ёш тоифаси алоҳида кўрсаткичларга эга.

Шуни таъкидлаш керакки, ёш ошиб бориши билан генетик ва серологик маркернинг сезувчанлиги ўзгаради, аммо PV B19 учун хос бўлган IgM сони геномнинг аниқланадиган даражасига нисбатан юқори даражада сақланиб қолади. Натижаларга кўра, IgG ёки IgM синфидаги парвовирусга хос антитаначаларнинг донорлар қонида топилмаганлиги уларда PV B19 инфекцияси йуқлигини англамайди. Бунда қонда PV B19 вируси зарраларини (ДНК) аниқлаш мумкин. Шу билан бир қаторда, сероконверсия пайтида текширилган шартли соғлом одамларнинг қонида баъзан парвовирус геномининг юқори миқдори топилади.

ДНК вирусининг кам концентрацияси ёки донорнинг қонида унинг йуқлиги IgG ёки IgM синфидаги ўзига хос иммуноглобулинларнинг мавжудлиги билан бирга бўлиши мумкин. Шу билан бирга, қонда PV B19 учун IgG ва IgM га эга бўлган шартли соғлом одамларда вирусли юклама

кўпроқ бўлади ва тадқиқотчилар фикрига кўра, инфекцияланган донор қонини трансфузия қилиш орқали юқтириш эҳтимоли бевосита мавжуд бўлган вирусли зарралар концентрациясига боғлиқ.

Кўпгина мамлакатларда донор қони ва унинг таркибий қисмлари PV B19 инфекцияси мавжудлигига ҳали текширилмаган бўлса ҳам, юқоридаги натижалар унинг белгиларини аниқлаш учун донорлик қонини ва унинг таркибий қисмларини скрининг текширувдан ўтказиш зарурлигини тасдиқлайди.

ХУЛОСАЛАР

«Парвовирус В-19 инфекциясини донорларда ва қон тизими касалликлари бўлган беморларда ўрганиш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Гематологик беморларда PV B19 серологик маркерлари ва уларнинг геномини учраш даражаси, шартли соғлом шахсларга нисбатан юқори эканлиги белгиланган.

2. PV B19 IgM ва IgG ни мусбат натижалари сони, шунингдек, ёши катта гуруҳлардаги шартли соғлом шахслар, жумладан донорлар орасида унинг геномини аниқланиш даражаси ўсмирлар ва кичик ёшдаги болаларда тарқалганлигига нисбатан юқорилиги белгиланган;

3. PV B19 серологик маркерларини учраш даражасининг бир мунча юқори кўрсаткичлари, шунингдек гематологик беморлар ўртасида унинг геномини аниқланиши апластик камқонлик ва ўткир миеломонобласт лейкоз билан хасталанган беморларда қайд этилганлиги аниқланган;

4. Тадқиқот натижалари, донорлар қони ва унинг компонентларини PV B19 маркерларининг мавжудлигига албатта тест ўтказиш заруриятини исботлаган.

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

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

РИЗАЕВА ФЕРУЗА АБДУЛХАМИТОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ПАРВОВИРУСНОЙ В-19 ИНФЕКЦИИ У ДОНОРОВ И
БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ**

14.00.29– Гематология и трансфузиология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.4. PhD/Tib730.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии

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

Научный руководитель: **Каримов Хамид Якубович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Ахмедова Муборак Джалиловна**
доктор медицинских наук, профессор

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании разового научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2021 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

Ш.А. Бабаджанова

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

Введение (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рост инфицированности парвовирусом B19 (PV B19), обладающего патогенным действием, приводящее к усугублению течения заболевания в результате повреждения в костном мозге всех гемопоэтических клеток кроветворной системы остается актуальной проблемой системы здравоохранения во всех странах мира. Результаты эпидемиологического исследования показали, что пациенты в тяжелом состоянии, остро нуждающиеся в переливании препаратов, полученных в результате переработки донорской крови, имеют высокий риск заражения PV B19 из-за его устойчивости к любой температуре. В частности, в этом плане, важно отметить «...у пациентов с иммунодефицитом или нарушением эритроидного ростка, весьма характерных для гематологических больных, PV B19 нередко приводит к развитию гемолитической анемии, тромбоцитопении, парциально красноклеточной аплазии костного мозга и других нарушений и осложнений...»⁴. Следовательно, появление таких нежелательных явлений лишь усугубляют течение основного заболевания, повышая его длительность и тяжесть, что определяет необходимость тестирования компонентов крови на наличие PV B19.

В мире проводятся ряд исследований, направленных на совершенствование и повышение эффективности ранней диагностики PV B19 как среди здорового населения, в том числе доноров крови, так и у больных, находящихся в состоянии длительной иммуносупрессии и нуждающихся в переливании компонентов крови. «...Так, наряду с другими особо опасными инфекциями, передающимися при трансфузиях компонентов крови, такими, как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и гепатиты В и С, рекомендуют тестирование донорской крови на наличие PV B19...»⁵. В этой связи, определение частоты встречаемости PV B19 с оценкой распространенности маркеров IgM, IgG и ДНК к парвовирусной B19 инфекции у гематологических больных и среди доноров крови; изучение значимости иммунного ответа к парвовирусной B19 (PV B19) инфекции и выявление особенностей её генетических и серологических маркеров в зависимости от возраста и пола среди гематологических больных и условно-здоровых лиц в нашей республике имеют отдельное значение.

В нашей стране в соответствии с требованиями международных стандартов для развития медицинской сферы, диагностики, профилактики и лечения различных соматических заболеваний определены такие задачи, как «...повысить эффективность, качество и доступность медицинской помощи в стране, а также путем разработки эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации внедрить высокотехнологичные методы

⁴ Duff P. Maternal and Fetal Infections // Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, 2019, 51, 862-919.

⁵ Karafin M.S., Hillyer C.D., Shaz B.H. Transfusion of Plasma and Plasma Derivatives: Plasma, Cryoprecipitate, Albumin, and Immunoglobulins // Hematology: Basic Principles and Practice, 2018, Chapter 115, 1744-1758.

диагностики, лечения, профилактики заболеваний и поддержки здорового образа жизни...»⁶. Реализация этих задач, в результате совершенствования использования современных технологий при разработке профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты возникновения осложнений у гематологических больных, улучшение прогноза течения основного заболевания, выживаемости и излечиваемости пациентов, позволит снизить частоту инвалидизации в результате уменьшения вирусной нагрузки, связанной с парвовирусом В19, получаемой с переливанием компонентов крови.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, способствует реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП за №4947 «О Стратегии действий развития Республики Узбекистан», от 16 марта 2017 года УП за №4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию неотложной медицинской помощи», от 7 декабря 2018 года УП за №5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениях Президента от 20 июня 2017 года ПП за №3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годы», от 4 апреля 2017 года № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию оказания онкологической помощи в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах», а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся деятельности в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Изучение проблемы распространенности инфицированности РV В19 среди различных категорий населения, установление причинно-следственной связи между инфицированием РV В19 и клиническими проявлениями является приоритетным направлением в ряде крупных научно-исследовательских центрах мира (Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, В.В. Белая, А.В. Аксенова, 2015; Н.В. Bernstein, 2017; J. Ding, M.R. Baer, J.R. Hess, A.V. Zimrin, 2018). Ассоциация инфицированности РV В19 с патологией кроветворения и заболеваниями системы крови, а также с нарушениями в иммунной системе, являются предметом исследования как в странах ближнего, так и дальнего зарубежья (А. Влахос, Л. Бланк, Дж.М. Липтон, 2014; Л.Ю. Жукова, А.В. Харчев, О.Л. Колобова, Н.Е. Соколова, А.Н. Тарасенко, 2015; N. Hiro, I. Akira, I. Nahoko, N. Kentaro, S. Chemin, N. Hisaya; K. Mitsuru, H. Masaki, 2017). Воздействие на иммунную систему считают одним из перспективных путей восстановления её нормального функционирования, в том числе и при

⁶ Указ Президента Республики Узбекистан за № УП 5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

терапии вирусных инфекций [Э.А. Каширина, А.А. Рубцова, Н.М. Югай, О.Б. Карабанова, С.Г. Загидуллина, 2016; К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская, Е.А. Пристанскова, В.В. Константинова, Н.В. Сидорова, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева, Е.В. Скоробогатова, 2014; Я.А. Смеликов, 2013).

В то же время, проблема инфицированности доноров, являющихся источником столь необходимого биоматериала для пациентов широкого профиля (M. Karrasch, J. Felber, P.M. Keller, C. Kletta, R. Egerer, J. Bohnert, et al., 2014; M.S. Schampera, K. Schweinzer, H. Abele, K.O. Kagan, R. Klein, I. Rettig, G. Jahn, K. Hamprecht, 2017) в частности, для больных гематологического стационара, до сих пор, далека от своего решения, хотя и предпринимаются попытки повсеместного внедрения общепринятых стандартов диагностики и предупреждения передачи PV B19 от доноров к реципиентам (R. Lara-Medrano, M.F. Martínez-Reséndez, E. Garza-González, A.G. Medina-Torres, A. Camacho-Ortiz, 2016; B. Mayer, F. Depré, F. Ringel, A. Salama, 2017). Вместе с тем, отсутствие единого общепринятого и утвержденного способа контроля и предупреждения распространения инфицирования PV B19 позволяют определить исследования в этом направлении востребованными и актуальными.

Расширение инновационных стратегий и внедрение современных высоких технологий в нашей Республике позволяют направленно подойти к разработке основ доказательной медицины, включающих в себя такие важные аспекты, как разработка эффективных методов профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты возникновения осложнений у гематологических больных, связанной с инфицированием PV B19.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии ППИ-149 «Разработка новых видов лечения и методов дифференцированной терапии и профилактики заболеваний, а так же неблагоприятного влияния факторов окружающей среды, на основе выявления генетического полиморфизма и других детерминант патологических состояний организма человека» (2015-2018 гг.).

Цель исследования – оценка основных клинико-лабораторных особенностей проявлений парвовирусной B19 инфекции у гематологических больных и доноров крови.

Задачи исследования:

Выявить частоту встречаемости парвовирусной B19 (PV B19) инфекции у гематологических больных и доноров крови;

Оценить распространенность маркеров IgM, IgG и ДНК к парвовирусной B19 инфекции у гематологических больных и среди доноров крови;

Изучить значимость иммунного ответа к парвовирусной B19 (PV B19) инфекции у доноров крови и гематологических больных;

Выявить особенности генетических и серологических маркеров парвовирусной В19 (PV В19) инфекции в зависимости от возраста и пола среди больных и условно-здоровых лиц.

Объектом исследования явились в 191 пациента (основная группа) находившиеся под наблюдением в отделении онкогематологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии в 2015-2018 гг. и 385 условно-здоровых лиц (194 детей и подростков, 191 взрослый донор) составившие группу сравнения.

Предметом исследования явилась венозная кровь для определения показателей общего клинического анализа крови, вирусспецифические иммуноглобулины классов G (IgG) и M (IgM) к различным белкам PV В19, выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вирусных частиц PV В19 (генома вируса).

Методы исследований. При выполнении диссертационной работы были использованы следующие методы исследования: стандартные клинико-лабораторные (общий анализ крови и цитологическое исследование крови костного мозга, биохимические анализы крови,), иммуноферментный и молекулярно-генетический (стандартная ПЦР), а также статистические методы обработки полученных результатов.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

у условно здоровых, доноров крови, а также у гематологических больных разного возраста выявлены маркеры парвовирусной инфекции;

впервые определена взаимосвязь распространенности парвовируса В19 у пациентов с различными гематологическими заболеваниями с учетом пола, возраста, длительности заболевания, проводимых лечебных мероприятий и трансфузий;

установлена взаимосвязь между наличием гематологических заболеваний с частотой встречаемости серологических маркеров парвовируса В19 и определением его генома;

доказана необходимость тестирования донорской крови и ее компонентов для определения риска инфицированности парвовирусом В19 и наличия вируса.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, высокая частота выявления серологических маркеров острофазной парвовирусной инфекции и её инфицированности, а также выявляемости генома PV В19 среди доноров в отношении встречаемости данных показателей среди других возрастных групп, обследованных условно-здоровых лиц;

определена частота встречаемости PV В19 среди гематологических больных, превышающая показатели распространенности среди условно-здоровых лиц, а также было выявлено, что наибольшие частоты обнаружения серологических и генетических маркеров присущи пациентам с угнетением кроветворной системы в целом и эритроидного ростка в частности;

определена необходимость тестирования донорской крови на PV B19 с целью предотвращения гемотрансфузий инфицированной крови и ее компонентов и препаратов пациентам с гематологическими заболеваниями.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью использованного в работе теоретического подхода, применением адекватных и высокоспецифичных, современных, взаимодополняющих клинических, лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования, достаточным числом обследованных лиц, точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, а также одобрением выводов полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в установлении взаимосвязи между частотой встречаемости серологических маркеров парвовируса B19 и определением его генома у гематологических больных, с учетом их пола, возраста, длительности заболевания, проводимых лечебных мероприятий и проведением трансфузий.

Практическая значимость результатов исследования обосновывается применением системы мониторинга инфицированности донорской крови и ее компонентов PV B19 в Узбекистане, а также у пациентов со сниженным иммунитетом для раннего выявления парвовирусной инфекции, предотвращения осложнений у пациентов и последующего распространения вируса среди медицинских работников клиники.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов проведенного исследования по изучению основных клинико-лабораторных особенностей проявлений парвовирусной B19 инфекции у гематологических больных и доноров крови:

Утверждены методические рекомендации «Диагностика парвовирусной B19 инфекции среди доноров крови» (утверждено в Министерстве здравоохранения за №8н-д/252 от 01 ноября 2019 г.). Данные рекомендации позволили повысить точность выявления парвовируса B19 в донорской крови и компонентах крови, что способствует увеличению периода ремиссии и общей выживаемости гематологических больных.

Научные результаты по клинико-лабораторным и молекулярно-генетическим особенностям проявлений парвовирусной B19 инфекции у гематологических больных и доноров крови внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в Кашкадарьинский областной многопрофильный медицинский центр и научно-исследовательский институт Вирусологии (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 11 января 2021 года за №8н-з/12). В результате появилась возможность своевременно выявить инфицированность парвовирусом и проводить направленное лечение, для предотвращения развития осложнений у больных, улучшить текущие терапевтические показатели, сократить

продолжительность поддерживающей химиотерапии у пациентов, продлить период ремиссии, и, тем самым, улучшить качество жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 научных конференциях, в том числе 2 зарубежных и 1 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 научных статей, в том числе 4 – в республиканских и 1 – в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики Узбекистан, 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 «**Вопросы изучения парвовирусной инфекции (обзор литературы)**» представлены общие сведения о классификации, особенностях строения, жизненном цикле и особенностях размножения парвовируса В19, особенностях патогенеза парвовирусной инфекции. Также, в данном разделе представлены данные о возможных путях инфицирования, эпидемиологии, клинических формах и проявлениях инфекционных процессов, вызываемых парвовирусом В19, особенностях иммунного статуса у гематологических больных, критериях оценки при инфицировании парвовирусом В19 и методах его профилактики.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования доноров крови и гематологических больных с парвовирусной инфекцией В19**» освещены объекты и методы исследования. Приведены данные о проведенных методах исследования с подробным описанием иммуноферментного анализа (ИФА), стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и статистического анализа.

В исследование включены 191 пациент, наблюдавшиеся в онкогематологическом отделении РСНПМЦГ за период с 2015 по 2018 гг. и 385 условно-здоровых лиц (194 – дети и подростки и 191 - взрослые доноры). Все обследованные лица распределены на группы: I группу (n=385) составили условно-здоровые лица; далее в зависимости от нозологии во II группу (n=36) вошли пациенты с апластической анемией (АА); в III группу (n=16) – с наследственной (врожденной) гемолитической анемией (НГА); в

IV группу (n=48) – с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ); в V группу (n=14) – с острым миелонобластным (ОММЛ); в VI группу (n=77) – с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Кроме того, для определения различий по возрасту I группа была разделена: I подгруппу (n=80) – дети до 3,5 лет; II подгруппу (n=65) – дети и подростки в возрасте от 3,5 до 12 лет; III подгруппу (n=49) – подростки, юноши и девушки в возрасте от 12 до 18 лет; IV подгруппу (n=90) – взрослые от 18 до 35 лет (доноры); V подгруппу (n=61) – взрослые от 35 до 50 лет (доноры); VI подгруппу (n=40) – взрослые от 50 до 60 лет (доноры).

С помощью ИФА - определяли вирусспецифические иммуноглобулины классов M и G к различным белкам PV B19, с использованием коммерческих тест-систем, для определения титров IgM и IgG к PV B19 «tescomWell Parvovirus B19 IgG и tescom Well Parvovirus B19 IgM», согласно инструкции производителя (Mikrogen Diagnostik, Германия), с реализацией твердофазного двухступенчатого непрямого метода ИФА (Д.С. Тихомиров, 2009; В.В. Меньшикова., 2012; Е.В. Филатова, Н.В. Зубкова, В.В. Анастасиев, 2013) с измерением на микропланшетном фотометре MR96 (Mindray, Китай)).

Стандартная ПЦР включала оценку выделенной геномой ДНК парвовируса с использованием горизонтального электрофореза («ДНК-технология», Россия) и регистрацией результатов с помощью видеосистемы, подключенной к компьютеру.

Статистическую обработку полученных данных по генотипированию полиморфных участков цитокинов проводили при помощи online – статистического калькулятора <http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>. В качестве статистических критериев были использованы: Критерий хи квадрат Пирсона (χ^2), значения относительного риска (ОР или по-английски relative risk (RR)), показателя отношения шансов odds ratio (OR) и его 95% доверительного интервала (95%ДИ). Критерием статистической достоверности служило значение $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторные особенности проявлений и частота встречаемости парвовирусной B19 инфекции у гематологических больных и доноров крови»** представлены результаты исследования особенностей выявляемости маркеров парвовирусной инфекции у гематологических больных, клинические и иммуногенетические аспекты парвовирусной инфекции B19 в исследованной популяционной выборке.

В проведенном исследовании частоты выявления серопозитивных лиц по IgM среди пациентов гематологических отделений клиники РСНПМЦГ были выявлены определенные различия в выраженности как специфичного к парвовирусу B19 серологического ответа, так и выявляемости генетических маркеров у пациентов с различными гематологическими заболеваниями.

Так, среди лиц с АА, доля пациентов, у которых был обнаружен положительный ответ на специфичный к PV B19 IgM, превышал таковую долю серопозитивных лиц среди условно-здоровых лиц в среднем в 2,9 раз,

при этом у лиц мужского и женского пола не было выявлено значимых различий в частоте выявления данного маркера среди лиц с АА, в сравнении с группой контроля.

В то же время, по сравнению с условно-здоровыми лицами, частота выявления положительных ответов по IgM к PV В19 среди пациентов с НГА была выше в 2,1 раза, при этом среди женщин частота выявления данного показателя превышала в 2,4 раза, относительно контрольной группы, среди мужчин с НГА – в 1,9 раз, что свидетельствует об отсутствии значительных гендерных различий между III и I группами, а имеющиеся отличия обусловлены небольшим размером выборки.

В то же время, частота встречаемости серопозитивных по специфичному к PV В19 IgM пациентов в группе больных с ОМЛ была в 2,2 раза выше, по сравнению с контрольной группой. Причем, как среди мужской, так и женской половины пациентов с ОМЛ данный маркер (IgM к PV В19) встречался в 2,2 раза чаще, относительно значений популяционной группы (смотрите Рисунок 1).

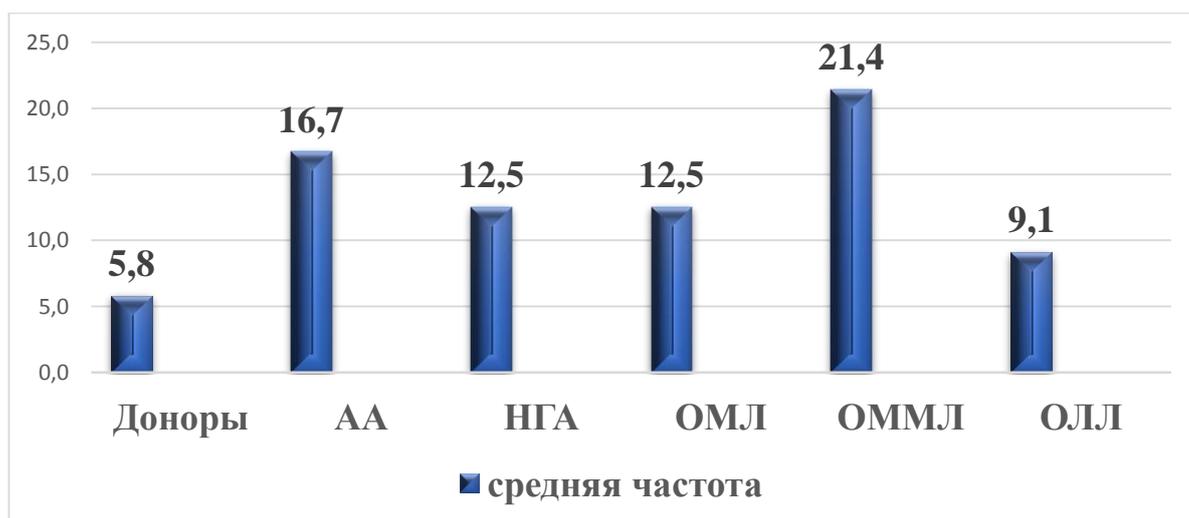


Рис. 1. Исследование частоты выявления серопозитивных по специфичному к парвовирусу В19 IgM, сыворотки крови среди гематологических больных

Доля пациентов с ОММЛ, у которых были выявлены положительные результаты тестирования на специфичный к PV В19 IgM в 3,7 раза превышала долю серопозитивных по данному показателю условно-здоровых лиц.

При этом, среди мужчин с ОММЛ выявляемость данного серологического маркера, по сравнению с контрольной группой была выше в 3,5 раза, незначительно отличаясь от женщин - пациенток с ОММЛ, среди которых частота выявления IgM к PV В19 была выше в 3,8 раза, что свидетельствует об отсутствии существенных различий при сравнении больных ОЛЛ мужского и женского пола с группой контроля.

В то же время, было заметно, что доля серопозитивных по IgM к PV В19 больных с НГА в III группе имеет незначимо меньшие значения, чем среди

пациентов с АА, составляя 74,9% ($\chi^2=0,15$; RR=0,79; OR=0,71; 95% ДИ (CI): 0,13-4,00) от величины частоты встречаемости положительных результатов тестирования по данному маркеру во II группе (смотрите Таблицу 1).

При исследовании частоты обнаружения парвовируса В19 у больных с ОМЛ было установлено, что выявляемость IgM к PV В19 у пациентов данной группы была выше, чем у условно-здоровых лиц в 2,34 раза ($\chi^2=2,31$; RR=1,87; OR=2,34; 95% ДИ (CI); 0,82- 6,68) (смотрите Таблицу 1), при отсутствии гендерных различий по степени обнаружения изучаемого показателя.

Таблица 1.

Сравнительный анализ частоты выявления серопозитивных по специфичному к парвовирусу В19 IgM, сыворотки крови среди гематологических больных, по сравнению с группой контроля

мар- кер	В среднем «+»		χ^2	RR	OR	95% ДИ (CI)
	Доноры, n=191	II) АА, n=36				
IgM к PV В19	11 (5,8%)	6 (16,7%) *	4,22	2,47	3,27	1,13 - 9,51
	Доноры, n=191	НГА, n=16	0,92	2,13	2,34	0,47-11,60
	11 (5,8%)	2 (12,5%)				
	Доноры, n=191	ОМЛ, n=48	2,31	1,87	2,34	0,82- 6,68
	11 (5,8%)	6 (12,5%)				
	Доноры, n=191	V) ОММЛ, n=14	3,47	3,72	4,46	1,09-18,36
	11 (5,8%)	3 (21,4%) *				
	Доноры, n=191	ОЛЛ, n=77	0,92	1,39	1,64	0,61- 4,39
	11 (5,8%)	7 (9,1%)				
	Доноры, n=191	Больные, n=191	5,43	1,43	2,35	1,12- 4,95
	11 (5,8%)	24 (12,6%) *				

Примечание: χ^2 - Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие;

*- статистически достоверно относительно группы контроля (доноров).

Сравнение исследуемых групп пациентов гематологического стационара с различными диагнозами показало различия в степени выявления специфичного к PV В19 IgM. Так, наиболее высокие показатели частот выявления положительных результатов тестирования по специфичному к PV В19 IgM были обнаружены среди пациентов с АА и среди больных с ОММЛ, однако в последнем случае это может быть объяснено недостаточным размером исследуемой выборки.

Результаты анализа распределения частот выявления серопозитивных по специфичному к PV В19 IgM среди условно-здоровых доноров и больных с АА представленные в таблице 1 показали, что встречаемость изучаемого серологического маркера была статистически значимо, в 2,9 раз выше во II

группе среди пациентов с АА ($\chi^2=4,22$; RR=2,47; OR=3,27; 95% ДИ (CI)= 1,13 – 9,51).

Среди пациентов с НГА, как среди больных с ОМЛ встречаемость серопозитивных по специфичному к В19 IgM в 2,2 раза превышала значения данного показателя в группе контроля, что, однако не было статистически достоверным ($\chi^2=0,92$; RR=2,13; OR=2,34; 95% ДИ (CI)= 0,47-11,60) и ($\chi^2=2,31$; RR =1,87; OR=2,34; 95% ДИ (CI)= 0,82-6,68).

При этом среди больных с ОММЛ выявляемость данного маркера статистически достоверно в 3,7 раз превышала его частоту обнаружения в контрольной выборке ($\chi^2=3,47$; RR=3,72; OR=4,46; 95% ДИ (CI)= 1,09-18,36).

В VI группе среди пациентов с ОЛЛ не было отмечено статистически значимого преобладания частоты обнаружения серопозитивных по IgM к PV В19 больных с ОЛЛ, которая статистически незначимо в 1,6 раза превышала долю условно-здоровых доноров, у которых также были выявлены положительные результаты тестирования по данному серологическому маркеру ($\chi^2=0,92$; RR=1,39; OR=1,64; 95% ДИ (CI)=0,61-4,39). Однако, в среднем среди пациентов гематологического стационара частота выявления серопозитивных по IgM к PV В19 больных статистически значимо, в 2,2 раза превышала частоту обнаружения положительных результатов тестирования по данному показателю в контрольной группе ($\chi^2=5,43$; RR=1,43; OR=2,35; 95% ДИ (CI): 1,12- 4,95).

Встречаемость серопозитивных по IgM к PV В19 среди пациентов с НГА во II группе была статистически незначимо на 4,2% ниже, чем частота выявления данного маркера среди пациентов с АА ($\chi^2=0,15$; RR=0,79; OR=0,71; 95% ДИ (CI): 0,13-4,00).

Величина доли серопозитивных по IgM к PV В19 среди пациентов с ОМЛ в IV группе, относительно аналогичной доли больных с НГА не имела статистически значимых отличий, находясь практически на одном уровне ($\chi^2=0,29$; RR=0,86; OR=0,71; 95% ДИ (CI): 0,21-2,43), в то время в V группе доля таких больных с ОММЛ была уже на 8,9% выше, чем среди пациентов с ОМЛ в IV группе, что не являлось статистически достоверным различием ($\chi^2=0,15$; RR=1,24; OR=1,36; 95% ДИ (CI): 0,29-6,42). При этом встречаемость серопозитивных больных с ОЛЛ в VI была статистически незначимо ниже на 2,4%, чем среди больных с ОММЛ в VI группе ($\chi^2=1,31$; RR=0,77; OR=0,50; 95% ДИ (CI): 0,16-1,61).

Было также проведено исследование особенностей частоты распространенности серопозитивных по специфичному к PV В19 IgG лиц, среди пациентов гематологического стационара (смотрите Рисунок 2).

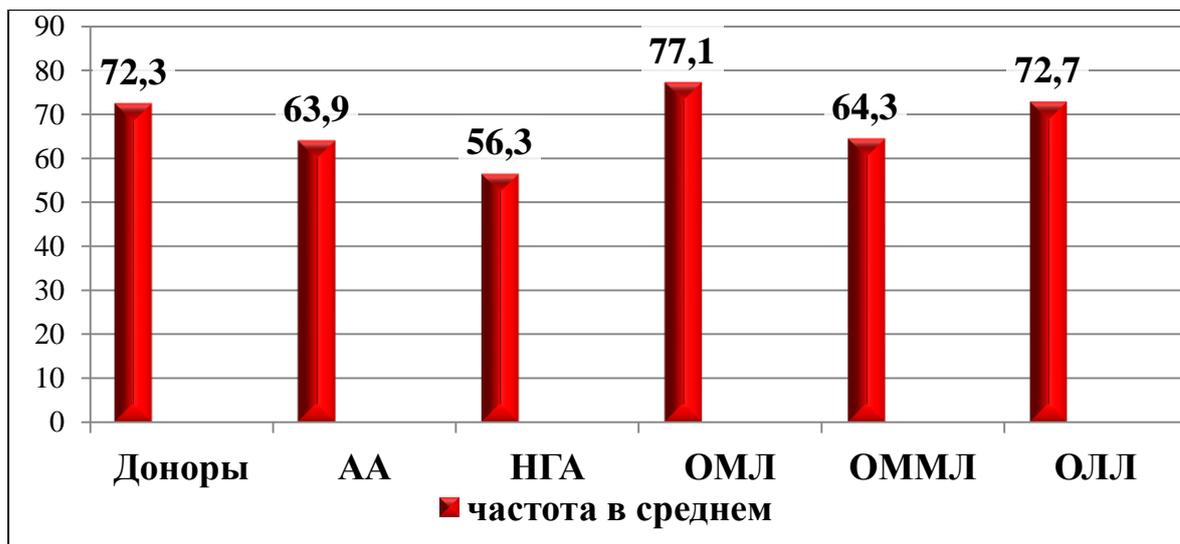


Рис. 2. Исследование частот выявления серопозитивных по специфичному к парвовирусу В19 IgG сыворотки крови, гематологических больных

Из представленных на рисунке 2 данных видно, что сравнение с контрольной группой не выявлено значительных различий в группах гематологических больных в уровне выявляемости серологического маркера – индикатора инфицированности парвовирусной инфекцией.

Результаты проведенного анализа статистической значимости различий в частоте специфичного к IgG к парвовирусу В19 между группами больных гематологического стационара и условно-здоровых доноров изложенные в таблице 2, также свидетельствуют о наличии статистически значимых различий.

В среднем среди пациентов гематологического профиля, наблюдавшихся в клинике РСНПМЦГ частота выявления специфичного к парвовирусу В19, крайне незначительна и статистически незначимо отличалась от ее значения среди условно-здоровых лиц в популяционной выборке ($\chi^2=0,28$; RR=0,95; OR=0,90; 95% ДИ (CI): 0,58-1,41) (смотрите Таблицу 2).

Более равномерное, чем среди условно-здоровых лиц распределение частоты выявления между группами с различными гематологическими диагнозами, имеющими широкие возрастные диапазоны, может быть связано с большим значением гемотрансмиссивного пути в инфицировании PV В19 пациентов гематологического стационара, в отличие от условно-здоровых лиц, у которых преобладает или не имеет такого значимого влияния как у гематологических больных воздушно-капельный путь заражения.

Таблица 2.

Сравнительный анализ частоты выявления серопозитивных по специфичному к парвовирусу В19 IgG, сыворотки крови среди гематологических больных, по сравнению с группой контроля

маркер	Больные		χ^2	RR	OR	95% ДИ (CI)
	I) доноры, n=191	II) АА, n=36				
IgG к PV В19	138 (72,3%)	23 (63,9%)	0,993	0,73	0,68	0,32-1,44
	I) доноры, n=191	III) НГА, n=16	1,712	0,53	0,49	0,18-1,39
	138 (72,3%)	9 (56,3%)				
	I) доноры, n=191	IV) ОМЛ, n=48	0,468	1,23	1,29	0,61-2,72
	138 (72,3%)	37 (77,1%)				
	I) доноры, n=191	V) ОММЛ, n=14	0,391	0,71	0,69	0,22-2,16
	138 (72,3%)	9 (64,3%)				
	I) доноры, n=191	VI) ОЛЛ, n=77	0,006	1,02	1,02	0,57-1,85
	138 (72,3%)	56 (72,7%)				
	I) доноры, n=191	Больные, n=191	0,282	0,95	0,90	0,58-1,41
	138 (72,3%)	134 (70,2%)				

Примечание: χ^2 - Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие.

Данное обстоятельство подтверждает необходимость внедрения в трансфузиологи-ческую практику республики обязательных исследований донорской крови на наличие PV В19, так как в число основных потребителей препаратов крови и ее компонентов входят больные гематологического стационара.

Также, был проведен сравнительный анализ выявляемости серологических маркеров PV В19, характеризующих степень инфицированности и частоту встречаемости острофазной парвовирусной инфекции среди гематологических больных (смотрите Таблицу 3).

Так, если частота обнаружения специфичного к PV В19 IgG среди условно-здоровых доноров была статистически значимо выше, чем специфичного IgM в 12,5 раз ($\chi^2=201,2$; RR=4,072; OR=42,6; 95% ДИ (CI)% 21,45-84,63), то у гематологических больных данное соотношение широко варьировало в зависимости от имеющегося у них заболевания.

В частности, у больных с АА встречаемость основного специфического серологического маркера инфицированности парвовирусной инфекции – IgG статистически достоверно в 3,8 раз превышала частоту выявления IgM к PV В19 ($\chi^2=17,54$; RR =2,623; OR =8,846; 95% ДИ (CI)% 2,92-26,83), а у больных с НГА – статистически значимо 4,5 раз ($\chi^2=7,20$; RR=2,46; OR=9,00; 95% ДИ (CI): 1,52-53,41).

Таблица 3.

Соотношение частоты выявления генома парвовируса В19 и серопозитивных по специфичному к нему IgM лиц, среди гематологических больных

Группы		IgM			Геном			χ^2	RR	OR	95% ДИ (CI)
		n	«+»		n	«+»					
№	Состав		abs	%		Abs	%				
I	доноры	191	11	5,8	41	6	14,6	3,30	2,17	2,81	0,97-8,09
IV	ОМЛ	48	6	12,5	16	2	12,5	0,00	1,00	1,00	0,18-5,53
VI	ОЛЛ	77	7	9,1	22	3	13,6	0,36	1,41	1,58	0,37-6,69
В среднем в IV и VI группах		125	13	10,5	38	5	13,2	0,13	1,22	1,31	0,43-3,93
В среднем		191	24	12,6	50	5	10,0	0,26	0,812	0,77	0,28-2,14

Примечание: χ^2 - Критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие.

Проведенный анализ выявляемости генома парвовируса В19 по отношению к степени обнаружения серологического маркера острофазной парвовирусной инфекции, т.е. специфичного к PV В19 IgM обнаружил определенные отличия в величине данного показателя по сравнению с условно здоровыми лицами и между группами гематологических больных с различными нозологиями.

Так, соотношение частот обнаружения серологического и генетического маркера у условно-здоровых доноров имело различие, по сравнению с его значениями у гематологических больных. Так, если частота обнаружения генетического маркера PV В19 среди доноров была статистически незначимо выше в 2,5 раз, чем частота выявления специфичного IgM.

Среди пациентов с АА и у больных с НГА соответственно геном PV В19 не был обнаружен, в то время как, среди пациентов во II и III группах значения частоты выявления серологического маркера острофазной парвовирусной инфекции – IgM составили 16,7% и 18,8% соответственно. Среди пациентов с ОМЛ частоты выявления генетического и серологического маркера острофазной инфекции находились на одном уровне и составили 12,5% от общей численности подгруппы были выявлены в 12,5% случаев ($\chi^2=0.000$; RR=1.000; OR=1.000; 95% ДИ (CI): 0.181-5.534) (смотрите Таблицу 4).

Таблица 4.

Соотношение частоты выявления генома парвовируса В19 и серопозитивных по специфичному к нему иммуноглобулина IgG лиц среди гематологических больных

Группы		IgG			Геном			χ^2	RR	OR	95% ДИ (CI):
		n	«+»		n	«+»					
№	Состав		abs	%		abs	%				
I	доноры	191	138	72,3	41	6	14,6*	48,24	0,11	0,07	0,03-0,17
IV	ОМЛ	48	37	77,1	16	2	12,5*	21,91	0,09	0,04	0,01-0,22
VI	ОЛЛ	77	56	72,7	22	3	13,6*	25,81	0,11	0,06	0,02-0,22
В сред нем:	в IV и VI гр,	125	93	74,4	38	5	13,2*	47,44	0,10	0,05	0,02-0,15
	среди всех ¹	191	134	70,2	50	5	10,0*	63,05	0,08	0,05	0,02-0,13

Примечание: χ^2 - Критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие; ¹ – среди всех гематологических больных, * - статистически достоверно относительно доли пациентов серопозитивных по специфичному к PV B19 IgG.

Среди больных с ОММЛ у 28,6% были выявлены специфические к парвовирусу B19 иммуноглобулины класса М, однако тестирование на генетические маркеры ПЦР-методом не выявило положительных по данному показателю пациентов, что возможно связано с небольшой численностью выборки пациентов с данной нозологией. Тестирование пациентов с ОЛЛ на серологические и генетические маркеры установило, что частота выявления генома PV B19 статистически незначимо превалировала, по сравнению с выявляемостью специфичного к нему IgM ($\chi^2=0.365$; RR=1.405; OR=1.579; 95% ДИ (CI): 0.372-6.694).

В среднем, среди больных IV и VI групп, частота выявления генома, также крайне несущественно и статистически незначимо превалировала относительно частоты обнаружения серологического маркера острофазной инфекции вызываемой PV B19 ($\chi^2=0.134$; RR=1.221; OR=1.305; 95% ДИ (CI): 0.434-3.930).

При этом, в целом, среди пациентов с гематологическими заболеваниями, частоты выявления генетического и серологического маркеров не имели значимых и существенных отличий. Так, частота выявления генома PV B19 крайне несущественно и статистически незначимо уступала значениям частоты обнаружения специфичного к нему IgM ($\chi^2=0,26$; RR=0,812; OR=0,77; 95% ДИ (CI): 0,28-2.14).

Сравнительный анализ частот выявления генома PV B19 и специфичного к нему IgG также выявил определенные различия. Следует отметить, что выявляемость серопозитивных по специфичному к PV B19 IgG значительно превосходила по своей величине долю обследуемых лиц, у которых был обнаружен геном PV B19 (смотрите Таблицу 4).

Так, сравнение частот обнаружения генома PV B19 к частоте выявления серологического маркера инфицированности парвовирусной инфекцией среди гематологических больных показало, что значения

выявления специфичного IgG находились на значимо более высоких уровнях и шансы их обнаружения были выше, по сравнению с вероятностью выявления генома PV B19.

Частоты выявления генома PV B19 среди условно-здоровых доноров были в 4,95 раз или на 57,7% статистически значимо ниже, чем частота обнаружения серологического маркера в этой же контрольной группе ($\chi^2=48.236$; RR=0.105; OR=0.066; 95% ДИ (CI): 0.026-0.166).

При этом у пациентов с ОМЛ генетический маркер PV B19 встречался в 6,17 раза реже, чем серологический индикатор инфицированности парвовирусной инфекцией – IgG ($\chi^2=21.905$; RR=0.092; OR=0.042; 95% ДИ (CI): 0.008-0.216). Среди больных с ОЛЛ геном PV B19 был выявлен в 5,34 раза реже, по сравнению с частотой выявления специфичного к нему IgG ($\chi^2=25.812$; RR=0.107; OR=0.059; 95% ДИ (CI): 0.016-0.221).

Сравнение усредненных значений IV и VI групп также демонстрирует преобладание значений частот выявления серопозитивных по специфичному к PV B19 IgG лиц к частоте встречаемости его генома, который был выявлен статистически значимо реже в 5,6 раза ($\chi^2=47.438$; RR=0.100; OR=0.052; 95% ДИ (CI): 0.019-0.145). Данные соотношения коррелируют с ситуацией среди всех обследованных гематологических больных клиники РСНПМЦГ, в целом, у которых частота выявления генома парвовируса была в 7,1 раза ниже, чем частота обнаружения IgG к PV B19 ($\chi^2=63,05$; RR=0,08; OR=0,05; 95% ДИ (CI): 0,02-0,13).

На рисунке 3 отображены значения частот выявления основных исследуемых в данной работе серологических и генетических маркеров.



Рис. 3. Частоты выявления серологических и генетических маркеров у пациентов с гематологическими заболеваниями

В целом, по представленным выше и на рисунке 3 данным, необходимо отметить доминирование значений выявляемости индикатора инфицированности парвовирусной инфекции как среди условно-здоровых доноров, так и среди гематологических больных. При этом, также можно

проследить различия в соотношении выявления серологического и генетического маркера острофазной парвовирусной инфекции.

Анализ значений показателей выявления среди пациентов с ОМЛ и ОЛЛ показал, что среди пациентов IV и VI групп серологический маркер острофазной парвовирусной инфекции был выявлен в 1,36 раза чаще, чем частота выявления показателя инфицированности парвовирусной инфекцией.

Это связано с тем, что при сравнении усредненных показателей пациентов всех нозологических групп гематологического стационара необходимо учитывать, что не у всех из них был выявлен геном PV B19. Также было замечено, что среди пациентов с ОМЛ выявляемость обоих типов серологических маркеров находилась практически на одном уровне.

Наряду с этим, были исследованы частоты выявления маркёров парвовирусной инфекции в контрольной группе.

Исследование на частоту выявления серопозитивных по IgM лиц среди обследованных условно-здоровых лиц при разделении по полу выявило незначительные отличия в частотах распределения встречаемости острофазного серологического маркера парвовирусной инфекции (смотрите Рисунок 4).

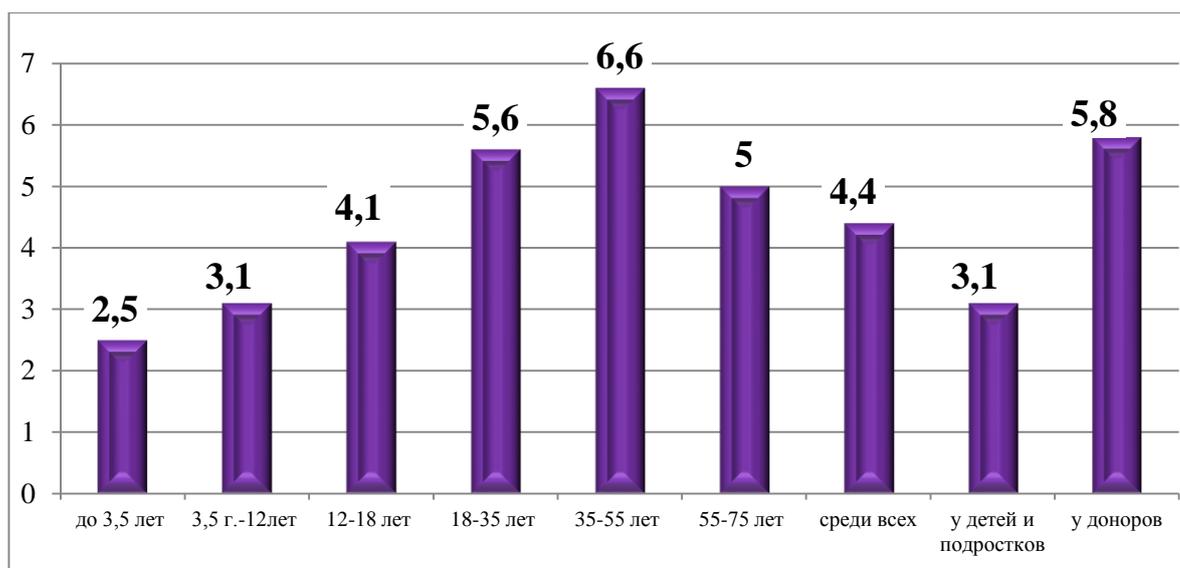


Рис. 4. Исследование частоты выявления IgM к парвовирусу B19, сыворотки крови у условно-здоровых лиц

При этом в возрастной группе лиц 35-55 лет, в отличие от подростковой группы в возрастном диапазоне от 12 до 18 лет, серопозитивные по IgM лица были выявлены в 1,6 раза чаще, а среди мужчин данной возрастной группы почти в 1,9 раза, чем среди 12-18 летних подростков-мальчиков и юношей и в 1,4 раза чаще по сравнению с подростками-девочками и девушками в возрасте от 12 до 18 лет. Относительно же детей от 3,5 до 12 лет у взрослых обследованных доноров 35-55 лет показатели выявляемости специфичного к парвовирусу IgM были гораздо выше: в 2,1 раза в среднем – без разделения по полу, причем среди лиц мужского пола по сравнению с мальчиками в 2,3

раза, а среди женщин V подгруппы, по сравнению с девочками II подгруппы в 2,0 раза соответственно.

В старшей возрастной группе среди условно-здоровых лиц старше 55 лет вероятность обнаружения положительного результата на специфичный к PV B19 IgM незначительно отличалась от данных полученных у лиц в возрасте 35-55 лет: у мужчин в VI подгруппе была несущественно в 1,4 раза выше, как и у 55-60 летних женщин у которых была незначительно – в 1,2 раза ниже, а также при сравнении данных величин без гендерной дифференциации – в 1,3 раза ниже, относительно соответствующих значений в V подгруппе.

Из полученных результатов следует, что показатели выявляемости в трех данных возрастных группах, охватывающих период от 35-55 и 55-60 лет существенно не изменялись и различия в величине изучаемого показателя находилась в приведенных выше пределах.

Как видно, из приведенных показателей обнаруженные различия по полу в уровне показателя активации парвовирусной были более выражены при сравнении наиболее старших и младших возрастных групп, возможно отражающие гендерные особенности иммунной системы, а также степень контактирования с парвовирусной инфекцией, что связано с путями передачи и особенностями поведения в различных возрастных диапазонах. Все это, однако, может иметь значение при оценке показателя инфицированности возрастных групп, относимых к донорам.

Таким образом, анализ полученных результатов выявил определенную зависимость в изменении степени выявления индикатора острофазной парвовирусной инфекции. Так, установлено, что наиболее низкая частота обнаружения наблюдалась у детей до 3,5 лет, что согласуется с литературными данными. При этом, частота выявления серологических маркеров в более старших возрастных группах неуклонно возрастала, о чем свидетельствуют возрастающая частота выявления положительных результатов по специфичному к PV B19 IgM в более старших возрастных группах. При этом максимальные показатели выявляемости среди условно-здоровых лиц приходились на возрастные диапазоны от 18-35, 35-55 и 55-60 лет, которые были отобраны из числа доноров. Данный возрастной диапазон наиболее оптимально соответствует требованиям, предъявляемым к донорам. В целом, эти данные коррелируют с результатами полученными другими авторами.

У детей младшего возраста частота встречаемости рассматриваемого в данном разделе серологического острофазного маркера на порядок ниже, чем в более старших группах, что может быть обусловлено более низкой степенью инфицированности PV B19, что в свою очередь связано и с меньшим количеством контактов с данным инфекционным агентом и более низкой, чем у лиц более старшего возраста антигенной нагрузкой, так и с незрелостью иммунной системы.

У детей от 3,5 до 12 лет частота выявления положительного ответа при исследовании на специфические к парвовирусу B19 антитела класса G (IgG)

была статистически незначимо на 0,5% выше среди мальчиков ($\chi^2=0,002$; RR=0,99; OR=0,98; 95% ДИ (CI): 0,36-2,67). У подростков, юношей и девушек в возрасте от 12 до 18 лет выявляемость изучаемого индикатора была незначительно в 1,1 раза выше у лиц женского пола ($\chi^2=0,20$; RR=1,14; OR=1,29; 95% ДИ (CI): 0,42-4,0) (смотрите Рисунок 5).

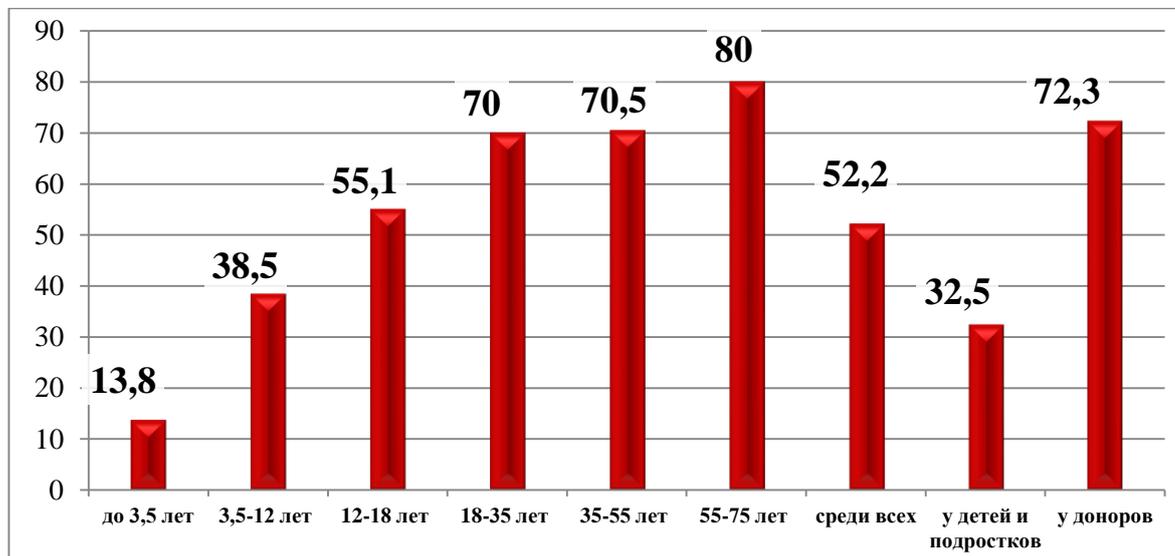


Рис. 5. Исследование уровня IgG к парвовирусу В19, сыворотки крови у условно-здоровых лиц

В среднем среди всех условно-здоровых лиц различия в частоте выявления были крайне несущественными и статистически недостоверными с незначительным превалированием значений изучаемого показателя среди лиц женского пола ($\chi^2=0,17$; RR=1,04; OR=1,09; 95% ДИ (CI): 0,73-1,62).

В среднем, среди взрослой части условно-здоровых лиц, состоящих из доноров, в целом, можно было наблюдать ситуацию характерную и для всех условно-здоровых лиц в целом, т.е. крайне незначительное и статистически незначимое преобладание частоты встречаемости положительных результатов тестирования по IgG к PV В19 среди доноров-женщин ($\chi^2=0,04$; RR=1,03; OR=1,06; 95% ДИ (CI): 0,56-2,01).

Если рассматривать возрастные различия в выявляемости изучаемого маркера инфицированности PV В19, то можно отметить, что специфические антитела класса IgG к парвовирусу реже всего определялись у детей до 3,5 лет.

В среднем в V подгруппе частота выявления IgG к PV В19 крайне незначительно на 0,7%, превышала её величину в IV подгруппе, практически находясь на одном уровне ($\chi^2=0,004$; RR =1,01 ; OR=1,02; 95% ДИ (CI): 0,50-2,09) (смотрите Таблицу 6). По сравнению с мальчиками-подростками и юношами возрасте 12-18 лет у мужчин 35-55 лет, изучаемый показатель (IgG к PV В19) встречался в 1,5 раза чаще, а по сравнению с мальчиками 3,5-12 лет и до 3,5 лет – в 2,0 и 5,9 раза ($\chi^2=29,30$; RR =5,25; OR=23,10; 95% ДИ (CI): 6,25-85,35) соответственно.

Таблица 6.

Сравнительный анализ частот распределения серопозитивных по специфичному к парвовирусу B19 IgG, условно-здоровых лиц среди различных подгрупп и возрастных категорий в популяционной выборке

Дети и подростки, n=194		Доноры (Взрослые), n=191		χ^2	RR	OR	95% ДИ (CI)
abs: 63	32,47%	abs: 138*	72,3%	62,79	2,38	5,41	3,499-8,38
В среднем у усл.-здоровых, n=385		Доноры (Взрослые), n=191					
abs: 201	52,2%	abs: 138*	72,3%	21,78	1,82	2,38	1,64-3,47
Дети и подростки, n=194		В среднем у усл.-здоровых, n=385					
abs: 63	32,47%	abs: 201*	52,2%	20,60	1,30	2,27	1,58-3,26

Примечание: n – всего в группе (подгруппе); abs – число положительных по данному маркеру (абсолютные величины).

У женщин 35-55 лет данный показатель был выявлен более чем в 1,1 раза чаще, чем среди девочек подростков и девушек 12-18 лет и в 1,7 и 4,5 раза чаще, по сравнению с девочками 3,5-12 лет и младше 3,5 лет ($\chi^2=21,43$; RR =3,14; OR=11,00; 95% ДИ (CI): 3,61-33,52) соответственно. В среднем, без разделения по полу, в V подгруппе частота выявления положительных результатов тестирования на специфичный к PV B19 IgG в 5,1 раза превышала его значения в I подгруппе ($\chi^2=49,60$; RR =3,85; OR=15,00; 95% ДИ (CI): 6,46-34,75).

По сравнению со значениями частоты выявления положительных значений IgG к PV B19 среди мальчиков от 3,5 до 12 лет и младше 3,5 лет, у мужчин в возрасте 55-60 лет титр IgG к парвовирусу B19 был выше в 1,9 и в 5,6 раза ($\chi^2=21,07$; RR=5,60; OR=6,90; 95% ДИ (CI): 2,58-18,46) соответственно, а среди женщин 55-60 лет выявляемость изучаемого показателя превышала величину данного показателя у девочек 3,5-12 лет и до 3,5 лет в 2,2 и 6,0 раз ($\chi^2=32,06$; RR=9,75; OR=36,00; 95% ДИ (CI): 8,06-160,85) соответственно. В целом, без гендерной дифференциации доля серопозитивных по IgG к PV B19 в VI группе в 2,1 и в 5,8 раз ($\chi^2=52,49$; RR=7,16; OR=25,09; 95% ДИ (CI): 9,21-68,38) превышала долю положительных по данному маркеру условно-здоровых детей II и I групп.

Анализ представленных данных инфицированности парвовирусом, согласно изученному серологическому показателю, свидетельствует о том, что если в группе детей от 3,5 до 12 лет инфицированность была больше, чем у детей до 3,5 лет в 2,8 раз или на 16,5 раза, то уже среди 12-18 летних обследуемых, выявляемость положительных результатов по данному показателю была выше, чем у детей 3,5-12 лет в 1,5 раз или на 12,1 раза, т.е. наблюдалось почти выраженное уменьшение в выявляемости исследуемого серологического показателя инфицированности парвовирусной инфекции.

Величина разрыва в значениях частоты выявления IgG к PV B19 между предыдущей более младшей подростковой группой 12-18 лет и более

старшей 18-35 лет не имела существенных различий по сравнению с разрывом между 35-55 и 18-35 летних, как и по сравнению с различием в выявляемости исследуемого показателя между 12-18 летних подростков юношей и девушек и 3,5-12 летних детей, что указывает на равномерное увеличение частоты обнаружения специфичного к PV B19 IgG и отсутствии нарастания в динамике увеличения между более старшими группами в отличие от различий между наиболее младшими возрастными группами – до 3,5 лет и от 3,5 до 12 лет. При этом в наиболее старшей возрастной группе не было отмечено нарастания степени обнаружения рассматриваемого в данном разделе серологического индикатора инфицированности IgG к парвовирусу.

Более того, можно было отметить крайне несущественную, практически незаметную тенденцию к ее уменьшению, что возможно было связано как с уменьшением различного рода контактов и связанную с этим более низкую вероятность повторного инфицирования, получением отдельными лицами противовирусного лечения в связи с выявлением различных заболеваний, а также в профилактических целях и в определенной степени с естественной убылью населения среди людей старшего и пожилого возраста. Однако, все эти вышеуказанные факторы были не способны оказывать какое-либо значимое воздействие на эпидемиологическую ситуацию в целом.

Представленная выше картина частот распределения положительных результатов по специфичному к PV B19 IgG, свидетельствует о наличии почти прямо пропорциональной прогрессии степени обнаружения данного показателя среди лиц детского возраста в зависимости от увеличения возраста обследуемых. Из представленных данных видно, что частоты выявления серопозитивных по специфичному к PV B19 IgG в среднем у доноров были заметно выше, чем в среднем по выборке условно-здоровых лиц, в число которых входили как доноры, так и дети подростки и обследуемые лица пожилого возраста.

Исходя из полученных результатов можно проследить определенную закономерность: с увеличением возрастной категории обследуемых наблюдается нелинейное, но, тем не менее, увеличение выраженности различий в уровне выявляемости серологического и генетического маркеров острофазной парвовирусной инфекции, а также сглаживание различий между усредненными значениям изучаемого показателя по выборке условно-здоровых в целом и усредненными значениями обследуемых доноров и каждой возрастной категории по отдельности.

Необходимо отметить, что с увеличением возраста выявляемость как генетического, так серологического маркера изменяется, однако, частота выявления специфичных к PV B19 иммуноглобулинов класса M остается на более высоком уровне, чем выявляемость генома.

По данным авторов отсутствие в крови доноров специфичных к парвовирусу антител класса IgG или IgM не свидетельствует об отсутствии инфицированности донора, у которых в это же время можно обнаружить вирусные частицы (ДНК) PV B19 в крови. Более того, в период сероконверсии, в крови обследуемых условно-здоровых лиц может быть

выявлена высокая концентрация генома парвовируса. Также, напротив низкие концентрации ДНК вируса или его отсутствие в крови донора могут сопровождаться присутствием специфических иммуноглобулинов как G, так и M класса. В то же время, имеется мнение, что у условно-здоровых лиц, у которых в крови присутствуют IgG и IgM к PV B19 имеют более высокую вирусную нагрузку, причем по данным исследователей вероятность инфицирования реципиента при переливании инфицированной донорской крови, может напрямую зависеть от концентрации, присутствующих в ней вирусных частиц.

Несмотря на то, что в большинстве стран донорская кровь и ее компоненты пока не проходят обязательного тестирования на наличие PV B19, вышеприведенные результаты могут служить подтверждением необходимости проведения скрининга донорской крови и ее компонентов на наличие маркеров парвовирусной инфекции. Внедрение, существующих к настоящему времени методов дезактивации вирусов в донорской плазме, к сожалению, происходит крайне медленно, да и эти методы, не способны гарантировать безопасность, гемотрансфузий, что связано с тем, что они допускают передачу некоторых видов вирусов, в том числе и PV B19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему « **Изучение парвовирусной B-19 инфекции у доноров и больных с заболеваниями системы крови** » сформулированы следующие выводы:

1. Установлено, что частота встречаемости серологических маркеров PV B19 и частота выявления его генома среди гематологических больных выше, чем среди условно-здоровых доноров.

2. Установлено, что частота обнаружения положительных результатов тестирования по специфичному к PV B19 IgM и IgG, а также степень обнаружения его генома среди условно-здоровых лиц в более старших возрастных группах, включая и доноров, превышает их распространенность среди подростков и детей младших возрастных групп.

3. Определено, что наиболее высокие показатели частоты встречаемости серологических маркеров PV B19 и частоты выявления его генома среди гематологических больных были выявлены у пациентов с апластической анемией и острым миелобластным лейкозом.

4. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости проведения обязательного тестирования донорской крови и её компонентов на наличие маркеров PV B19.

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

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

RIZAEVA FERUZA ABDULHAMITOVNA

**B19 PARVOVIRAL INFECTION IN HEMATOLOGICAL PATIENTS AND
BLOOD DONORS**

14.00.29- Hematology and transfusiology

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

TASHKENT – 2021

**This dissertation of PhD has been registered with the number B2018.4. PhD/Tib730.
at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of
Uzbekistan**

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

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

Scientific supervisor:	Hamid Yakubovich Karimov doctor of medical sciences , professor
Official opponents:	Muborak Jalilovna Akhmedova doctor of medical sciences, professor Zukhra Ibragimovna Ubaidullayeva doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Samarkand State Medical Institute

The defence of the dissertation will take place on “___” _____ 2021 year _____ at the meeting of the one-time Scientific council DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 on award of scientific degrees at Tashkent Medical Academy (address: 100109, Tashkent, Olmazor district, Farabiystreet 2. Tel/fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be found in the Information resource center of Tashkent Medical Academy (is registered under № _____) Tashkent, Olmazor district, Farabi street 2.. Tel.: (+99878) 150-78-25.

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2021 year.
(mailing report № _____ on «_____» _____ 2021 year.)

A.G.Gadaev.

Chairman of the one-time scientific council
on award of scientific degree of doctor of
sciences (DSc), professor

D.A.Nabieva

Scientific secretary of the one-time scientific
council on award of scientific degree of
doctor of sciences (DSc)

Sh.A.Babadjanova

Chairman of the one-time scientific seminar
under scientific council on award of
scientific degree of doctor of sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work. Assessment of the main clinical and laboratory features of parvovirus B19 infection in hematological patients and blood donors.

The object of research work: 191 patients (main group) were under observation in the Department of Oncohematology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology in 2015-2018. and 385 conventionally healthy individuals (194 children and adolescents, 191 adult donors) made up the comparison group.

Subject of research work:: venous blood to determine the indicators of a general clinical blood test, virus-specific immunoglobulins of classes G (IgG) and M (IgM) to various proteins PV B19, isolation of deoxyribonucleic acid (DNA) of viral particles PV B19 (virus genome).

Scientific novelty of the research work is as follows:

in conditionally healthy people, blood donors, as well as in hematological patients of different ages, markers of parvovirus infection were identified;

for the first time, the relationship between the prevalence of parvovirus B19 in patients with various hematological diseases was determined, taking into account gender, age, duration of the disease, medical measures and transfusions;

the relationship was established between the presence of hematological diseases with the frequency of occurrence of serological markers of parvovirus B19 and the determination of its genome;

the need for testing donated blood and its components has been proven to determine the risk of infection with parvovirus V19 and the presence of the virus.

Implementation of the research results:

Based on the scientific results of the study to study the main clinical and laboratory features of the manifestations of parvovirus B19 infection in hematological patients and blood donors:

Methodological recommendations "Diagnosis of parvovirus B19 infection among blood donors" were approved (approved by the Ministry of Health No. 8n-d / 252 dated November 01, 2019). These recommendations made it possible to increase the accuracy of detecting parvovirus B19 in donated blood and blood components, which contributes to an increase in the period of remission and overall survival of hematological patients.

Scientific results on the clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of the manifestations of parvovirus B19 infection in hematological patients and blood donors have been introduced into practical health care, including the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center and the Research Institute of Virology (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 11 2021 for No. 8n-z / 12). As a result, it became possible to timely detect parvovirus infection and conduct targeted treatment in order to prevent the development of complications in patients, improve current therapeutic indicators, shorten the duration of maintenance

chemotherapy in patients, prolong the period of remission, and thereby improve the quality of life of patients.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion and list of references. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каримов Х.Я., Ризаева Ф.А., Бобоев К.Т. Парвовирусная В19-инфекция и её клинические проявления // Медицинский журнал Узбекистана 2012. – №4 – С. 89-93 (14.00.00; № 8).

2. Каримов Х.Я., Ризаева Ф.А. Парвовирус В19: структура и особенности цикла развития // Медицинский журнал Узбекистана 2013. – №5 – С. 39-43 (14.00.00; № 8).

3. Ризаева Ф.А. Распространенность серологического маркера хронизации парвовирусной инфекции – специфичного IgG у условно-здоровых лиц // Журнал теоретической и клинической медицины. 2019. – №2 - С. 99. (14.00.00; № 3).

4. Ризаева Ф.А., Каримов Х.Я. Особенности выявляемости генома парвовируса В19 среди пациентов гематологического стационара // Инфекция, иммунитет и фармакология 2019. – №2. – С. 195-201. (14.00.00; №15).

5. Feruza Abdulkhamitovna Rizaeva*, Khamid Yakubovich Karimov Study of the Effectiveness of the Use of the Drug Immunoglobulin for Intravenous Administration of "Octagam" as Part of a Complex Treatment of Hematological Diseases in Uzbekistan. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2019, 9(1): 1-6 DOI: 10.5923/j.ajmms.20190901.01. (14.00.00; № 2).

II бўлим (II часть; II part)

6. Каримов Х.Я., Ризаева Ф. А. Инфицированность парвовирусом В19 и гематологическая симптоматика// Сборник научных трудов научно-практической конференции гематологов и трансфузиологов Узбекистана «Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии» – 16-17 мая Ташкент-2013. – С. 105–106.

7. Ризаева Ф. Частота выявления парвовируса В19 у доноров и больных с системными заболеваниями крови с помощью иммуноферментного анализа. // Сборник научных трудов Международного конгресса Гематологов и трансфузиологов Узбекистана «Совершенствование гематологии и трансфузиологии в современных условиях» - 21-22 мая Ташкент 2015. – С. 69-71.

8. Ризаева Ф. Частота обнаружения генома парвовируса В19 как эпидемиологический критерий его распространенности среди разных возрастных групп в Узбекистане. // Педиатрия и детская хирургия. - Научно-практический журнал общественного объединения «Союз педиатров Казахстана». – Материалы международной научно-практической

конференции «25 лет развития детской онкогематологической службы: достижения и перспективы» 2018. – 2(92) – С. 47.

9. Ризаева Ф.А. Возрастные особенности выявляемости серологических маркеров парвовирусной В19 инфекции условно здоровых лиц и доноров в Узбекистане. // Илмий ишлар туплами «The using of High tech methods of diagnosis and treatment for the blood system diseases» IV International Uzbek-Turkish Congress of hematologists and transfusiologists of Uzbekistan. – 20-21 april Tashkent-2018. – С. 69-71.

10. Ризаева Ф.А., Каримов Х.Я. Сравнительный анализ частоты выявления серологического маркера парвовируса В19 среди условно-здоровых лиц и пациентов гематологического стационара // Сб. науч. трудов: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» - 30-31 мая 2019 Санкт-Петербург – С. 57-58.

11. Ризаева Ф.А. Особенности гуморального иммунного ответа к парвовирусу В19, среди детей и подростков в популяционной группе и среди пациентов детского гематологического стационара // Материалы IV Российского форума с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург — Белые ночи — 2019» — СПб., 2019. — С. 65-66.

12. Ризаева Феруза Абдулхамитовна, Каримов Хамид Якубович Частота выявления серопозитивных доноров к парвовирусу В19 доноров в Узбекистане // Сборник статей по материалам XXXIX международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке» – Москва, 2019. – №3(39) – С. 33-39.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди (“__” _____ 2021 йил).

Босишга рухсат этилди: “__” _____ 2021 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 2,9. Адади: 100. Буюртма: № 236.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.