

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib. 30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИНИНГ ВИРУСОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

**БРИГИДА КРЕСТИНА СТЕПАНОВНА**

**HBV ВА HCV ИНФЕКЦИЯЛАРИДА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯР  
КАРЦИНОМАНИНГ ЭРТА ТАШХИСОТИНИ  
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Бригида Крестина Степановна**

HBV ва HCV инфекцияларида гепатоцеллюляр карциноманинг эрта таъхисотини такомиллаштириш..... 3

**Бригида Крестина Степановна**

Усовершенствование ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV и HCV инфекции..... 25

**Brigida Krestina Stepanovna**

Improvement of early diagnostics of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infection..... 45

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 48

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib. 30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИНИНГ ВИРУСОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

**БРИГИДА КРЕСТИНА СТЕПАНОВНА**

**HBV ВА HCV ИНФЕКЦИЯЛАРИДА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯР  
КАРЦИНОМАНИНГ ЭРТА ТАШХИСОТИНИ  
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2PhD/Tib1173 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифанинг ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ҳамда «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Худайкулова Гульнара Каримовна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Камилов Фарход Хайдарович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2022 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ - рақамли реестр баённомаси).

**Л.Н. Гуйчиев**

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

**Н.У. Таджиева**

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

**Б.М. Таджиев**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда жигар саратони дунёда тарқалганлиги бўйича олтинчи ўринни эгаллайди ва саратондан ўлимнинг тўртинчи асосий сабаби ҳисобланади. Барча гепатоцеллюляр карциномаларнинг (ГЦК) 80% вирус табиатли бўлиб, 50% HBV инфекцияси ва 30% HCV инфекциясига тўғри келади. ЖССТ маълумотларига кўра, дунё миқёсида 2019 йилда «...тахминан 296 миллион одамда сурункали гепатит В инфекцияси ва тахминан 58 миллион одамда сурункали гепатит С инфекцияси бўлган. Вирусли гепатит В ва С дан ўлим ҳолатларининг кўпчилиги (1 миллион 100 минг) жигар циррози ва бирламчи жигар саратони билан боғлиқ...»<sup>1</sup>. ГЦК билан касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари Осиё ва Африкада энг юқоридир, гарчи Европа ва АҚШнинг турли ҳудудларида ҳам ГЦК билан касалланиш ва ўлим ҳолатлари ортиб бормокда. ГЦКнинг кеч аниқланиши, ташхис қўйиш вақтида ўсмани жарроҳлик усулида олиб ташлаш имконини бермайди ва беморга фақатгина паллиатив ёрдам кўрсатилиши мумкин. Ушбу муаммонинг долзарблиги гепатоцеллюляр карциномани эрта ташхислашни такомиллаштириш зарурати билан белгиланади.

Жаҳонда В ва С гепатит вирусларининг гепатоцеллюляр карцинома ривожланишидаги аҳамияти, уларнинг онкогенезга таъсири, ташхисот ва касалликнинг кеч босқичлари ривожланишининг олдини олишда турли онкомаркерларнинг аниқлаш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, вирусли гепатитларни олдини олиш мақсадида эмлаш тизимини такомиллаштириш, вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКнинг клиник-лаборатор кечиши хусусиятларини, ГЦКнинг жигар циррозидан (ЖЦ) кечиш фарқларини, онкомаркерларнинг аҳамиятини баҳолаш, ГЦКни эрта ташхисот тизимини ишлаб чиқиш ва вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКнинг иқтисодий юқини таҳлил қилиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, эрта ташхисот усуллари такомиллаштириш бўйича кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда ҳамда юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларга қарши профилактика чораларига алоҳида эътибор қаратилмоқда. «Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида»ги Қарорига мувофиқ, «...вирусли гепатитлардан сўнг жигар фибрози ва гепатоцеллюляр карцинома ривожланишини эрта ташхислаш бўйича янги технологияларни татбиқ қилиш...»<sup>2</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида юқумли касалликлар ва уларнинг асоратларини ташхислаш ва даволаш даражасини замонавий тиббий ёрдамни янги босқичга кўтариш орқали

<sup>1</sup>World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 16 майдаги «Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида» ги ПҚ-243-сон Қарори

касалланишни камайтириш ҳамда сифатли тиббий ёрдам учун замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга боғлиқлиги.** Тадқиқот иши Республикамизда фан ва технологияларни ривожлантиришининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларининг доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Гепатит В ва С вируслари ГЦКнинг асосий этиологик агентлари эканлиги маълумдир. Шу билан бирга, ГЦКнинг 50,0% га қадарини НВV ва тахминан 25,0% ни эса НСV ташкил этади. ГЦКнинг этиологик омиллари дунёнинг турли минтақаларида сезиларли даражада фарқ қилади ва ГЦК билан касалланишнинг тарқалганлиги бўйича кучли номуносибликни кўрсатади. Вирусли гепатитлар юқори тарқалган ҳудудлар ГЦК даражаси энг юқори бўлган ҳудудлар ҳисобланади (de Martel C. et al, 2020). Биопсия ва ундан сўнг морфологик таҳлил ўтказиш ГЦК ташхисоти учун олтин стандарт ҳисобланади (Lixia Guo., et al., 2018). Аммо, биопсия жуда мураккаб ташхисот усули бўлиб, жиддий асоратларни келтириб чиқариши мумкин. Салбий натижа онкологик жараённи аниқ истисно қила олмайди ва шунинг учун муолажани ҳар 3-6 ойда амалга ошириш керак (Zhou J. et al, 2019).

ГЦКни эрта ташхислаш учун PIVKA II (К витамини ёки антагонист-II этишмаслиги туфайли индуцирланган оқсил) ва АФП L3 ни қўллаш истиқболли йўналиш ҳисобланади. Бир қатор когорт тадқиқотлар ва яратилган моделлар хавф гуруҳидаги беморларнинг 34,0% дан кўпчилиги скрининг қилинганда ГЦКга скрининг тежамкорлигини ва ўсма жараёнларини эрта аниқлаш, даволашни яхшилаш ва омон қолиш имконини беришини кўрсатган (Mittal S. et al., 2016; Cadier B. et al., 2017; Mourad A. et al., 2017). Аслида, хавф гуруҳларининг скрининг қилиниши 20,0% дан ошмайди (Singal AG. et al., 2015). АФП 50 йилдан ортиқ онкомаркер сифатида маълум бўлишига қарамай, у ГЦК ташхисоти ва даволаш

натижаларини мониторинг қилиш учун энг кўп қўлланилади (Bai D et al., 2017). АФПнинг ташхисотдаги аҳамияти бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган ва улар турли хил ёки ҳатто қарама-қарши хулосаларга эга (Lou J. et al., 2017). Тадқиқотлар PIVKA II ГЦКни аниқлаш учун аҳамиятли ташхисот ва прогностик онкомаркер бўлиши мумкинлигини кўрсатган (Inagaki Y. et al., 2017). ГЦК ташхисоти учун тавсифланган онкомаркердан фойдаланиш Шарқий Осиё, Шимолий Америка ва Хитойда кенг тарқалган (Wu J. et al., 2017). Кўпгина тадқиқотлар PIVKA II ГЦК эпидемиологик кузатуви учун қўлланишини кўрсатган ва Япония гепатология жамияти тавсияларига татбиқ этилган (Kudo M. et al., 2017). Бироқ, ГЦК ташхисоти учун PIVKA II нинг самарадорлигини янада баҳолаш учун айниқса, бошқа биомаркерлар билан биргаликда фойдаланиш бўйича кўшимча тадқиқотлар зарур. АФП L3 жигар паренхимасидаги ўсма жараёнларига хосдир. Йирик истиқболли кўп марказли тадқиқот АФП L3 нинг сезгирлиги, ГЦК касаллигининг босқичидан қатъий назар, 92,0% ни ташкил қилишини, аммо спецификлиги 37,0% дан ошмаслигини кўрсатган (Piñero F. et al., 2020).

Ўзбекистонда ГЦК ташхисоти учун PIVKA II ва АФП L3 дан фойдаланиш илгари ўрганилмаган. Ўзбекистон Республикасида 2017 йилда УТТ усули ва АФП ёрдамида ГЦК скрининги бўйича алоҳида тадқиқотлар ўтказилган (Lukmonov, S. et al., 2017). Аммо, ушбу тадқиқотларда вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКни эрта ташхислаш масалалари ўрганилмаган. Шу туфайли, HBV ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦКни эрта ташхислашни такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотларни амалга ошириш жуда долзарбдир.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ПЗ-20171023175 «Ўзбекистонда сурункали вирусли гепатитларда PIVKA II усули ёрдамида гепатоцеллюляр карцинома ташхисотини ишлаб чиқиш» (2018-2019 йй.) ва ПЗ-2017090726 «Сурункали В ва Д гепатитларининг турли вариантлари натижасида жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома ривожланиш хавфини баҳолаш ҳамда уларнинг олдини олиш, башоратлаш ва даволашнинг дифференциал ёндашув усуллари ишлаб чиқиш (2018-2020 йй.) лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** HBV ва HCV инфекциясида гепатоцеллюляр карциноманинг эрта ташхисотини такомиллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

HBV ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦКнинг кечиш характерини ўрганиш ва клиник-лаборатор хусусиятларини қиёсий аниқлаш;

HBV ва HCV этиологияли жигар циррози оқибатида ГЦК шаклланишининг прогностик белгиларини аниқлаш;

онкомаркерлар ролини баҳолаш ҳамда HBV ва HCV инфекцияси билан касалланган беморларда ГЦКнинг ташхисот алгоритминини ишлаб чиқиш;

Ўзбекистон Республикасида HBV ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК нинг иқтисодий юкини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида гепатоцеллюляр карцинома билан даволанган 131 нафар бемор, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институти клиникасида HBV ва HCV инфекцияси билан даволанган 456 нафар бемор ва 28 нафар соғлом кўнгиллилар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида веноз қон умумий клиник, биокимёвий ва коагулограмма таҳлиллари учун, қон зардоби онкомаркерларни аниқлаш учун ва беморларнинг УТТ ва МСКТ/МРТ текширувлар натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотни амалга ошириш учун умумий клиник, лаборатор (қон умумий таҳлили), биокимёвий (АЛТ, АСТ, биллирубин, глюкоза, креатинин, мочевина, қолдиқ азот, амилаза, гамма-глутамилтранспептидаза), молекуляр-биологик (ПЗР), серологик (ИФТ, ИХЛТ), инструментал (УТТ, МСКТ), гистологик ва статистик усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

вирус этиологияли бўлмаган гепатоцеллюляр карциномага нисбатан HBV ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган гепатоцеллюляр карциноманинг оғир кечиши исботланган;

ўсманинг метаболик фаоллиги билан боғлиқ вирус этиологияли жигар циррози оқибатида юзага келган гепатоцеллюляр карцинома шаклланишининг клиник ва лаборатор хусусиятлари аниқланган;

гепатоцеллюляр карцинома ташхисотида АФП, АФП L3, PIVKA II онкомаркерлари ва улар комбинацияларининг аҳамияти аниқланган;

«харажатларни минималлаштириш» орқали иқтисодий самарадорликни ҳисоблаган ҳолда HBV ва HCV оқибатида юзага келган гепатоцеллюляр карциномани эрта ташхислаш исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

PIVKA II АФП га нисбатан юқори сезувчанлик ва спецификликка эга эканлиги аниқланган;

юқумли касалликлар шифохоналари миқёсида ГЦКни скрининг қилиш учун АФП ва PIVKA II комбинацияларини қўллаш ГЦКни эрта босқичларда аниқлаш имконини бериши исботланган;

PIVKA II миқдори ва гепатоцеллюляр карцинома ҳажмининг ошиши ўртасида бевосита боғлиқлик асосланган;

сурункали вирусли гепатитларда ГЦК ташхисоти стандартларига 2020 йил 29 февралдаги DGU 09259 дастури ва ташхисот алгоритмини ГЦК ривожланиш хавфини аниқлаш учун татбиқ этиш, вирусли гепатитлар ва жигар циррозлари оқибатида юзага келган ГЦК юкини камайтириш имконини берган;

ушбу диссертация тадқиқот натижалари Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 16 майдаги «Айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш тўғрисида»ги ПҚ-243-сон қарорининг 8-банди «Вирусли гепатитлардан сўнг жигар фибрози ва гепатоцеллюляр карцинома ривожланишини эрта ташхислаш бўйича янги технологияларни татбиқ этиш» учун асос бўлган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** диссертацияда услубий жиҳатдан тўғри назарий ёндашувлар ва усуллардан фойдаланилганлик, беморларнинг етарли сони, қўлланилган ретроспектив, проспектив, молекуляр-генетик, иқтисодий ва статистик таҳлил усуллар, олинган маълумотларга дастурий ёндашув асосида ишлов берилганлиги, шунингдек, HBV ва HCV оқибатида юзага келган гепатоцеллюляр карциноманинг эрта ташхисотини такомиллаштириш натижасида олинган маълумотларнинг маҳаллий ва хорижий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКнинг клиник кечиш хусусиятларини аниқлаш, вирус этиологияли жигар циррозининг ГЦКга ўтишида патологик жараённинг шаклланиш механизмларини очиқ бериш, вирусли гепатитларда ГЦКни эрта ташхислаш учун онкомаркерлар қўлланилишининг прогностик аҳамияти ва қонуниятларини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти эрта ташхисот учун ишлаб чиқилган алгоритм ва вирусли гепатитлар оқибатида ГЦК ривожланиш хавфини аниқлаш дастурини қўллаш ўз навбатида, сурункали вирусли гепатитлар билан касалланган беморларда ГЦКни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, умр кўриш давомийлигини ошириш, даволаниш харажатларини ва ногиронликни камайтириш билан изоҳланади

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** HBV ва HCV инфекциялари оқибатида юзага келган гепатоцеллюляр карциноманинг эрта ташхисотини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

сурункали вирусли гепатитлар билан касалланган беморларда гепатоцеллюляр карциноманинг эрта ташхисоти бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сурункали вирусли гепатитлар билан касалланган беморларда гепатоцеллюляр карциноманинг эрта ташхисот алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 24 сентябрдаги 08-29343-сон маълумотномаси). Натижалар HBV ва HCV инфекцияси бўлган беморлар орасида гепатоцеллюляр карциноманинг эрта ташхисотини яхшилаш имкони берган;

HBV ва HCV инфекциялари оқибатида юзага келган гепатоцеллюляр карциноманинг эрта ташхисотини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт

маркази ва Тошкент вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 24 сентябрдаги 08-29343-сон маълумотномаси). Олинган натижалар ГЦҚни эрта ва ўз вақтида аниқлашни яхшилаш имконини берган, бу беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, беморларнинг умр кўриш давомийлигини оширишга олиб келган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та республика ва 6 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Диссертациянинг кириш қисмида** тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети, ҳамда республика фан ва технологияларни ривожлантиришининг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

**Диссертациянинг «HBV ва HCV инфекцияларида гепатоцеллюляр карциномани эрта ташхислашни такомиллаштириш»** деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммонинг ҳолати тўғрисида замонавий тассавурларни акс эттирувчи хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил таҳлили келтирилган. Вирусли гепатитларда ГЦҚнинг ривожланиш механизмлари, эрта аниқлашнинг клиник-ташхисий жиҳатлари ҳақидаги маълумотлар таҳлил қилинган ва диссертация ишида фойдаланилган онкомаркерлар тўғрисидаги маълумотлар акс эттирилган.

**Диссертациянинг «Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни ва тадқиқот материаллари ҳамда усулларининг тавсифи келтирилган. Фойдаланилган тадқиқот усулларининг тўғрилиги ва ҳажмининг етарлиги, тадқиқот гуруҳларини ва уларга мос бўлган қиёсий гуруҳларни шакллантириш тўғрисида маълумотлар берилган. Тадқиқотда фойдаланилган умумклиник, лаборатор, инструментал, серологик, молекуляр-биологик ва статистик усуллар баён этилган. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва

паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институтида (РИЭМЮПКИАТМнинг Вирусология ИТИ) бажарилган. ГЦК ташхиси қўйилган беморларнинг қон зардоби намуналари Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида (РИОваРИАТМ) йиғилган. Сурункали вирусли гепатит билан касалланган беморларнинг қон зардоби намуналари РИЭМЮПКИАТМнинг Вирусология ИТИда йиғилган. Тадқиқотга ГЦК ташхиси билан РИОваРИАТМда стационар даво олган 131 нафар беморлар жалб этилди. Беморларнинг ўртача ёши  $52,35 \pm 13,32$  йилни ташкил этди. ГЦК билан касалланган беморларни танлаб олиш мезонлари қуйидагилар ҳисобланди: 18 ёшдан юқори шахслар, ГЦК ташхисининг УТТ ва МСКТ/МРТ шунингдек, гистологик усуллар билан тасдиқланиши. Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК мавжуд беморлар гуруҳига ИФТ ва ПЗР натижалари мусбат бўлган шахслар жалб этилди. Тадқиқот доирасига шунингдек, РИЭМЮПКИАТМнинг Вирусология ИТИда сурункали вирусли гепатитлар ташхиси билан стационар даво олаётган 456 нафар беморлар ҳам қамраб олинди. Беморларнинг ўртача ёши  $54,78 \pm 3,97$  йилни ташкил этди. Танлаб олиш мезони бўлиб 18 ёшдан катта шахслар, ИФТ ва ПЗР усулларида тасдиқланган вирусли гепатитлар маркерларининг мавжудлиги ҳисобланди. Шунингдек, 28 нафар соғлом кўнгиллилар ҳам танлаб олиниб, уларнинг ўртача ёши  $56,0 \pm 5,5$  йилни ташкил этди. Ушбу назорат гуруҳига киритиш мезони бўлиб 18 ёшдан катта шахслар, вирусли гепатит маркерларининг мавжуд бўлмаслиги ва УТТда ўсманинг мавжуд бўлмаслиги ҳисобланди. АФП миқдорини аниқлаш учун Вектор Бест фирмасининг «АФП-ИФА-БЕСТ» (Россия) тўпламидан фойдаланилди. АФП L3 миқдорини аниқлаш учун Cloud Clone Corp фирмасининг «ELISA Kit Alpha-Fetoprotein Lens Culinaris Agglutinin (aAFPL3)» (АҚШ) тўпламидан фойдаланилди. PIVKA II миқдорини аниқлаш учун Cusabio фирмасининг «ELISA KIT Human Protein Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA II)» (ХХР) ва шунингдек, Maglumi фирмасининг «PIVKA II 100 test» (ХХР) тўпламларидан фойдаланилди. Таҳлиллар ишлаб чиқарувчи фирманинг йўриқномаси бўйича амалга оширилди. Тадқиқот натижаларини статистик таҳлил учун «Windows XP», «Excell», «Statistica», «StatTech» дастур таъминотларидан фойдаланилди. Олинган маълумотлар мутлоқ катталиклар ва фоиз кўрсаткичларни баён этиш билан тақдим этилди.

Диссертациянинг «**Вирус этиологияли гепатоцеллюляр карцинома кечишининг клиник-лаборатор хусусиятлари**» деб номлаган учинчи бобида ГЦК билан касалланган беморларининг клиник-лаборатор маълумотлари келтирилган бўлиб, улар 3 гуруҳга ажратилди: 1 гуруҳни HBV инфекция оқибатида юзага келган ГЦК мавжуд беморлар, 2 гуруҳни HCV инфекция оқибатида юзага келган ГЦК мавжуд беморлар ва 3 гуруҳни вирус бўлмаган этиологияли ГЦК мавжуд беморлар ташкил этди. ГЦК аёлларга нисбатан (34,7%), эркаларда кўп (65,3%) кузатилди. Бунда HBV ва HCV инфекция оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида эркалар сони устунлик қилди, вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳида эса, аёллар устунлик

қилди ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,01$  мос равишда). HBV инфекция оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида аниқланган ҳолатларнинг ярмидан кўпи 20-54 ёш диапазонидаги беморларга тўғри келди, 55 ёшдан катта бўлган беморлар эса, 41,8% ни ташкил этди. HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК 55 ёшгача бўлган шахсларда деярли учрамади, 55-61 ёш диапазонидаги беморлар 43,3% ни ташкил этган бўлса, 61 ёшдан катталар 33,3% ни ташкил этди. Вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳида асосан 55 ёшдан катта бўлган беморлар учради (61,1%). HBV инфекция оқибатида юзага келган ГЦКнинг эркакларда устунлиги ГЦКнинг юзага келиш ҳавфи ва юқори вирус юкламасини келтириб чиқарувчи HBV транскрипцияси ва репликациясини стимулловчи андрогенлар таъсири ва эркакларнинг спиртли ичимликлар ва тамакини ҳаддан ташқари кўп истеъмол қилишга мойиллиги билан боғлиқдир. Вирус бўлмаган этиологияли ГЦКга нисбатан HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦКнинг эркаклар орасида юқори даражада учраши аёлларда эркакларга нисбатан вируснинг ўз ўзидан юзага келадиган элиминация имкониятининг юқорилиги ва касаллик юқтириш ҳолатларида жигар шикастланишининг суст жадаллашиши каби омиллар билан боғлиқ. Вирус бўлмаган этиологияли ГЦК асосан 55 ёшдан катта бўлган беморларда учради ва уларнинг ярмидан кўпини аёллар ташкил этди, бу ёш катталашган сари аёлларда гепатоканцерогенезни бостириш қобилиятига эга эстрогенлар даражасининг пасайиши билан боғлиқ.

Холсизлик, кўнгил айниши, иштаҳанинг пасайиши, ўнг қовурға остида оғриқ, хароратнинг кўтарилиши, вазн йўқотиш каби шикоятлар HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларида вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳига нисбатан кўпроқ учради ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,001$  мос равишда). Терининг иктериклиги статистик таҳлил қилинганда HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК ва вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳларига нисбатан сезиларли даражада кўп учради ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,001$  мос равишда). Склеранинг иктериклиги, пальпацияда оғриқ, спленомегалия, пальпацияланувчи ҳосила HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларида вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳига нисбатан кўпроқ учради ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,001$  мос равишда). Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКда клиник белгиларнинг яққол ифодаланиши ўсма жараёндан ташқари HBV ва HCV инфекцияларининг таъсири билан боғлиқ бўлган жигардаги патологик жараённинг юқори даражадаги фаоллигидан гувоҳлик беради.

Таққосланаётган гуруҳларда эритроцитлар, лимфоцитлар ва тромбоцитлар микдори ўзгаришидан ташқари умумий қон таҳлил кўрсаткичларида бошқа сезиларли фарқ кузатилмади (1-жадвал).

**Текширилган гуруҳларда қон умумий таҳлил кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи**

<b>Кўрсаткичлар</b>	<b>HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК (n=55)</b>	<b>HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК (n=30)</b>	<b>Вирус бўлмаган этиологияли ГЦК (n=36)</b>
Гемоглобин	120,16±14,73	119,6 ±11,21	115,65±11,31
Эритроцитлар	5,21±1,09	4,55±1,04	4,61±1,1
Ранг кўрсаткичи	0,86±0,07	0,87±0,08	0,85±0,07
Лейкоцитлар	10,82±3,97	9,41±3,95	9,02±3,17
Таёқча ядроли нейтрофиллар	5,92±2,97	7,1±2,32	6,03±3,13
Сегмент ядроли нейтрофиллар	72,15±7,14	70,1±9,85	71,91±6,15
Лимфоцитлар	19,74 ± 2,32	15,86 ± 2,44	28,6 ± 2,21*
Моноцитлар	3,18±1,23	3,86±1,67	3,26±1,24
Тромбоцитлар	196,54±26,66	185,63±17,82	272,88±23,14*
ЭЧТ	45,27±8,7	42,66±6,62	42,11±8,31

Изоҳ: \* - HBV ва HCV инфекциялари оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларига нисбатан кўрсаткичлар фарқи статистик аҳамиятли ( $p<0,05$ )

Гемограмма маълумотларининг таҳлили лимфоцитлар миқдорининг HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларида вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳига нисбатан кам бўлишини кўрсатди ( $p<0,01$  ва  $p<0,001$  мос равишда). Вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳида тромбоцитлар миқдори HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди ( $p<0,05$  ва  $p<0,01$  мос равишда). Жигар циррозида тромбоцитопения миелоцитлар супрессияси ва тромбоцитларга қарши антитаналарнинг ҳосил бўлиши билан боғлиқлиги маълумдир. Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК мавжуд беморларда жигар циррози вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўп учраганлигини ҳисобга олсак, тромбоцитопения жигар циррози билан боғлиқ деган хулосани чиқариш мумкин. Беморларнинг биокимёвий кўрсаткичлар маълумотлари 2-жадвалда тақдим этилган.

Биокимёвий таҳлил маълумотлари HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларида вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳига нисбатан умумий билирубин миқдори ( $p<0,05$  ва  $p<0,05$  мос равишда) асосан бевосита фракция ҳисобига сезиларли даражада юқори бўлди ( $p<0,01$  ва  $p<0,01$  мос равишда), бу вирусли гепатитлар учун хос бўлган билирубинни қамраб олиш, конъюгация, экскреция ва регургитацияларнинг бузилиши билан боғлиқдир. HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларида вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳига

нисбатан АЛТ даражаси юқори бўлди ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,01$  мос равишда), бу гепатоцитлар цитолизи билан боғлиқдир. Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларида вирус бўлмаган этиологияли ГЦК гуруҳига нисбатан креатинин ( $p < 0,05$  ва  $p < 0,05$  мос равишда) ва мочевина ( $p < 0,01$  ва  $p < 0,01$  мос равишда) миқдорининг ошиши қайд этилди.

## 2-жадвал

### Текширилган гуруҳларда қон биокимёвий таҳлил кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар	HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК (n=55)	HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК (n=30)	Вирус бўлмаган этиологияли ГЦК (n=36)
Умумий билирубин	30,64±5,2	30,37 ±3,76	18,35 ±2,8*
Бевосита билирубин	17,95±2,71	17,49 ±2,49	8,23 ±2,27*
Билвосита билирубин	14,7±3,96	13,14±2,22	10,28±2,76
АЛТ	98,01±17,17	91,42±19,62	29,17±10,44*
АСТ	116,14±28,69	89,43±22,96	65,62±18,29
де Ритис коэффиценти	1,46±0,72	1,34±0,34	1,23±0,47
Умумий оқсил	63,65±4,53	65,86±9,31	66,77±7,13
Альбумин	34,84±8,96	36,76±5,83	37,85±6,06
Глюкоза	4,32±0,87	4,24±0,99	4,89±0,89
Креатинин	76,71±13,31	71,87±12,6	37,72±10,35*
Мочевина	8,95±1,28	8,39±1,05	4,2±1,03*
Қолдиқ азот	4,92±2,29	2,92±1,45	2,26±0,89
Амилаза	97,71±63,33	119,23±59,78	88,81±54,92
ГГТП	126,8±65,31	122,33±72,4	135,44±94,07

Изоҳ: \* - HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК ва HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларига нисбатан кўрсаткичлар фарқи статистик аҳамиятли ( $p < 0,05$ )

Жигар саратонини Барселона тизимида биноан босқичларига ажратиш бўйича босқичлар таққосланганда HBV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида С босқичи ишончли равишда кўп учради ( $p < 0,01$ ), HCV инфекцияси оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида эса, В босқич кўп учради ( $p < 0,01$ ), бу ГЦКнинг кеч ташхисланишидан далолат беради.

Шундай қилиб, HBV ва HCV инфекциялари оқибатида юзага келган ГЦКни клиник ташхислашнинг қийинлиги ГЦКнинг кеч босқичлари ривожланишига қадар унинг клиник белгиларининг суст ифодаланганлиги ва вирусли гепатитларнинг намоён бўлиши билан боғлиқ бўлган белгиларнинг аниқланмаслиги билан боғлиқ. Клиник-лаборатор таҳлиллар натижаси вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳларида жигар функциясининг яққол ифодаланган декомпенсациясини, ГЦКнинг кеч ташхисотини ва сурункали вирусли гепатитлар билан касалланган беморлар орасида эрта скрининг ўтказиш заруриятини кўрсатди.

Диссертациянинг «**HBV ва HCV этиологияли жигар циррози ва гепатоцеллюляр карциноманинг қиёсий клиник-лаборатор тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида HBV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК мавжуд беморларни HBV этиологияли ЖЦ мавжуд беморлар билан шунингдек, HCV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК мавжуд беморларни HCV этиологияли ЖЦ мавжуд беморлар билан қиёсий таҳлил натижалари баён этилган.

HBV этиологилари ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК асосий гуруҳида иштаҳанинг пасайиши ( $p < 0,001$ ), кўнгил айниши ( $p < 0,001$ ), қовурға остида оғриқ ( $p < 0,001$ ), озиш ( $p < 0,001$ ) ва тана ҳароратининг кўтарилиши ( $p < 0,001$ ) каби шикоятлар таққосланган гуруҳга нисбатан кўпроқ учради. Бирламчи кўрикда склеранинг иктериклиги ( $p < 0,001$ ) ва асцит ( $p < 0,001$ ) таққосланган гуруҳда асосий гуруҳга нисбатан кўпроқ аниқланди. Аммо, HBV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида HBV этиологияли ЖЦ гуруҳига нисбатан жигарнинг катталари ( $p < 0,001$ ), пальпацияда жигарда оғриқ ( $p < 0,001$ ) ва пальпацияланадиган ҳосила ( $p < 0,05$ ) кўпроқ аниқланди.

HCV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида ўн қовурға остида оғриқ хисси ( $p < 0,001$ ), озиш ( $p < 0,001$ ) ва тана ҳароратининг субфебрил даражаларгача кўтарилиши ( $p < 0,001$ ) каби шикоятлар кўпроқ учради. Бирламчи кўрикда HCV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида HCV этиологияли ЖЦ гуруҳига нисбатан склеранинг иктериклиги ва асцит ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,05$  мос равишда) камроқ қайд этилди. Асосий гуруҳда таққосланган гуруҳга нисбатан пальпацияда аниқланадиган жигар катталари ( $p < 0,001$ ), пальпацияда жигарда оғриқ ( $p < 0,001$ ) ва пальпацияланадиган ҳосила ( $p < 0,001$ ) кўпроқ аниқланди.

Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК мавжуд беморларда таққосланган гуруҳлардаги беморларга нисбатан пальпацияда оғриқ, шунингдек, ўсма хажми билан боғлиқ бўлган жигарнинг катталари сезиларли даражада кўп кузатилди.

Текширилган гуруҳлардаги гемограмма маълумотлари барча кўрсаткичлар бўйича аҳамиятли фарқларни кўрсатди. HBV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида таққосланган гуруҳга нисбатан гемоглобин ва эритроцитлар миқдорининг ортishi кузатилди ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,001$  мос равишда). Асосий гуруҳда таққосланган гуруҳга нисбатан лейкоцитлар ( $p < 0,001$ ), таёкча ядроли ва сегмент ядроли нейтрофилларнинг миқдори юқори бўлиши қайд этилди ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,001$  мос равишда). Таққосланган гуруҳларда лимфоцитлар миқдори меъёрида бўлишига қарамай, асосий гуруҳда уларнинг камайиш тенденцияси қайд этилди ( $p < 0,001$ ). Тромбоцитлар миқдори HBV этиологияли ЖЦ гуруҳида кам бўлди ( $p < 0,001$ ). HBV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида таққосланган гуруҳга нисбатан ЭЧТнинг сезиларли даражада юқори бўлди ( $p < 0,001$ ) (3-жадвал).

## 3-жадвал

## Текширилган гуруҳларда қон умумий таҳлил кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар	HBV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК (n=46)	HBV этиологияли ЖЦ (n=50)	p
Гемоглобин	123,45±7,27*	92,06±6,41	p<0,01
Эритроцитлар	5,58±0,8*	3,29±0,47	p<0,01
Ранг кўрсаткичи	0,91±0,08	0,88±0,05	p>0,05
Лейкоцитлар	11,37±3,11*	3,57±0,96	p<0,05
Таёқча ядроли нейтрофиллар	6,08±1,6*	1,44±0,54	p<0,01
Сегмент ядроли нейтрофиллар	73,6±6,71*	55,32±5,46	p<0,05
Лимфоцитлар	21,58±2,76*	33,36±3,8	p<0,05
Моноцитлар	3,18±1,23	3,88±0,47	p>0,05
Тромбоцитлар	213,28±11,3*	150,37±16,46	p<0,05
ЭЧТ	44,73±6,38*	19,32±3,24	p<0,001

Изоҳ: \*- фарқлар статистик аҳамиятли (p<0,05)

НСV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳида НCV этиологияли ЖЦ гуруҳига нисбатан гемоглобин ва эритроцитларнинг ўртача кўрсаткичи ишончли юқори бўлди (p<0,05 ва p<0,05 мос равишда). ГЦК мавжуд беморлар асосий гуруҳида лейкоцитлар (p<0,05), таёқчасимон ва сегментядроли нейтрофилларнинг (p<0,05 ва p<0,05 мос равишда) ўртача кўрсаткичи юқори бўлиши қайд этилди. Асосий гуруҳда НCV этиологияли ЖЦ гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан лимфоцитлар миқдори кам бўлди (p<0,001). Таққосланган гуруҳда тромбоцитлар миқдори ишончли кам бўлди (p<0,05). Шунингдек, ГЦК гуруҳида ЭЧТнинг сезиларли даражада юқори бўлиши қайд этилди (p<0,01) (4-жадвал).

## 4-жадвал

## Текширилган гуруҳларда қон умумий таҳлил кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар	НСV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК (n=28)	НСV этиологияли ЖЦ (n=30)	p
Гемоглобин	120,15±7,3*	96,4±5,18	p<0,05
Эритроцитлар	5,75±0,72*	3,38±0,60	p<0,05
Ранг кўрсаткичи	0,93±0,12	0,89±0,01	p>0,05
Лейкоцитлар	11,01±1,78*	4,68±1,88	p<0,05
Таёқча ядроли нейтрофиллар	7,03±2,1*	1,53±0,57	p<0,05
Сегмент ядроли нейтрофиллар	73,15±7,87*	63,0±5,96	p>0,05
Лимфоцитлар	15,26±2,71*	31,46±3,0	p<0,001
Моноцитлар	3,86±1,67	3,96±0,41	p>0,05
Тромбоцитлар	192,15±18,45*	131,13±17,35	p<0,05
ЭЧТ	42,24±6,67*	18,16±3,24	p<0,01

Изоҳ: \*- фарқлар статистик аҳамиятли (p<0,05)

ГЦК гуруҳида гемоглобин ва эритроцитларнинг юқори даражаси ўсма хужайралари ГЦКнинг энг кўп учрайдиган паранеопластик синдроми бўлган эритроцитозга яъни эритропоэтиннинг ишлаб чиқишига жавоб бериши билан боғлиқ. ГЦК гуруҳида лейкоцитлар ва биринчи навбатда нейтрофилларнинг ортиши уларнинг иммун хужайралар ичида биринчилардан бўлиб ўсма атрофини эгаллаши ва саратон хужайралари билан ўзаро бирлашиши билан боғлиқдир ва бу эса, ГЦКнинг жадаллашишида муҳим рол ўйнайди. ГЦК да нейтрофиллар ўсманинг яқин атрофида ва периферик қон таркибида ортади. Лимфоцитларнинг камайишига мойиллик ГЦКнинг кеч босқичлари учун хосдир. Маълумки, ГЦК хужайралари кўп миқдорда тромбопоэтинни ишлаб чиқариши мумкин, у тромбоцитозга олиб келади. ГЦК гуруҳларида тромбоцитларнинг сезиларли даражада юқори миқдори тромбоцитлар ГЦК ўсишининг бир нечта омилларининг манбаси бўлиб ҳисобланади ва ўсма ангиогенезида ҳамда саратон хужайраларини иммун жавобдан ҳимоя қилишда иштирок этади.

Биокимёвий таҳлил кўрсаткичлари ўрганилганда қатор фарқлар аниқланди. HBV этиологияли ЖЦ гуруҳида ГЦК гуруҳига нисбатан умумий ( $p<0,05$ ), бевосита ( $p<0,05$ ) ва билвосита ( $p<0,001$ ) билирубин миқдори юқори бўлди. Бунда асосий гуруҳда АЛТ миқдори ишончли юқори бўлди ( $p<0,01$ ). Таққосланган гуруҳларда глюкоза миқдори физиологик меъёр даражасида бўлди, бироқ қиёсий гуруҳга нисбатан асосий гуруҳда унинг миқдорининг камайиш тенденцияси қайд этилди ( $p<0,05$ ) (5-жадвал).

#### 5-жадвал

#### Текширилган гуруҳларда қон биокимёвий таҳлил кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар	HBV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК (n=46)	HBV этиологияли ЖЦ (n=50)	p
Умумий билирубин	32,02±5,4*	51,76±5,84	p<0,05
Бевосита билирубин	17,26±4,0*	35,21±5,14	p<0,05
Билвосита билирубин	14,7±4,7*	39,87±5,45	p<0,001
АЛТ	95,13±17,4*	35,69±7,13	p<0,01
Умумий оқсил	64,05±4,3	69,25±3,56	p>0,05
Альбумин	35±9,51	29,85±3,42	p>0,05
Глюкоза	4,06±0,52*	6,74±0,51	p<0,05

Изоҳ: \*- фарқлар статистик аҳамиятли ( $p<0,05$ )

Умумий, бевосита ва билвосита билирубин миқдори HCV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК гуруҳига нисбатан HCV этиологияли ЖЦ гуруҳида юқори бўлди ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$  ва  $p<0,001$  мос равишда). Бунда АЛТ миқдори асосий гуруҳда статистик юқори бўлди ( $p<0,001$ ). Таққосланган гуруҳларда глюкоза миқдори физиологик меъёр чегарасида бўлди, аммо, ГЦК гуруҳида HCV этиологияли ЖЦ гуруҳига нисбатан ушбу кўрсаткичнинг ишончли камайиши қайд этилди ( $p<0,05$ ) (6-жадвал).

**Текширилган гуруҳларда қон биокимёвий таҳлил кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи**

Кўрсаткичлар	НСV этиологияли ЖЦ оқибатида юзага келган ГЦК (n=28)	НСV этиологияли ЖЦ (n=30)	p
Умумий билирубин	26,84±3,63*	41,77±4,96	p<0,05
Бевосита билирубин	11,89±2,43*	24,65±2,34	p<0,001
Билвосита билирубин	15,26±2,3*	29,5±3,16	p<0,001
АЛТ	91,61±17,11*	37,32±9,81	p<0,001
Умумий оксил	65,29±4,64	58,85±7,13	p>0,05
Альбумин	36,32±6,63	29,11±2,0	p>0,05
Глюкоза	4,02±0,83*	6,88±0,78	p<0,05

Изоҳ: \*- фарқлар статистик аҳамиятли (p<0,05)

Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ЖЦ гуруҳларида ГЦК гуруҳларига нисбатан умумий, бевосита ва билвосита билирубиннинг ортиши беморларнинг Вирусология ИТИга ЖЦ зўрайиш даврида, жумладан, гипербилирубинемия билан намоён бўлувчи ҳолатларда мурожаат қилиши билан боғлиқ. Глюкоза миқдори ГЦК гуруҳларида вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ЖЦ гуруҳларига нисбатан ишончли паст бўлди, бу ўсманинг глюкозага нисбатан юқори метаболик эҳтиёжи билан боғлиқдир.

Шундай қилиб, ГЦК учун хос бўлган шикоятлар ва белгилар шунингдек, қон умумий таҳлили ва биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ЖЦ мавжуд беморларни диспансеризациядан ўтказишда эътиборни кучайтириш лозимлигини талаб этади.

Диссертациянинг «**Сурункали вирусли гепатитлар билан касалланган беморларда гепатоцеллюляр карциномани ташхислашда онкомаркерларнинг ўрни**» деб номланган бешинчи бобида сурункали вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК онкомаркерлари сифатида Ўзбекистонда илгари қўлланилмаган PIVKA II ва АФП L3 ҳамда АПФни қўллаш имконияти баён этилган. Қўйилган вазифани амалга ошириш учун 88 нафар шахсларда текшириш ўтказилди, улардан: 30 нафарини вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК билан касалланган беморлар, 30 нафарини ГЦКсиз HBV, HBV+HDV ва НСV этиологияли ЖЦ билан касалланган беморлар ҳамда 28 нафарини соғлом қўнгиллилар ташкил этди. ГЦК гуруҳида АФП миқдори 303,9±120,5 нг/мл ни ташкил этди ва ЖЦ гуруҳига нисбатан юқори бўлди. ЖЦ гуруҳида АФПнинг ўртача кўрсаткичи 19,94±13,4 нг/мл (p<0,05), соғлом қўнгиллилар гуруҳида эса, АФП 2,58±1,5 нг/мл ни (p<0,05) ташкил этди. Шуни таъкидлаш лозимки, 9 (30%) нафар ГЦК билан касалланган беморларда АФП миқдори меъёрида бўлди. 11 (36,6%) нафар ЖЦ билан касалланган беморларда ва 1 (3,57%) нафар соғлом қўнгиллида АФП миқдори меъёрнинг юқори чегарасидан баланд бўлди. АФП L3 умумий АФП дан аниқланади ва унинг миқдори 30 нг/мл дан юқори

бўлиши лозим, АФП L3 миқдорининг 15%дан юқори бўлиши ГЦК учун хосдир. 21 (70%) беморларда умумий АФП миқдори 30 нг/мл дан юқори бўлди, улардан 17 (56,6%) нафарида АФП L3 миқдори 15% дан юқори бўлди, ГЦКсиз вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ЖЦ ва соғлом кўнгиллилар гуруҳида эса, унинг миқдори 15% дан ошмади. PIVKA II нинг АФПга нисбатан самарадорлигини аниқлаш мақсадида текширилаётган гуруҳларда ушбу онкомаркер таҳлили ўтказилди. ГЦК асосий гуруҳида PIVKA II нинг миқдори  $14,59 \pm 3,21$  нг/мл бўлди ва ЖЦ гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди -  $3,73 \pm 1,95$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), назорат гуруҳида эса,  $1,72 \pm 1,06$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) ни ташкил этди.

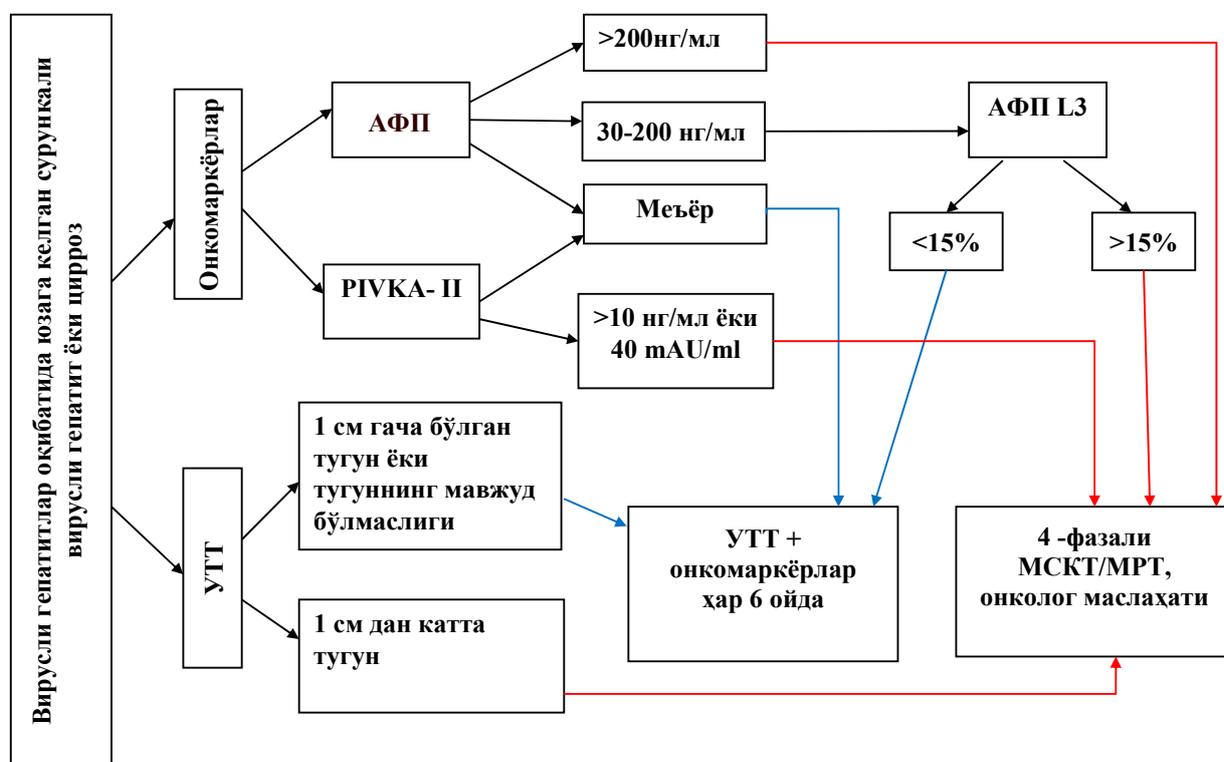
Жуфт ёки кўп сонли чизиқли регрессия усули ёрдамида ГЦК ўлчамига боғлиқ ҳолда PIVKA II даражаси билан боғлиқликни тавсифловчи моделлаштирилган башоратлаш модели ўсма ўлчами 1 мм га катталашганда PIVKA II миқдори 0,495 нг/мл га ортишини кутиш мумкинлигини намоён этди.

АФП+PIVKA II ва АФП+АФП L3+PIVKA II энг юқори, PIVKA II+АФП L3 эса, энг кам сезувчанликка эга бўлди. АФП+PIVKA II ва АФП+АФП L3+PIVKA II комбинациясига нисбатан PIVKA II+АФП L3 комбинациясида спецификлик юқори бўлди.

Тадқиқот доирасида ГЦКни эрта ташхислаш учун 300 нафар сурункали вирусли гепатитлар билан касалланган беморлар орасида PIVKA II ва АФП онкомаркерларини қўллаган ҳолда скрининг ўтказилди. HBV инфекция билан касалланган 100 нафар беморнинг 4 (4,0%) нафарида PIVKA II+АФП меъёрдан юқори бўлди. 3 нафар беморларда ўсма мавжудлиги УТТ да тасдиқланди, 1 нафар беморда ўсма УТТ да кўринмади, аммо МСКТ текширувида тасдиқланди. Фақат PIVKA II ортиши кузатилган 4 (4,0%) беморлардан хажмли ҳосила 2 нафарида УТТда ва 2 нафарида МСКТда аниқланди. Ушбу гуруҳда фақат АФП миқдорининг ортиши аниқланмади. HCV билан касалланган 100 нафар беморлардан 6 (6,0%) нафарида PIVKA II+АФП меъёрдан юқори бўлди. Улардан 5 нафарида катта хажмли ҳосила УТТда аниқланган бўлса, 1 нафарида МСКТда топилди. Фақат PIVKA II миқдорининг ортиши 8 нафар (8,0%) беморларда учради, улардан 4 нафарида катта хажмдаги ҳосила УТТ ёрдамида аниқланган бўлса, 4 нафарида МСКТ текширувларида аниқланди. Мазкур гуруҳнинг 5 (5,0%) нафар беморида фақат АФП миқдорининг ошиши кузатилди. Яна 2 нафар бемор МСКТ текширувидан ўтди, уларда ҳосила аниқланмади ва 2 нафар бемор кўшимча текширувни рад этди. HBV+HDV инфекция билан касалланган 100 нафар беморлардан 5 (5,0%) нафарида PIVKA II+АФП миқдори меъёрдан юқори бўлди. Улардан 4 нафар беморларда УТТда хажмли ҳосила аниқланган бўлса, 1 нафар беморда катта хажмли ҳосила МСКТ текширувида аниқланди. PIVKA II миқдори юқори бўлган 5 (5,0%) нафар беморлардан 3 нафарида УТТда хажмли ҳосила аниқланди, 2 нафар беморда эса, хажмли ҳосила МСКТ текширувида аниқланди. Фақат АФПнинг ортиши кузатилган 5 (5,0%) нафар беморлардан 1 нафарида УТТда хажмли ҳосила топилган бўлса, 1

нафар беморда МСКТда ҳеч қандай ҳосила топилмади ва 3 нафар беморлар келгусида тадқиқотларда иштирок этишни рад этди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида сурункали вирусли гепатитлар ва вирус этиологияли жигар циррози билан касалланган беморларда ГЦКни ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди ва жорий этилди (1-расм).



**1-расм. Сурункали вирусли гепатлар билан касалланган беморларда ГЦКни ташхислаш алгоритми**

Алгоритмга биноан сурункали вирусли гепатитлар ва вирус этиологияли ЖЦ билан касалланган барча беморларга УТТ ва онкомаркерларга таҳлиллар текширувини ўтказиш зарур. 1 см дан катта бўлган тугунли ҳосилада 4-фазали МСКТ ёки МРТ ўтказиш керак. PIVKA II миқдори меъёрдан ортганда УТТ маълумотларидан қатъий назар, 4-фазали КТ/МРТ текширувларини ўтказиш тавсия этилади. Сезувчанлик ва спецификлик оптимал нисбатда бўлган АФП учун бўсаға белгиси бўлиб 200 нг/мл дан юқори бўлган миқдор ҳисобланади. Бундан келиб чиқиб, алгоритмга биноан АФП ушбу миқдордан юқори бўлган беморлар ГЦКни аниқлаш учун КТ/МРТ усулида текширувдан ўтиши керак, АФП миқдори 30-200 нг/мл ва PIVKA II натижаси манфий бўлганда ва/ёки УТТда ҳажмли ҳосила мавжуд бўлмаганда АФП L3 миқдорини аниқлаш лозим. Онкомаркерлар миқдори меъёрида бўлган ва ҳажмли ҳосила мавжуд бўлмаган ёки УТТда 1 см дан кичик бўлган тугунларга эга бўлган барча беморларга ҳар 6 ойда онкомаркерларга скрининг ўтказиш ва УТТни амалга ошириш тавсия этилди. Мазкур

алгоритм юқори специфик онкомаркерларни қўллаган ҳолда ГЦКни ташхислаш даражасини оширишга имкон беради. Ишлаб чиқилган алгоритм касалликни эрта аниқлаш ва даволашни ўз вақтида бошлаш натижасида ГЦК билан касалланган беморларда яшовчанликни яхшилайти ва ҳаёт давомийлигини оширади.

Бундан ташқари, ушбу тадқиқот доирасида сурункали вирусли гепатитларда гепатоцеллюляр карциноманинг ривожланиш ҳавфини баҳолаш бўйича компьютер дастури ишлаб чиқилди (2020 йил 29 февралдаги электрон ҳисоблаш машиналари учун расмий қайд дастурлари тўғрисида гуврҳнома № DGU 09259), у бир қатор белгиларга таянган ҳолда ГЦКнинг ривожланиш эҳтимоллигини баҳолашга имкон беради. Дастурда жинс, вирусли гепатитларнинг мавжудлиги, В ва С ко-инфекциялар, шунингдек, ОИВ, Чайлд-Пью бўйича ЖЦКнинг фаоллик даражаси, тамаки чекиш, спиртли ичимликлар ичиш каби зарарли одатларнинг мавжудлиги ҳамда АФП ва РІVКА II миқдори ҳисобга олинди. Бемор тўғрисидаги маълумотлар беморни бевосита сўраб суриштиришда шифокор ёки тиббий ҳамшира қабули вақтида тўғридан тўғри киритилиши мумкин. Дастур фоиз нисбатда сурункали вирусли гепатитларда ГЦКни ривожланиш ҳавфини баҳолайди.

УТТ/МСКТда аниқланган ўсма тугунининг ўртача ўлчамининг қиёсий таҳлили скрининг ўтган беморлар гуруҳида РІОваРІАТМда стационар шароитда даволанган ГЦК мавжуд беморларга нисбатан ишончли кичик бўлди,  $31,59 \pm 11,68$  мм га қарши  $115,13 \pm 46,17$  мм ни ташкил этди ( $p < 0,05$ ).

Шундай қилиб, ГЦКни эрта аниқлаш учун онкомаркерлар сифатида АФП+РІVКА II комбинациясини қўллаш оптимал бўлиб ҳисобланади. Илмий ишни олиб бориш жараёнида шакллантирилган башоратлаш моделлари ўсма хажмининг ортиши билан РІVКА II миқдорининг катталашини кўрсатди, яъни онкомаркер даражаси ўсма ўлчамига бевосита боғлиқдир. Тадқиқотларни ўтказиш доирасида РІVКА II+АФП ни қўллаш билан вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ЖЦК билан касалланган беморлар орасида ГЦКга скрининг ўтказилганда, ГЦК эрта босқичда аниқланди, бунда абляция, ўсма тугунини кесиш ва трансплантациядан кейинги 5-йиллик яшовчанлик 70-80% ни ташкил этади. Ўтказилган тадқиқотлар асосида вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКни самарали эрта ташхислашни ўтказишга имкон берувчи вирусли гепатитлар билан касалланган беморлар орасида ГЦКни скрининг қилиш учун алгоритм, шунингдек ЭХМ учун дастури ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «Ўзбекистонда вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган гепатоцеллюляр карцинома юкининг иқтисодий таҳлили» деб номланган олтинчи бобида ГЦК юкининг иқтисодий таҳлили келтирилган. ГЦКнинг иқтисодий юкини ҳисоблаш “касаллик таннарҳи” ни ҳисоблашга асосланган, у ГЦКни ташхислашни тасдиқлашга қаратилган, ташхислаш тадбирларини ўтказиш, шунингдек, ташхис тасдиқлангандан

кейин беморларни ташхислаш ва даволашга сарфланган харажатлар билан боғлиқ бўлган харажатлардан ташкил топган. Соғлиқни сақлаш тизими нуқтаи назаридан, ГЦК билан касалланган беморларни даволашга сарфланган молиявий харажатларни ҳисоблаш 2021 йилдаги тиббий ёрдам кўрсатиш стандартига мос ҳолда ўтказилди. Бевосита ва билвосита молиявий йўқотишларнинг қиймати 2021 йилдаги нархлар бўйича ҳисобланди. Вақтинчалик меҳнат қобилиятини йўқотиш бўйича тўланадиган ҳақ билан боғлиқ бўлган билвосита харажатлар Меҳнат ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш вазирлигининг – АВ 28.07.2007 йилдаги №1136-2 сонли буйруғига асосан амалга оширилди. Тўлақонли статистик маълумотларнинг бўлмаганлиги туфайли, қатор кўрсаткичлар зарурий маълумотларни йиғиш билан қайта ишланди. ГЦКнинг иқтисодий юкини баҳолашда ҳам тиббий ёрдам кўрсатишнинг турли босқичларида беморларни юритиш билан боғлиқ бўлган бевосита харажатлар, ҳам вақтинчалик меҳнат қобилиятини йўқотиш бўйича тўловлар билан боғлиқ бўлган билвосита харажатлар, шунингдек, ялпи ички маҳсулотнинг (ЯИМ) ишлаб чиқарилмаслигини аниқлаш ва баҳолаш ёрдамида давлат учун касалликнинг молиявий юк мажмуаси аниқланди. Иқтисодий юкни ҳисоблашда патологик жараённинг оғирлигига боғлиқ ҳолда беморларнинг тақсимланиши билан ГЦКнинг тарқалганлик кўрсаткичлари қўлланилди.

Ўтказилган тадқиқот жараёнида вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК билан касалланган беморларда касаллик босқичига боғлиқ ҳолда кўрсатиладиган тиббий ёрдам, кўрсатиладиган ёрдамнинг тури ва хажми, беморларга кимётерапия учун тахмин қилинадиган харажатларни баҳолаш билан боғлиқ бўлган бевосита харажатларни ҳисоблаш амалга оширилди. Ҳисоб китобларга асосланиб амалдаги харажатлар йилига 13157702439 сумни ташкил қилади.

Касаллик ёки жароҳатлар натижасида вақтинчалик меҳнат қобилиятини йўқотиш бўйича нафақа меҳнат фаолиятига қобилиятнинг чегараланиши билан ногиронликни ўрнатилиши ёки меҳнат қобилиятини тикланиш кунигача меҳнат қобилиятини йўқотганлигининг бутун даври мобайнида тўланади. Ҳисоб китобларга асосланиб билвосита харажатлар йилига 2703789360 сумни ташкил қилади.

Шундай қилиб, касаллик босқичига, жарроҳлик аралашувига, кимётерапия усулига, вақтинчалик ва турғун меҳнат қобилиятини йўқотиш бўйича амалга оширилган тўловлар, вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК ташхисининг ҳаётда биринчи марта қўйилишини ҳисобга олинган ҳолда, беморлардаги фриксион харажатларга ўзгартиришлар киритиш билан вақтинчалик меҳнат қобилиятини йўқотишда ЯИМни ишлаб чиқарилмаслиги билан боғлиқ бўлган йўқотишларга боғлиқ ҳолда стационар ёрдам кўрсатишга бўлган умумий тахминий харажатлар йилига 15861491799 сўмни ташкил этади.

Энг юқори харажатлар III ва IV босқичдаги вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКга ҳамда энг ками эса, I босқичга тўғри келади. Бу ҳолат ГЦКни эрта ташхислашда жуда муҳим ҳисобланади. Вирусли

гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКни ўз вақтида аниқлашнинг иқтисодий самарадорлигини баҳолаш учун “харажатларни минималлаштириш” таҳлилидан фойдаланилди. Эрта босқичларда ГЦКни аниқлашдан юзага келадиган самара бевосита ва билвосита харажатларни тежаш билан намоён бўлиши мумкин. Алгоритмни қўллаган ҳолда ўтказилган тадқиқотларда 86,7% беморларда ГЦКнинг I босқичи ташхисланади. Шундай қилиб, I босқичдаги 86,7% беморларда ва ГЦКнинг кеч босқичларидаги 23,3% беморларда бир йиллик бевосита харажатлар 1652567735 сўмни, билвосита харажатлар эса 1669432901 сўм ни ташкил этади. Диссертация иши доирасида ишлаб чиқилган алгоритм қўлланилганда харажатларнинг энг кам миқдори йилига 12539491163 сўмни ташкил этди.

Шундай қилиб, юқумли касалликлар шифохоналари даражасида вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКни эрта ташхислаш иқтисодий жиҳатдан фойдали ҳисобланади ва ушбу касалликни эрта босқичларда аниқлашга имкон беради. Касаллик ўз вақтида аниқланганда молиявий йўқотишлар стационар, диспансер кузатувлар хажмини қисқартириш ҳисобига, кимётерапия учун дори воситалари сонини камайтириш, вақтинчалик меҳнат қобилиятини йўқотганлик ва турғун меҳнат қобилиятини йўқотиш бўйича тўловларни камайтириш, шунингдек, ЯИМларни ишлаб чиқарилмаслиги билан боғлиқ бўлган йўқотишлар ҳисобига қисқартирилади.

Амалга оширилган ишлар натижаларига кўра, тадқиқотларнинг аҳамияти вирусли гепатитларда ГЦКни эрта аниқлаш имкониятидан иборатдир, бу эса, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга, 5-йиллик яшовчанликни оширишга, шунингдек, бевосита ва билвосита харажатларни камайтиришга имкон беради.

## ХУЛОСАЛАР

«HBV ва HCV инфекцияларида гепатоцеллюляр карциноманинг эрта ташхисотини такомиллаштириш» мавзусидаги илмий иш натижаларига кўра қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКнинг клиник кечиши яққол ифодаланган белгилар билан характерланади. Кўпгина беморларда ГЦК жигар циррози фонида (85,9%) ривожланади, аммо ГЦК ЖЦсиз (14,1%) ҳам ривожланиши мумкин, бу эса, HBV ва HCV нинг онкогенезга бевосита таъсири билан боғлиқлигидан далолат беради.

2. Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКда жигар циррозига нисбатан онкологик жараён билан боғлиқ бўлган ўнг қовурға остида оғриқ (57%), тана ҳароратининг кўтарилиши (57,1%), озиш (55,8%), ҳамда лейкоцитлар (35,2%), нейтрофиллар (52,4%), ЭЧТ (45,3%), тромбоцитлар (11,2%) ва АЛТнинг (29,1%) ошиши кўпроқ учраши аниқланди.

3. Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦКни эрта аниқлаш учун сезувчанлик (86,67%) ва спецификлигининг (79,31%) оптимал нисбати АФП+PIVKA II онкомаркерларининг комбинациясида кузатилди.

4. Тадқиқот асосида ишлаб чиқилган алгоритм ва компьютер дастури гепатоцеллюляр карциномани эрта аниқлаш ва вирусли гепатитлар билан касалланган беморларни кузатишнинг келгуси тактикасини танлашга ёрдам беради.

5. Вирусли гепатитлар оқибатида юзага келган ГЦК соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий муаммо бўлиб, ГЦКни эрта аниқлаш зарурлигини белгилайди, бу эса, ГЦК билан боғлиқ бевосита ва билвосита харажатларни 12 миллиард 539 миллион сўмга камайтириш имконини беради, шунингдек, тиббий ёрдам кўрсатиш тизимига юкломани камайтиради, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайти ва яшаш давомийлигини узайтиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ,  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ,  
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ  
РЕСПУБЛИКАНСКОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА ЭПИДЕМИОЛОГИИ,  
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**БРИГИДА КРЕСТИНА СТЕПАНОВНА**

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ  
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ НВУ И НСУ  
ИНФЕКЦИИ**

**14.00.10 - Инфекционные болезни**

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

**ТАШКЕНТ-2022**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2021.2PhD/Tib1173.**

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна</b> доктор медицинских наук
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Худайкулова Гулнара Каримовна</b> доктор медицинских наук, доцент <b>Камилов Фарход Хайдарович</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Самаркандский государственный медицинский университет</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc04/30.12.2019.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Адрес 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99878)150-78-25).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за №\_\_\_). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.  
(реестр протокола рассылки №\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года).

**Л.Н. Туйчиев**  
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.У. Таджиева**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Б.М. Таджиев**  
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность проблемы и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день рак печени является шестым по распространенности и четвертой по значимости причиной смерти от рака во всем мире. До 80 % всех ГЦК носят «вирусный» характер, причем 50 % приходится на долю HBV инфекции, а 30%-HCV инфекции. По оценкам ВОЗ в 2019 году в мире «около 296 миллионов человек имели хроническую инфекцию гепатита В и около 58 миллионов человек хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита С. Большинство случаев смерти (1 миллион 100 тысяч) от вирусных гепатитов В и С связано с циррозом и первичным раком печени...»<sup>1</sup>. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от ГЦК наблюдаются в Азии и Африке, хотя заболеваемость и смертность от ГЦК увеличиваются в различных частях Европы и в США. Позднее обнаружение гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) приводит к тому, что на момент постановки диагноза опухоль является неоперабельной и пациенту может быть предоставлена только паллиативная терапия. Актуальность данной проблемы определяет необходимость усовершенствования ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы.

Во всем мире проводятся ряд научных исследований по изучению роли вирусов гепатитов В и С в развитии ГЦК, их влиянии на онкогенез, оценки значимости различных онкомаркеров в ее диагностике и предупреждения развития поздних стадий заболевания. В связи с этим, особую актуальность приобретает усовершенствование вакцинопрофилактики от вирусных гепатитов, выявление клинико-лабораторных особенностей течения ГЦК в исходе вирусных гепатитов, определение различия течения ГЦК от циррозов печени (ЦП), оценка роли онкомаркеров, разработка алгоритма диагностики ГЦК и проведение анализа экономического бремени ГЦК в исходе вирусных гепатитов.

В настоящее время в нашей Республике осуществляются широкомасштабные мероприятия по развитию системы здравоохранения, совершенствованию методов ранней диагностики, при этом особое внимание уделяется профилактическим мероприятиям, направленным на борьбу с инфекционной и неинфекционной патологиями. В то же время в системе здравоохранения реализуются масштабные программные мероприятия. В связи с этим, в соответствии с Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-243 «О совершенствовании мер противодействия распространению некоторых актуальных вирусных инфекций» от 16 мая 2022 года определены следующие задачи: «...внедрение новых технологий ранней диагностики фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы после вирусных гепатитов...»<sup>2</sup>. Данные задачи способствуют снижению заболеваемости за счет повышения современной медицинской помощи на

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>

<sup>2</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-243 «О совершенствовании мер противодействия распространению некоторых актуальных вирусных инфекций» от от 16 мая 2022 года

новый уровень в диагностике и лечении инфекционных заболеваний у населения и совершенствованию использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» и №УП-60 29 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»; в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике и №ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в сфере медицины.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Широко известно, что вирусы гепатитов В и С являются основными этиологическими агентами ГЦК. При этом на долю HBV приходится до 50% ГЦК, а около 25% составляет HCV. Этиологические факторы ГЦК значительно различаются по регионам мира и указывают на сильное несоответствие в распределении заболеваемости ГЦК. Районы с высокой распространенностью вирусных гепатитов также являются районами с самыми высокими показателями ГЦК (de Martel C. et al., 2020). При этом, биопсия с последующим морфологическим анализом является золотым стандартом для диагностики ГЦК (Lixia Guo., et al., 2018). Однако, биопсия является достаточно сложной диагностической процедурой, которая может привести к серьезным осложнениям. Отрицательный результат не может точно исключить онкологический процесс, в связи с чем возникает необходимость проводить процедуру каждые 3-6 месяцев (Zhou J. et al, 2019).

Применение PIVKA II (белок, индуцированный отсутствием витамина К или антагонистом-II) и АФП L3 для ранней диагностики ГЦК является перспективным направлением. Ряд когортных исследований и создание моделей продемонстрировали, что скрининг на ГЦК рентабелен и способствует улучшению ранней выявляемости опухолевых процессов, терапии и выживаемости при доступе скрининга выше 34% для пациентов из групп риска (Mittal S. et al., 2016; Cadier B. et al., 2017; Mourad A. et al., 2017). На деле доступность к скринингу для групп риска не превышает 20% (Singal AG. et al., 2015). Несмотря на тот факт, что АФП известен в качестве онкомаркера более 50 лет, он является наиболее широко используемым для диагностики и мониторинга результатов терапии ГЦК (Bai D et al., 2017). Было проведено множество исследований относительно диагностической

полезности АФП, которые часто приводят к различным или даже противоречивым выводам (Lou J. et al., 2017). Исследования показали, что PIVKA II может быть полезным диагностическим и прогностическим маркером опухоли для ГЦК (Inagaki Y. et al., 2017). Использование описанного онкомаркера для диагностики ГЦК широко распространено в странах Восточной Азии, Северной Америке и Китае (Wu J. et al., 2017). Многие исследования показали, что PIVKA-II применима для эпиднадзора за ГЦК и внесена в рекомендации Японского общества гепатологов (Kudo M. et al., 2017). Тем не менее, необходимы дополнительные исследования для дальнейшей оценки эффективности PIVKA II для диагностики ГЦК, особенно при использовании в сочетании с другими биомаркерами. АФП-L3 характерен при опухолевых процессах в паренхиме печени. Крупное проспективное многоцентровое исследование продемонстрировало, что чувствительность АФП-L3 независимо от стадии заболевания ГЦК достигает 92,0%, однако специфичность не превышает 37,0% (Piñero F. et al., 2020).

В Узбекистане ранее применение PIVKA II и АФП L3 для диагностика ГЦК не изучались. Отдельные исследования, посвященные скринингу ГЦК методом УЗИ и АФП, были проведены в 2017 г в Республике Узбекистан (Lukmonov, S. et al., 2017). Однако, перечисленные исследования не затрагивали вопросов ранней диагностики ГЦК исходе вирусных гепатитов. В связи с этим, проведение научных исследований по усовершенствованию ранней диагностики ГЦК при HBV и HCV инфекции является весьма актуальным.

**Связь работы с государственными программами или планами научно-исследовательских работ.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний: ПЗ-20171023175 «Разработка диагностики ГЦК методом PIVKA II при хронических вирусных гепатитах в Узбекистане» (2018-2019 гг.) и ПЗ-2017090726 «Разработка методов оценки риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в результате различных вариантов хронических гепатитов В и Д, и дифференцированного подхода к их прогнозу, профилактике и лечению» (2018-2020 гг.).

**Цель исследования** состоит в усовершенствовании ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV и HCV инфекции.

**Задачи исследования:**

изучить характер течения и выявить клинико-лабораторные особенности ГЦК в исходе HBV и HCV инфекции в сравнительном аспекте;

изучить прогностические признаки формирования ГЦК в исходе цирроза печени HBV и HCV этиологии;

определить роль онкомаркеров и разработать алгоритм диагностики ГЦК у пациентов с HBV и HCV инфекции;

оценить экономическое бремя ГЦК в исходе HBV и HCV инфекции в Республике Узбекистан.

**Объектом исследования** явились 131 пациент с диагнозом ГЦК, проходившие лечение в клинике Республиканского специализированного Научно-практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии, 456 пациентов с HBV и HCV инфекцией, проходившие лечение в клинике Научно-исследовательского института Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, а также 28 здоровых добровольцев.

**Предмет исследования** образцы венозной крови для общеклинического, биохимического анализа, коагулограммы и сыворотки крови для определения онкомаркеров, результаты УЗИ и МСКТ/МРТ исследований пациентов.

**Методы исследования.** В исследовании использовались общеклинические, лабораторные (общий анализ крови), биохимические (АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, креатинин, мочевины, остаточный азот, амилаза, гамма-глутамилтранспептидаза), молекулярно-биологические (ПЦР), серологические (ИФА, ИХЛА), инструментальные (УЗИ, МСКТ), гистологические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано более тяжелое течение гепатоцеллюлярной карциномы в исходе HBV и HCV инфекции по сравнению с гепатоцеллюлярной карциномой не вирусной этиологии;

установлены клиничко-лабораторные особенности формирования гепатоцеллюлярной карциномы в исходе циррозов печени вирусной этиологии, обусловленные метаболической активностью опухоли;

установлена роль онкомаркеров АФП, АФП L3, PIVKA II и их комбинаций в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы;

доказано, что ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы в исходе HBV и HCV инфекции ведет к экономической эффективности путем «минимизации затрат».

**Практические результаты исследования.**

установлено, что PIVKA II обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с АФП;

доказано, что применение комбинации АФП и PIVKA II для скрининга ГЦК на уровне инфекционных стационаров позволит выявлять ГЦК на ранних стадиях;

доказана прямая зависимость между повышением уровня PIVKA II и увеличением размера гепатоцеллюлярной карциномы;

установлено, что внедрение в стандарты диагностики ГЦК при хронических вирусных гепатитах алгоритма диагностики и программы DGU 09259 от 29 февраля 2020 г по определению риска развития ГЦК позволило уменьшить бремя ГЦК в исходах вирусных гепатитов и циррозов печени;

результаты диссертационной работы послужили основанием для пункта 8 «Внедрение новых технологий ранней диагностики фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы после вирусных гепатитов» Постановления Президента Республики Узбекистан от 16 мая 2022 года №-243 «О

совершенствовании мер по борьбе с распространением некоторых актуальных вирусных инфекций».

**Достоверность результатов исследования** достигается использованием в диссертационной работе научно-обоснованных методических и теоретических подходов и методов, репрезентативностью выборок, необходимыми ретроспективными, проспективными, молекулярно-генетическими, экономическими и статистическими методами анализа, программным подходом к статистической обработке полученных данных, а также сравнением результатов исследований, полученных в ходе усовершенствования ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV и HCV инфекции, с результатами отечественных и зарубежных исследований.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в определении особенностей клинического течения исходов вирусных гепатитов в ГЦК, раскрываются механизмы формирования патологического процесса при переходе ЦП вирусной этиологии в ГЦК, выявляются закономерности и прогностическая значимость применения онкомаркеров для ранней диагностики ГЦК при вирусных гепатитах.

Практическая значимость научных исследований заключается в том, что применение разработанных алгоритма ранней диагностики и программы определения риска развития ГЦК в исходе вирусных гепатитов, которые, в свою очередь, будут способствовать улучшению качества жизни больных, увеличению продолжительности жизни, снижению стоимости лечения, снижению инвалидизации путем своевременного выявления и лечения данной патологии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных результатов научного исследования по усовершенствованию ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV и HCV инфекции:

утверждены и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Алгоритм диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами» (Справка Министерства здравоохранения № 08-29343 от 24 сентября 2022 г.). Результаты позволили улучшить раннюю диагностику ГЦК среди пациентов с HBV и HCV инфекцией;

результаты исследования, направленные на изучение усовершенствования ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV и HCV инфекции внедрены в практику здравоохранения, в частности, в Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии и Ташкентскую Областную инфекционную больницу (Справка Министерства здравоохранения № 08-29343 от 24 сентября 2022 г.). Полученные результаты позволили улучшить раннее и своевременное выявления ГЦК, что приведёт к улучшению качества жизни больных, увеличению продолжительности жизни пациентов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты диссертационной работы обсуждены на 6 республиканских и 6-и международных научно-практических конференциях.

**Публикации результатов.** По материалам диссертации опубликованы 23 научные работы, из них 10 - журнальных статей: 5 статей опубликованы в республиканских, 5 статей в зарубежных журналах, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 112 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** диссертации обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, указаны цель и задачи, объект и предмет исследования, соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику здравоохранения, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Усовершенствование ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV и HCV инфекции»**, проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, отражающий современные представления о состоянии изучаемой проблемы. Проанализированы данные о механизмах развития ГЦК при вирусных гепатитах, клинико-диагностические аспекты раннего выявления и отражены данные об использованных в диссертационной работе онкомаркерах.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования»** представлен дизайн исследования и приведена характеристика материалов и методов исследований. Даны представления о достаточном объеме и правильности методов исследования, об аргументированном формировании отдельных групп исследования и соответствующих им групп сравнения. Представлены использованные общеклинические, лабораторные, инструментальные, серологические молекулярно-биологические и статистические методы исследования. Работа была выполнена в Научно-исследовательском институте Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ). Сбор образцов сыворотки крови от пациентов с диагнозом ГЦК проводили в Научно-практическом Медицинском Центре Онкологии и Радиологии (РСНПМЦОиР). Сбор образцов сыворотки крови от пациентов хроническими вирусными гепатитами проводили в НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ. В исследовании вошли данные 131 пациента, проходивших стационарное лечение в РСНПМЦОиР с диагнозом ГЦК. Средний возраст пациентов составил  $52,35 \pm 13,32$  года. Критериями отбора пациентов с ГЦК служили: возраст старше 18 лет, диагноз ГЦК,

подтвержденной методами УЗИ и МСКТ/МРТ, а также гистологическим методом исследования. В случаях ГЦК в исходе вирусных гепатитов, обязательным являлись положительные результаты ИФА и ПЦР на вирусные гепатиты в исследуемых группах. В исследование также вошли данные 456 пациента с хроническими вирусными гепатитами, проходивших стационарное лечение в НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ. Средний возраст пациентов составил  $54,78 \pm 3,97$  лет. Критериями отбора служили: возраст старше 18 лет, наличие маркеров вирусных гепатитов, подтвержденных методами ИФА и ПЦР. А также 28 здоровых добровольцев, средний возраст которых составил  $56,0 \pm 5,5$  лет. Критериями включения в контрольную группу являлись возраст старше 18 лет, отсутствие маркеров вирусных гепатитов и отсутствие образования на УЗИ. Для определения уровня АФП использовался набор «АФП-ИФА-БЕСТ» фирмы Вектор Бест (Россия). Для определения уровня АФП L3 использовался набор «ELISA Kit Alpha-Fetoprotein Lens Culinaris Agglutinin (aAFPL3)» фирмы Cloud Clone Corp (США). Для определения уровня PIVKA II использовался набор «ELISA KIT Human Protein Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA II)» фирмы Cusabio (КНР), и также «PIVKA II 100 test» фирмы Maglumi (КНР). Постановка анализов осуществлялась по инструкции фирм-производителей. Для статистической обработки результатов исследования использовалось программное обеспечение «Windows XP», «Excell», «Statistica», «StatTech». Полученные данные предоставлялись с описанием абсолютных величин и процентных показателей.

В третьей главе «**Клинико-лабораторные особенности течения гепатоцеллюлярной карциномы вирусной этиологии**» представлены клинико-лабораторные данные пациентов с ГЦК, которые были разделены на 3 группы: 1 группу составили пациенты с ГЦК в исходе HBV инфекции, 2 группу - пациенты с ГЦК в исходе HCV инфекции и 3 группу - пациенты с ГЦК не вирусной этиологии. ГЦК чаще встречалась у мужчин (65,3%), чем у женщин (34,7%). При этом число мужчин преобладало в группах с ГЦК в исходе HBV и HCV инфекции, а в группе пациентов с ГЦК не вирусной этиологии числовое преимущество составило женщины ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно). В группе с ГЦК в исходе HBV инфекции больше половины случаев приходилось на пациентов в возрастном диапазоне 20-54 года, а пациенты старше 55 лет составили 41,8%. ГЦК в исходе HCV инфекции практически не встречалась в возрасте до 55 лет, 43,3% составили пациенты в возрастном диапазоне 55-61 год и 33,3% пациентов было старше 61 года. В группе с ГЦК не вирусной этиологии в основном встречались пациенты старше 55 лет (61,1%). Преобладание ГЦК в исходе HBV инфекции у мужчин, обусловлено с одной стороны влиянием андрогенов, стимулирующих репликацию и транскрипцию HBV, вызывая более высокую вирусную нагрузку и риск возникновения ГЦК (Chen X. et al., 2016), а с другой стороны, с тем, что мужчины более склонны к злоупотреблению алкоголя и табакокурению (Levrero M. et al., 2016). Значительно более высокая частота ГЦК в исходе HCV инфекции среди мужчин по сравнению с группой ГЦК не вирусной этиологии, также связана с несколькими факторами: у женщин более высокий шанс спонтанного элиминирования

вируса, по сравнению с мужчинами с одной стороны и более медленное прогрессирование поражение печени в случае инфицирования, с другой стороны. ГЦК не вирусной этиологии встречалось в основном у пациентов старше 55 года и более половины из них составили женщины, что обусловлено тем, что с возрастом у женщин снижается уровень эстрогенов, которые подавляет гепатоканцерогенез (Baden R. et al., 2014).

Жалобы на слабость, тошноту, снижение аппетита, боль в правом подреберье, повышение температуры, потерю веса в группах с ГЦК в исходе HBV инфекции и с ГЦК в исходе HCV инфекции встречались чаще по сравнению с группой с ГЦК не вирусной этиологии ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). При проведении статистического анализа в группе с ГЦК в исходе HBV инфекции иктеричность кожи встречалась значительно чаще, чем в группах с ГЦК в исходе HCV инфекции и с ГЦК не вирусной этиологии ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Иктеричность склер болезненность при пальпации, спленомегалия, пальпируемое образование в группах с ГЦК в исходе HBV инфекции и с ГЦК в исходе HCV инфекции выявлялись достоверно чаще по сравнению с группой с ГЦК не вирусной этиологии ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Более выраженные клинические симптомы при ГЦК в исходе вирусных гепатитов свидетельствуют о большей активности патологического процесса в печени, обусловленной помимо опухолевого процесса, воздействием HBV и HCV инфекций.

Показатели общего анализа крови пациентов не имели значимых различий в сравниваемых группах за исключением уровня эритроцитов, лимфоцитов и тромбоцитов (табл. 1).

**Таблица 1**

**Сравнительная характеристика данных общего анализа крови в исследуемых группах**

Показатель	ГЦК в исходе HBV инфекции (n=55)	ГЦК в исходе HCV инфекции (n=30)	ГЦК не вирусной этиологии (n=36)
Гемоглобин	120,16±14,73	119,6 ±11,21	115,65±11,31
Эритроциты	5,21±1,09	4,55±1,04	4,61±1,1
Цветной показатель	0,86±0,07	0,87±0,08	0,85±0,07
Лейкоциты	10,82±3,97	9,41±3,95	9,02±3,17
Палочкоядерные нейтрофилы	5,92±2,97	7,1±2,32	6,03±3,13
Сегментоядерные нейтрофилы	72,15±7,14	70,1±9,85	71,91±6,15
Лимфоциты	19,74 ± 2,32	15,86 ± 2,44	28,6 ± 2,21*
Моноциты	3,18±1,23	3,86±1,67	3,26±1,24
Тромбоциты	196,54±26,66	185,63±17,82	272,88±23,14*
СОЭ	45,27±8,7	42,66±6,62	42,11±8,31

Примечание: \* - различия статистически значимы по отношению к группам с ГЦК в исходе HBV и HCV инфекции ( $p < 0,05$ )

Анализ данных гемограммы показал, что уровень лимфоцитов в группе с ГЦК в исходе вирусных гепатитов был ниже по сравнению с группой ГЦК не вирусной этиологии ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно). Уровень тромбоцитов в группе с ГЦК не вирусной этиологии он был значительно выше по сравнению с группами с и ГЦК в исходе HBV инфекции ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). Как известно, тромбоцитопения при ЦП связана с двумя основными путями: супрессией миелоцитов с одной стороны и образованием антител к тромбоцитам с другой (Бакиров А. Б. и соавт., 2016). Учитывая тот факт, что у пациентов с ГЦК в исходе вирусных гепатитов значительно чаще встречался ЦП по сравнению с группой с ГЦК не вирусной этиологии можно сделать вывод, что тромбоцитопения обусловлена ЦП. Данные биохимических показателей пациентов представлены в таблице 2.

Данные биохимического анализа показали, что в группах с ГЦК в исходе вирусных гепатитов по сравнению с группой ГЦК не вирусной этиологии уровень общего билирубина был значительно повышен ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно), в основном за счет прямой фракции ( $p < 0,01$  и  $p < 0,01$  соответственно), что было связано с нарушением захвата, конъюгации, экскреции и регургитации билирубина, характерных для вирусных гепатитов. В группах с ГЦК в исходе HBV и HCV инфекции по сравнению с группой ГЦК не вирусной этиологии уровень АЛТ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно) был выше, что обусловлено цитолизом гепатоцитов. В группах пациентов с ГЦК в исходе вирусных гепатитов по сравнению с группой пациентов с ГЦК не вирусной этиологии отмечались повышение креатинина ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно) и мочевины ( $p < 0,01$  и  $p < 0,01$  соответственно).

**Таблица 2**

**Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови в исследуемых группах**

Показатель	ГЦК в исходе HBV инфекции (n=55)	ГЦК в исходе HCV инфекции (n=30)	ГЦК не вирусной этиологии (n=36)
Общий билирубин	30,64±5,2	30,37 ±3,76	18,35 ±2,8*
Прямой билирубин	17,95±2,71	17,49 ±2,49	8,23 ±2,27*
Непрямой билирубин	14,7±3,96	13,14±2,22	10,28±2,76
АЛТ	98,01±17,17	91,42±19,62	29,17±10,44*
АСТ	116,14±28,69	89,43±22,96	65,62±18,29
Коэффициент де Ритиса	1,46±0,72	1,34±0,34	1,23±0,47
Общий белок	63,65±4,53	65,86±9,31	66,77±7,13
Альбумин	34,84±8,96	36,76±5,83	37,85±6,06
Глюкоза	4,32±0,87	4,24±0,99	4,89±0,89
Креатинин	76,71±13,31	71,87±12,6	37,72±10,35*
Мочевина	8,95±1,28	8,39±1,05	4,2±1,03*
Остаточный азот	4,92±2,29	2,92±1,45	2,26±0,89
Амилаза	97,71±63,33	119,23±59,78	88,81±54,92
ГГТП	126,8±65,31	122,33±72,4	135,44±94,07

Примечание: \* - различия статистически значимы по отношению к группам с ГЦК в исходе HBV инфекции и с ГЦК в исходе HCV инфекции ( $p < 0,05$ )

При сопоставлении стадий по Барселонской системе стадирования рака печени в группе с ГЦК в исходе HBV инфекции достоверно чаще встречалась стадия С ( $p < 0,01$ ), а в группе с ГЦК в исходе HCV инфекцией - стадия В ( $p < 0,01$ ), что говорит о достаточно поздней диагностике ГЦК.

Таким образом, следует отметить, что сложность клинической диагностики ГЦК в исходе HBV и HCV инфекции, связана с одной стороны стертойостью ее клинических проявлений до развития поздних стадий ГЦК и завуалированностью симптомами, связанными с проявлениями вирусных гепатитов с другой стороны. Анализ клинико-лабораторных результатов показал выраженность декомпенсации функции печени в группах с ГЦК в исходе вирусных гепатитов, достаточно позднюю диагностику ГЦК и необходимость проведения раннего скрининга среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

В четвертой главе **«Сравнительная клинико-лабораторная характеристика гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени HBV и HCV этиологии»** описаны результаты сравнительного анализа пациентов с ГЦК в исходе ЦП HBV этиологии с ЦП HBV этиологии, также пациентов с ГЦК в исходе ЦП HCV этиологии с ЦП HCV этиологии.

В основной группе с ГЦК в исходе ЦП HBV этиологии чаще, чем в группе сравнения встречались жалобы на снижение аппетита ( $p < 0,001$ ), тошноту ( $p < 0,001$ ), боль в правом подреберье ( $p < 0,001$ ), похудение ( $p < 0,001$ ) и повышение температуры тела ( $p < 0,001$ ). При первичном осмотре в группе сравнения иктеричность склер ( $p < 0,001$ ) и асцит ( $p < 0,001$ ) определялись чаще, чем в основной группе. Однако в группе с ГЦК в исходе ЦП HBV этиологии по сравнению с группой с ЦП HBV этиологии достоверно чаще встречались увеличение печени ( $p < 0,001$ ), болезненность печени при пальпации ( $p < 0,001$ ) и пальпируемое образование ( $p < 0,05$ ).

В группе пациентов с ГЦК в исходе ЦП HCV этиологии значительно чаще встречались жалобы на болевые ощущения в правом подреберье ( $p < 0,001$ ), снижение веса ( $p < 0,001$ ) и подъем температуры до субфебрильных цифр ( $p < 0,001$ ). При первичном осмотре иктеричность склер и асцит реже отмечались в группе с ГЦК в исходе ЦП HCV по сравнению с группой с ЦП HCV этиологии ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно). В основной группе чаще, чем в группе сравнения, встречались увеличение печени, выявляемое при пальпации ( $p < 0,001$ ), болезненность печени при пальпации ( $p < 0,001$ ), а также пальпируемое объемное образование ( $p < 0,001$ ).

Данные гемограммы в исследуемых группах показали значимые различия практически по всем показателям. В группе с ГЦК в исходе ЦП HBV этиологии по сравнению с группой сравнения уровень гемоглобина и эритроцитов был выше ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). В основной группе отмечался более высокий уровень лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), чем в группе сравнения. Несмотря на тот факт, что уровень лимфоцитов в сравниваемых группах был в пределах нормы, отмечалась тенденция к снижению в основной группе ( $p < 0,001$ ). Уровень тромбоцитов был ниже в группе с ЦП HBV этиологии ( $p < 0,001$ ). Уровень СОЭ в группе с

ГЦК в исходе ЦП НВУ этиологии был значительно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

**Таблица 3**

**Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови в исследуемых группах**

Показатель	ГЦК в исходе ЦП НВУ этиологии инфекции (n=46)	ЦП НВУ этиологии (n=50)	p
Гемоглобин	123,45±7,27*	92,06±6,41	p<0,01
Эритроциты	5,58±0,8*	3,29±0,47	p<0,01
Цветной показатель	0,91±0,08	0,88±0,05	p>0,05
Лейкоциты	11,37±3,11*	3,57±0,96	p<0,05
Палочкоядерные нейтрофилы	6,08±1,6*	1,44±0,54	p<0,01
Сегментоядерные нейтрофилы	73,6±6,71*	55,32±5,46	p<0,05
Лимфоциты	21,58±2,76*	33,36±3,8	p<0,05
Моноциты	3,18±1,23	3,88±0,47	p>0,05
Тромбоциты	213,28±11,3*	150,37±16,46	p<0,05
СОЭ	44,73±6,38*	19,32±3,24	p<0,001

Примечание: \* - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В группе с ГЦК в исходе ЦП НCV этиологии средние показатели гемоглобина и эритроцитов были достоверно выше по сравнению с группой с ЦП НCV этиологии ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). В основной группе больных с ГЦК отмечался более высокий уровень средних показателей лейкоцитов ( $p < 0,05$ ), палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). Уровень лимфоцитов был статистически ниже в основной группе по сравнению с группой ЦП НCV этиологии ( $p < 0,001$ ). Уровень тромбоцитов был достоверно ниже в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Также отмечалось значительно более высокий уровень СОЭ в группе с ГЦК ( $p < 0,01$ ) (табл. 4).

**Таблица 4**

**Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови в исследуемых группах**

Показатель	ГЦК в исходе ЦП НCV (n=28)	ЦП НCV этиологии (n=30)	p
Гемоглобин	120,15±7,3*	96,4±5,18	p<0,05
Эритроциты	5,75±0,72*	3,38±0,60	p<0,05
Цветной показатель	0,93±0,12	0,89±0,01	p>0,05
Лейкоциты	11,01±1,78*	4,68±1,88	p<0,05
Палочкоядерные нейтрофилы	7,03±2,1*	1,53±0,57	p<0,05
Сегментоядерные нейтрофилы	73,15±7,87*	63,0±5,96	p>0,05
Лимфоциты	15,26±2,71*	31,46±3,0	p<0,001
Моноциты	3,86±1,67	3,96±0,41	p>0,05
Тромбоциты	192,15±18,45*	131,13±17,35	p<0,05
СОЭ	42,24±6,67*	18,16±3,24	p<0,01

Примечание: \* - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Более высокие уровни гемоглобина и эритроцитов в группах с ГЦК, обусловлены тем, что клетки опухоли отвечает за выработку эритропоэтина, приводящего к эритроцитозу - одному из наиболее частых паранеопластических синдромов ГЦК. Повышенный уровень лейкоцитов и, в первую очередь, нейтрофилов, в группе с ГЦК связан с тем, что они первыми из иммунных клеток входят в микроокружение опухоли и взаимодействуют с раковыми клетками, тем самым играя важную роль в прогрессировании ГЦК. Нейтрофилы при ГЦК увеличиваются, как в локальном микроокружении опухоли, так и в периферической. Склонность к снижению лимфоцитов, характерна для поздних стадий ГЦК. Как известно, клетки ГЦК могут вырабатывать большие количества тромбопоэтина, который способствует тромбоцитозу. Значительно более высокий уровень тромбоцитов группам с ГЦК был связан с тем, что тромбоциты являются источником нескольких факторов роста ГЦК и участвуют в ангиогенезе опухоли и защите опухолевых клеток от иммунных ответов.

Изучение показателей биохимического анализа установило, ряд отличий. В группе с ЦП НВВ этиологии по сравнению с группой с ГЦК уровень общего ( $p < 0,05$ ), прямого ( $p < 0,05$ ) и непрямого билирубина ( $p < 0,001$ ) был значительно выше. При этом уровень АЛТ был достоверно выше в основной группе ( $p < 0,01$ ). Уровень глюкозы в сравниваемых группах был в пределах физиологической нормы, однако отмечалась тенденция к снижению в основной группе, по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

**Таблица 5**

**Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови в изучаемых группах**

Показатель	ГЦК в исходе ЦП НВВ этиологии (n=46)	ЦП НВВ этиологии (n=50)	p
Общий билирубин	32,02±5,4*	51,76±5,84	p<0,05
Прямой билирубин	17,26±4,0*	35,21±5,14	p<0,05
Непрямой билирубин	14,7±4,7*	39,87±5,45	p<0,001
АЛТ	95,13±17,4*	35,69±7,13	p<0,01
Общий белок	64,05±4,3	69,25±3,56	p>0,05
Альбумин	35±9,51	29,85±3,42	p>0,05
Глюкоза	4,06±0,52*	6,74±0,51	p<0,05

Примечание: \*- различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Уровень общего, прямого и непрямого билирубина был выше в группе с ЦП НСВ этиологии по сравнению с группой с ГЦК в исходе ЦП НСВ ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). При этом уровень АЛТ был статистически выше в основной группе ( $p < 0,001$ ). Уровень глюкозы в сравниваемых группах был в пределах физиологической нормы, однако, в группе с ГЦК отмечалось достоверное снижение данного показателя по сравнению с группой с ЦП НСВ этиологии ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Таблица 6

**Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа  
крови в изучаемых группах**

Показатель	ГЦК в исходе ЦП НСВ этиологии (n=28)	ЦП НСВ этиологии (n=30)	p
Общий билирубин	26,84±3,63*	41,77±4,96	p<0,05
Прямой билирубин	11,89±2,43*	24,65±2,34	p<0,001
Непрямой билирубин	15,26±2,3*	29,5±3,16	p<0,001
АЛТ	91,61±17,11*	37,32±9,81	p<0,001
Общий белок	65,29±4,64	58,85±7,13	p>0,05
Альбумин	36,32±6,63	29,11±2,0	p>0,05
Глюкоза	4,02±0,83*	6,88±0,78	p<0,05

Примечание: \* - различия статистически значимы (p<0,05)

Увеличение общего, прямого и непрямого билирубина, который был выше в группах с ЦП в исходе вирусных гепатитов, по сравнению с группами с ГЦК было связано с тем, что пациенты обращались в НИИ Вирусологии в период обострения ЦП, проявляемым в том числе и гипербилирубинемией. Уровень глюкозы был достоверно ниже в группах с ГЦК, по сравнению с группой ЦП, в исходе вирусных гепатитов, что обусловлено высокими метаболическими требованиями опухоли, в частности к глюкозе.

Таким образом, что выявленные в ходе работы жалобы и симптомы, а также особенности общего анализа крови и биохимических показателей, характерных для ГЦК, должны вызывать настороженность при проведении диспансеризации больных с ЦП в исходе вирусных гепатитов.

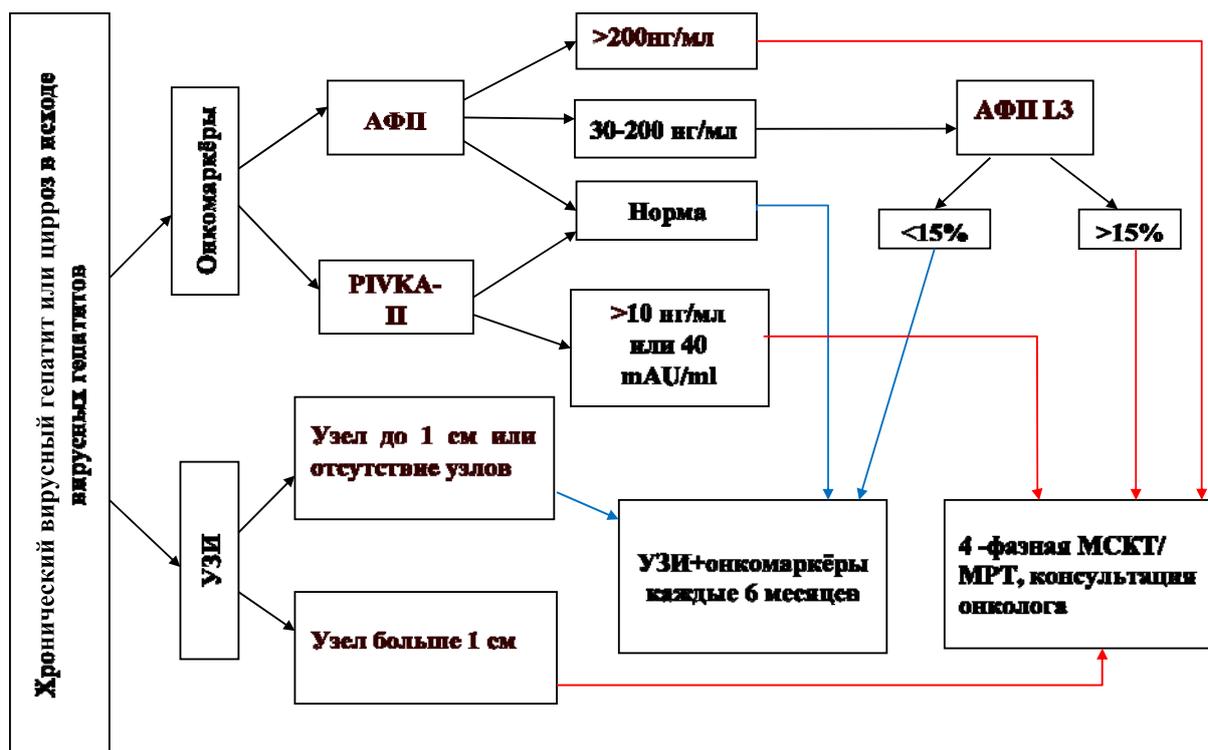
В пятой главе «Роль онкомаркеров в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами» описана возможность использования РІVКА II и АФП L3, ранее не применявшихся в Узбекистане, а также АФП в качестве онкомаркеров ГЦК в исходе хронических вирусных гепатитов. Для достижения поставленной задачи было проведено обследование 88 человек: 30 больных с ГЦК в исходе вирусных гепатитов, 30 больных с ЦП НВV, НВV+НDV и НСV этиологии без ГЦК и 28 здоровых добровольцев. В группе с ГЦК уровень АФП находился в пределах 303,9±120,5 нг/мл, был выше, чем в группе с ЦП, в которой средние показатели АФП составили 19,94±13,4 нг/мл (p<0,05), в то время как группе здоровых добровольцев АФП находился в пределах 2,58±1,5 нг/мл (p<0,05). Следует отметить, что у 9 (30%) пациентов с ГЦК уровень АФП был в пределах нормы. А у 11 (36,6%) с ЦП и у 1 (3,57%) здорового добровольца уровень АФП был выше верхней границы нормы. АФП L3 определяется из общего АФП, уровень которого должен быть выше 30 нг/мл, при этом уровень АФП L3 выше 15% характерен для ГЦК. Уровень общего АФП выше 30 нг/мл был у 21 (70%), при этом у 17 из них (56,6%) уровень АФП L3 был выше 15%, в то время, как в группе пациентов с ЦП в исходе вирусных гепатитов без ГЦК и в группе здоровых добровольцев, он не превышал порогового значения 15%. Для определения эффективности РІVКА II, по сравнению с АФП мы провели

анализ данного онкомаркера в исследуемых группах. В основной группе с ГЦК уровень Р1VКА II находился в пределах  $14,59 \pm 3,21$  нг/мл и был значительно выше, чем в группе с ЦП, где показатель Р1VКА II составил  $3,73 \pm 1,95$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), а в контрольной группе  $1,72 \pm 1,06$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Смоделированная прогностическая модель, характеризующая зависимость уровня Р1VКА II в зависимости от размера ГЦК, с помощью метода парной или множественной линейной регрессии продемонстрировала, что при увеличении размера опухоли на 1 мм следует ожидать увеличение уровня Р1VКА II на 0,495 нг/мл.

Наибольшую чувствительность имели АФП+Р1VКА II и АФП+АФП L3+Р1VКА II, а наименьшую Р1VКА II+АФП L3. Специфичность была выше у комбинации Р1VКА II+АФП L3 по сравнению с комбинациями АФП+Р1VКА II и АФП+АФП L3+Р1VКА II.

В рамках исследования был проведен скрининг среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами для ранней диагностики ГЦК. Скрининг был проведен 300 пациентов с хроническими вирусными гепатитами с применением онкомаркеров Р1VКА II и АФП. Из 100 пациента с HBV инфекцией у 4 (4%) Р1VКА II+АФП были выше нормы. Наличие объемного образования у 3 пациентов было подтверждено на УЗИ, у 1 пациента образование не визуализировалась на УЗИ, но было подтверждено на МСКТ. Из 4 (4 %) пациентов с изолированным повышением Р1VКА II - у 2 на УЗИ было обнаружено объемное образование, у 2 пациентов объемное образование было обнаружено при МСКТ. Изолированного повышения АФП в данной группе выявлено не было. Из 100 пациентов с HCV инфекцией у 6 (6%) пациентов Р1VКА II +АФП были выше нормы. У 5 из них объемное образование визуализировалось на УЗИ и у 1 на МСКТ. Только повышение Р1VКА II встречалось у 8 (8 %) пациентов, у 4 из них объемное образование обнаруживалось на УЗИ, а у 4 с помощью МСКТ. У 5 (5%) пациентов в этой группе наблюдалось изолированное повышение АФП. У 1 из них на УЗИ было обнаружено объемное образования. Ещё 2 пациента прошли МСКТ, на котором объемного образования выявлено не было и 2 пациента отказались от дальнейшего обследования. Из 100 пациентов с HBV+HDV инфекцией у 5 (5%) уровень Р1VКА II+АФП был выше нормы. Из них у 4 пациентов визуализировалось объемное образование на УЗИ и у 1 пациента объемное образование было выявлено при МСКТ. Из 5 (5%) пациентов с повышенным уровнем Р1VКА II у 3 на УЗИ было обнаружено объемное образование, у 2 пациентов объемное образование было обнаружено при МСКТ. Из 5 (5%) пациентов с изолированным повышением АФП у 1 пациента объемное образование было обнаружено на УЗИ, у 1 пациента на МСКТ объемных образований выявлено не было и 3 пациента отказались от дальнейшего исследования. На основании проведенного исследования нами был разработан и внедрен алгоритм диагностики ГЦК у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (рис. 1).



**Рис. 1. Алгоритм диагностики ГЦК у пациентов с хроническими вирусными гепатита**

Согласно алгоритму всем пациентам с хроническими вирусными гепатитами и ЦП вирусной этиологии следует проводить УЗИ и анализы на онкомаркеры. При узловом образовании больше 1 см следует проводить 4-фазное МСКТ или МРТ. При повышении P1VKA II выше нормы рекомендовано проведение 4-фазного КТ/МРТ исследования независимо от данных УЗИ. Пороговым значением для АФП с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности является уровень выше 200 нг/мл. Исходя из чего, согласно алгоритму, пациентам с уровнем АФП выше этого уровня рекомендовано пройти обследование на наличие ГЦК методом КТ/МРТ, а при уровне АФП 30-200 нг/мл и отрицательном результате P1VKA II и/или отсутствии объемного образования на УЗИ провести определение АФП L3. Всем пациентам с нормальными онкомаркерами и отсутствием объемного образования или наличием узла менее 1 см на УЗИ рекомендовано проходить скрининг на онкомаркеры и УЗИ каждые 6 месяцев. Данный алгоритм позволяет повысить уровень диагностики ГЦК, путем применения высокоспецифичных онкомаркеров. Разработанный алгоритм улучшит выживаемость и длительность жизни у пациентов с ГЦК, в виду более раннего выявления и своевременного лечения.

Кроме того, в рамках данного исследования была разработана компьютерная программа по оценке риска развития гепатоцеллюлярной карциномы при хронических вирусных гепатитах (свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № DGU 09259 от 29 февраля 2020 г), которая позволяет оценить

вероятность развития ГЦК, опираясь на ряд признаков. В программе учитывались пол, наличие вирусных гепатитов, ко-инфекция В и С, а также ВИЧ, степень активности ЦП по Чайлд-Пью, наличие вредных привычек, таких, как курение и алкоголь, а также уровень АФП и РІVКА II. Информация о пациенте может вводиться непосредственно во время приёма врачом или медицинской сестрой при непосредственном опросе пациента. Программа производит оценку риска развития ГЦК при хронических вирусных гепатитах в процентном соотношении.

При сравнительном анализе средний размер опухолевого узла, выявленного при УЗИ/МСКТ в группе пациентов, прошедших скрининг, был достоверно меньше, чем средний размер ГЦК у пациентов, находящихся на стационарном лечении в РСНПМЦОиР и составил  $31,59 \pm 11,68$  мм против  $115,13 \pm 46,17$  мм ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, следует отметить, что оптимальным является применение комбинации АФП+РІVКА II, в качестве онкомаркеров для раннего выявления ГЦК. Смоделированные, в процессе научной работы, прогностические модели, показали увеличение РІVКА II при увеличении опухоли, то есть уровень онкомаркера напрямую зависит от размера опухоли. При проведении в рамках исследования скрининга на ГЦК среди пациентов с ЦП в исходе вирусных гепатитов с применением АФП+РІVКА II, ГЦК была выявлена на ранней стадии, при которой 5-летняя выживаемость после абляции, резекции опухолевого узла и трансплантации составляет 70-80%. На основе проведенного исследования был разработан алгоритм для скрининга ГЦК среди пациентов с вирусными гепатитами, а также программа для ЭВМ, которые позволят проводить эффективную раннюю диагностику ГЦК в исходе вирусных гепатитов.

В шестой главе «**Анализ экономического бремени ГЦК в исходе вирусных гепатитов в Узбекистане**» проведен анализ экономического бремени ГЦК. Расчёт экономического бремени ГЦК был основан на анализе «стоимости болезни», который состоял из затрат, связанных с проведением диагностических мер, направленных на подтверждение диагноза ГЦК, а также на затраты диагностики и лечения, пациентов после подтверждения диагноза. Расчет финансовых затрат на лечение пациентов с ГЦК с позиции системы здравоохранения проводился согласно стандарту оказания медицинской помощи на 2021 год. Стоимость прямых и непрямых экономических потерь рассчитана по данным 2021 года. Непрямые расходы, обусловленные пособиями по временной нетрудоспособности, осуществлялись на основании Приказа министра труда и социальной защиты населения - МЮ 28.07.2007 г. за №1136-2. За неимением полноценных статистических данных, ряд показателей обрабатывались сбором необходимой информации. При оценке экономического бремени ГЦК определялось совокупное экономическое бремя болезни для государства с помощью определения и оценки, как прямых затрат, обусловленных ведением пациентов на различных этапах предоставления медицинской помощи, так и косвенных затрат, связанных с выплатами по временной нетрудоспособности, а также с недопроизводством валового внутреннего

продукта (ВВП). При расчете экономического бремени применялись показатели распространенности ГЦК с распределением пациентов, исходя из тяжести патологического процесса.

В ходе проведенного исследования был произведен расчет прямых затрат, связанных с оказанием медицинской помощи в зависимости от стадии заболевания, вида и объема предоставляемой помощи, оценка предполагаемых затрат на химиотерапию больным с ГЦК в исходе вирусных гепатитов. Исходя из расчетов, прямые расходы будут составлять 13157702439 сум в год.

Пособие по временной утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы выплачивается за весь период временной нетрудоспособности до дня восстановления трудоспособности либо установления инвалидности с ограничением способности к трудовой деятельности. Исходя из подсчетов, косвенные расходы составили 2703789360 сум в год.

Таким образом, предположительные общие затраты на оказание стационарной помощи в зависимости от стадии заболевания, оперативное вмешательство, химиотерапевтическое лечение, выплаты по временной и стойкой утрате трудоспособности, потери, обусловленные с недопроизводством ВВП при временной утрате трудоспособности с поправкой на фрикционные затраты у пациентов, взятых на учет с впервые в жизни установленным диагнозом ГЦК в исходе вирусных гепатитов составляет 15861491799 сум в год.

Наибольшие затраты приходятся на ГЦК в исходе вирусных гепатитов III и IV стадии и наименьшие на I стадию. Исходя из чего, особенно важным является ранняя диагностика ГЦК. Для оценки экономической эффективности своевременное выявление ГЦК в исходе вирусных гепатитов нами использованы анализа «минимизация затрат». Эффект от выявления ГЦК на ранних стадиях может быть выражен в экономии прямых затрат и косвенных затрат. В проведенном нами исследовании при применении алгоритма 86,7% пациентов будут диагностированы на I стадии ГЦК. Таким образом прямые затраты в год на 86,7% пациентов с I стадией и 23,3% пациентов с более поздними стадиями ГЦК составят 1652567735 сум, а косвенные затраты-1669432901 сум в год. При применении, разработанного в рамках диссертационной работы алгоритма минимизация затрат составит 12539491163 сум в год.

Таким образом, экономически выгодной является ранняя диагностика ГЦК в исходе вирусных гепатитов на уровне инфекционных стационаров, которая позволит выявлять данное заболевание на начальной стадии. Экономические потери при своевременном выявлении будут сокращены за счет снижения частоты стационарного, диспансерного наблюдения, снижения затрат препаратов для химиотерапии, снижения выплат по ВУТ и СУТ, а также за счет потери, связанные с недопроизводством ВВП.

Подводя итоги проделанной работы, следует отметить, что значимость исследования состоит в возможности раннего выявления ГЦК при вирусных гепатитах, которое позволит улучшить качество жизни пациентов, увеличить 5-летнюю выживаемость, а также сократить прямые и косвенные затраты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам научной работы на тему: «Усовершенствование ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV и HCV инфекции» сделаны следующие заключения:

1. Клиническая картина ГЦК в исходе вирусных гепатитов характеризуется более яркой симптоматикой. При этом у большинства пациентов ГЦК развивается на фоне ЦП (85,9%), однако ГЦК может развиваться и без ЦП (14,1%), что связано с прямым влиянием HBV и HCV на онкогенез.

2. Установлено, что при ГЦК в исходе вирусных гепатитов в отличие от ЦП, чаще встречаются выраженные боли в правом подреберье (57%), повышение температуры (57,1%), похудение (55,8%), а также повышение лейкоцитов (35,2%), нейтрофилов (52,4%), СОЭ (45,3%), тромбоцитов (11,2%) и АЛТ (29,1%), обусловленные онкологическим процессом.

3. Для раннего выявления ГЦК в исходе вирусных гепатитов оптимальное соотношение чувствительности (86,67%) и специфичности (79,31%) показала комбинация онкомаркеров АФП+PIVKA II.

4. Разработанные на основании проведенного исследования алгоритм и программа для ЭВМ способствуют раннему выявлению ГЦК и выбору дальнейшей тактики ведения пациентов с вирусными гепатитами.

5. ГЦК в исходе вирусных гепатитов является серьезной проблемой для системы здравоохранения и диктует необходимость раннего выявления ГЦК, что позволяет сократить прямые и косвенные затраты, связанные с ГЦК на 12 миллиардов 539 миллионов сум, а также нагрузку на систему оказания медицинской помощи, улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY, THE REPUBLICAN  
SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL CENTER OF  
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC  
DISEASES**

---

**THE RESEARCH INSTITUTE OF VIROLOGY OF THE REPUBLICAN  
SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL CENTER OF  
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIONS AND PARASITIC  
DISEASES**

**BRIGIDA KRESTINA STEPANOVNA**

**IMPROVEMENT OF EARLY DIAGNOSTICS OF HEPATOCELLULAR  
CARCINOMA IN HBV AND HCV INFECTION**

**14.00.10 - Infectious diseases**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL  
SCIENCE**

**TASHKENT-2022**

**The thesis of the doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2020.2.Phd/Tib1173.**

The dissertation (PhD) has been prepared at the Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infections and parasitic diseases.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific adviser:** **Khikmatullaeva Aziza Saidullaevna**  
Doctor of Medical Sciences

**Official opponents:** **Khudaikulova Gulnara Karimovna**  
Doctor of Medical Sciences, docent  
**Kamilov Farhod Khaidarovich**  
Doctor of Medical Sciences, docent

**Lead organization:** **Samarkand State Medical University**

Defense will take place « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 at \_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25.

Dissertation can be reviewed at the information Resource Center of Tashkent Medical Academy (is registered under number No \_\_\_\_ ) (Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25.

Abstract of dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 y.  
(mailing report No \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022y).

**L.N. Tuychiev**  
Chairman of the Scientific council for the award  
of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**N.U. Tadjieva**  
Scientific secretary of the Scientific council for the  
award of scientific degrees, doctor of medical sciences, docent

**B.M. Tadjiev**  
Chairman of the scientific seminar of the  
Scientific council for the award of scientific  
degrees, doctor of medical sciences, docent

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is to improve the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infection.

**The object of the research work** 131 patients diagnosed with HCC were treated at the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, 456 patients with HBV, HCV and HDV infection who were treated at the clinic of the Research Institute of Virology, as well as 28 healthy volunteers.

**Scientific novelty of the research was as follows:**

it has been proven that the course of hepatocellular carcinoma in the outcome of HBV and HCV infection is more severe than that of hepatocellular carcinoma of non-viral etiology;

established clinical and laboratory features of the formation of hepatocellular carcinoma in the outcome of liver cirrhosis of viral etiology, due to the metabolic activity of the tumor;

the role of tumor markers AFP, AFP L3, PIVKA II and their combinations in the diagnosis of hepatocellular carcinoma has been established;

It has been proven that early diagnosis of hepatocellular carcinoma and HBV and HCV infection leads to economic efficiency through "cost minimization".

**Implementation of the results of research.** Based on the results of a scientific study to improve the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infection:

approved and implemented in healthcare practice guidelines "Algorithm for diagnosing hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis" (approved by the Ministry of Health No. 8n-r/616 of December 30, 2019). The results improved the early diagnosis of HCC among patients with HBV and HCV infection;

the results of the study aimed at studying the improvement of early diagnosis of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infections have been introduced into healthcare practice, including the RSSPMCO and R and the Tashkent Regional Infectious Diseases Hospital (Reference of the Ministry of Health No. 08-29343 dated September 24, 2022);

the Program for risk assessment of hepatocellular carcinoma development in chronic viral hepatitis was developed (certificate of official registration of the program for electronic computers No. DGU 09259 dated February 29, 2020). The obtained results allowed to improve the early and timely detection of HCC, which will lead to an improvement in the quality of life of patients, an increase in the life expectancy of patients.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of the introduction, six chapters, conclusion and list of used literature. The dissertation presented on 112 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I Бўлим (I Часть; Part I)**

1. Бригида К. С. Диагностическая ценность АФП при первичном раке печени // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. – 2018. – № 2. – С. 8–12. (14.00.00; № 15).
2. Бригида К. С., Исмоилов У. Ю., Волкова Н. Н., Жолдасова Е. А., Эгамбердиев Д. М., Досчанов М. Т., Туйев Х. Н., Данияров Б. Ф. Особенности лечения гепатоцеллюлярной карциномы в зависимости от стадии заболевания // Клиническая и экспериментальная онкология. – Ташкент. – 2018. – № 4(6). – С. 76–86. (14.00.00; № 21).
3. Бригида К. С., Исмаилов У. Ю., Мирзаев У. Х. Ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы при вирусных гепатитах // Вестник ТМА. – Ташкент. – 2018. – № 3. – С. 27–32. (14.00.00; № 13).
4. Бригида К. С., Исмаилов У. Ю. Прогностическая значимость А – фетопротеина в развитии гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронических вирусных гепатитов // Вестник ТМА. – Ташкент. – 2018. – № 3. – С. 109–112. (14.00.00; № 13).
5. Бригида К. С., Хикматуллаева А. С., Локтева Л. М. Диагностическая ценность PIVKA II при гепатоцеллюлярной карциноме на фоне циррозов HBV и HCV этиологии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. – 2019. – № 5. – С. 89–93. (14.00.00; № 15).
6. Brigida K., Khikmatullaeva A., Abdukadirova M., Lokteva L., Ibadullaeva, N. The diagnostic value of AFP, AFP L3 and PIVKA II in hepatocellular carcinoma outcome of cirrhosis of the liver HBV and HCV etiology //International Journal of Pharmaceutical Research. – 2020. – Т. 12. – №. 2. – P. 1758–1762. ISSN: 0975 – 2366 doi: 10.31838/ijpr/2020.12.02.227. (Scopus).
7. Brigida K. S., Khikmatullaeva A. S., Egamberdiev D. M. Some features of a general blood test in patients with Hepatitis B virus and Hepatitis C Virus – Associated Hepatocellular Carcinoma //Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. – 2020. – Т. 8. – №. 11. – P. 167–171. ISSN: 23 48– 6805 doi: 10.21276/jamdsr.
8. Brigida K. S., Musabaev E. I., Khikmatullaeva A. S., Egamberdiev D. M. Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Hepatocellular Carcinoma Associated with Viral Hepatitis B // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2020. – Т. 10. – №. 8 – P. 557–562. p – ISSN: 2165 – 901X e – ISSN: 2165 – 9036 doi:10.5923/j.ajmms.20201008.04 (14.00.00; № 2).
9. Brigida K. S., Khikmatullaeva, A. S., Tuyev, H. N., & Musabaev, E. I. Some Features of Biochemical Blood Analysis in Patients with Hepatocellular Carcinoma Associated with Viral Hepatitis B and C //Annals of the

Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Т. 25. – №. 1. – P. 6550–6557. ISSN: 1583-6258 <https://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/822>. (Scopus).

10. Brigida K. S., Khikmatullaeva A. S., Akhmedova Sh. Kh., Turabova N. R., Musabaev E. I., The Use of AFP and PIVKA II for Screening Hepatocellular Carcinoma in Patients with Viral Cirrhosis // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2021. – 11(11) – P. 791–794. p – ISSN: 2165 – 901X e – ISSN: 2165 – 9036 doi:10.5923/j.ajmms.20211111.10 (14.00.00; № 2).

## II бўлим (II часть; Part II)

11. Бригида К.С. Диагностическая ценность АФП при подозрении на первичный рак печени // Медицина (Алматы). – 2018. – №. 10. – С. 64.
12. Досчанов М.Т., Джанклич С.М., Бригида К.С., Беркинов А.А., Ибрагимов Ш.Н., Туйев Х.Н. Эпидемиологические аспекты рака печени в Республике Узбекистан // Клиническая и экспериментальная онкология. – Ташкент, 2019. – №2(8). – С. 100–101.
13. Бригида К.С., Досчанов М.Т., Хикматуллаева А.С. Частота встречаемости вирусных гепатитов при ГЦК // Клиническая и экспериментальная онкология. – Ташкент, 2019. – №5. – С. 270–271.
14. Хикматуллаева А.С., Абдукадирова М.А., Курбанова С.М., Бригида К.С. Диагностика исхода хронических вирусных гепатитов в гепатоцеллюлярную карциному // Сборник тезисов международной научно – практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний.» – Ташкент, 2019. – С. 270–271.
15. Бригида К.С., Хикматуллаева А.С. Течение гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронических вирусных гепатитов // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2019. – №2. – С. 73–74.
16. Brigida K.S., Khikmatullaeva A.S. AFP in hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection // Materials of the XVI International scientific and practical Conference Science and Civilization. Sheffield, 30 January – 07 February, 2020. – P. 72–73.
17. Brigida K.S., Rahmatova D.S., Egamberdiev D.M. The incidence of HBV and HCV infection for tumors of liver and biliary tract. // Materialien von XVI International wissenschaftliche und praktische Konferenz Wissenschaft ohne Grenzen, Berlin 30 Merz – 7 April 2020. – P. 170–171.
18. Brigida K.S., Khikmatullaeva A.S. The diagnostic value of alpha – fetoprotein, alpha – fetoprotein – L3 in hepatocellular carcinoma associated with chronic viral hepatitis // Science and practice: implementation to modern society Manchester, Great Britain, 26 – 28.12, 2020. – P. 1215–1218.

19. Brigida K.S., Khikmatullaeva A.S., Egamberdiev D.M. General blood analysis in patients with hepatocellular carcinoma due to HBV and HCV infection // The 5 – the International Scientific and Practical Conference «Scientific Horizon in the Context of Social Crises». – Tokyo, Japan, July 26 – 28, 2020. – P. 52–54.
20. Brigida K.S., Khikmatullaeva A.S. PIVKA II as a diagnostic marker of hepatocellular carcinoma associated with viral hepatitis // International multidisciplinary scientific conferences on the dialogue between science & arts, religion. – Canberra, Australia, March – April, 2021. – P. 15–16.
21. Brigida K.S., Khikmatullaeva A.S., Egamberdiev D.M. Hematocrit and platelet count in patients with hepatocellular carcinoma of viral and non – viral etiology // International multidisciplinary scientific conferences on the dialogue between science & arts, religion. – Canberra, Australia, March – April, 2021. – P. 13–14.
22. Brigida K.S., Khikmatullaeva A.S., Kurbanova S.M The use of AFP and PIVKA II for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with HBV, HCV AND HBV+HDV etiology cirrhosis // Сборник тезисов Национального Конгресса по инфекционным заболеваниям. –Ташкент, 2019. – С. 8.
23. Бригида К.С., Хикматуллаева А.С., Абдукадирова М.А. Алгоритм диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами // Методические рекомендации. Утверждены в МЗ РУз 27 декабря. – Ташкент, 2019. – 19 стр.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 04.11.2022 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табағи 3,6. Адади 100. Буюртма № 226

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.